

## **Introdução**

A presente dissertação surge no âmbito da finalização do 6º ano do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, que inicia este ano o seu Mestrado Integrado.

Reconhecendo a importância de desenvolver competências de investigação não só no âmbito da produção de conhecimento científico mas também numa lógica de estudo-acção (isto é, a análise rigorosa e objectiva da evidência que permite intervir fundamentadamente), optou-se pela realização de um estudo de caso de uma doente que apresentava um conjunto de critérios de diagnóstico cuja etiologia não parecia ser óbvia. Reunidas as diferentes informações, foi encontrado o diagnóstico de Glomerulonefrite Membranosa Idiopática, uma patologia que se encontra entre as doenças renais que conduzem mais frequentemente à Síndrome Nefrótica, principalmente nos idosos, uma população que recorre com elevada frequência ao Serviço Nacional de Saúde. Pelo desafio da compreensão da patologia e também pelo interesse manifestado pela médica responsável pela doente em ser a orientadora da investigação, este projecto foi encetado.

A estrutura desta dissertação é constituída por duas partes fundamentais: uma primeira, em que a patologia é apresentada de acordo com a revisão bibliográfica realizada; uma segunda, em que o caso clínico é apresentado em pormenor e na qual é discutida e integrada a informação anteriormente apresentada, constituindo-se paralelamente hipóteses de prognóstico e melhores atitudes terapêuticas.

## **Métodos**

A metodologia utilizada nesta dissertação teve por base, primeiramente, uma recolha de bibliografia através das bases de dados digitais oferecidas pela Universidade, nomeadamente a PubMed (através do Portal B-on, da Fundação para a Computação Científica Nacional), com os termos “glomerulonefrite membranosa”, “glomerulopatia” e “síndrome nefrótica” nos idiomas português, inglês e espanhol, e da qual se recolheu um total de 43 artigos. Foi também realizada a pesquisa através de manuais de referência em papel. Toda a bibliografia é posterior a 1997, no sentido de trazer a este estudo a informação mais actual possível.

No que diz respeito à recolha de dados sobre a doente, procedeu-se à consulta do processo clínico fornecido pela orientadora, após a devida autorização do Presidente do Conselho de Administração do Hospital Sousa Martins. O anonimato da doente será mantido ao longo do texto, no sentido de preservar a protecção de dados pessoais.

Sendo um estudo de caso, compreende-se que as conclusões retiradas permitem apenas um conhecimento mais profundo da patologia e uma integração da teoria na prática, no sentido da aprendizagem clínica e desenvolvimento de competências do aluno, não se pretendendo, portanto, generalizar os dados obtidos ou concluídos à população geral.

## Capítulo I – Doenças Glomerulares

As doenças glomerulares são um grupo heterogéneo de doenças, tanto pela sua etiologia como pelas suas manifestações clínicas e evolução. Assim, o enfoque clínico permite classificá-las como *agudas*, que evoluem em dias, com um começo e muitas vezes um fim bem delimitado no tempo; *rapidamente progressivas*, que se caracterizam por uma deterioração progressiva da função renal ao longo de semanas ou meses, sem tendência espontânea à melhoria e *crónicas* com curso insidioso e evolução variável ao longo dos anos (Hernando *et al.* 2003). Analisando a sua etiologia podemos encontrar *glomerulonefrites primárias* quando a patogenia se limita ao rim e as manifestações sistémicas representam uma consequência directa da disfunção glomerular e *glomerulonefrites secundárias* quando fazem parte de uma doença multissistémica (Davison *et al.* 2005), no entanto, em alguns casos esta divisão não é clara. A maioria das glomerulonefrites primárias têm por base um mecanismo imunológico, mas é mais frequente o dano glomerular secundário a uma doença sistémica. Outra forma de organização baseia-se nas alterações histológicas encontradas, tendo a biópsia renal percutânea um papel fundamental pois permite distinguir diversos tipos morfológicos de lesão glomerular. Este tipo de classificação é a mais utilizada hoje em dia (Hernando *et al.* 2003).

Glomerulonefrite pode ser definida como um processo inflamatório, não purulento bilateral, simétrico (Netter 2003) que acomete fundamental ou inicialmente os glomérulos renais (Botella 2002). Posteriormente podem ser implicadas outras estruturas do nefrónio como os túbulos glomerulares e o interstício (Botella 2002). Os danos glomerulares podem ocorrer em qualquer dos componentes do glomérulo: no epitélio visceral (podócitos), na membrana basal glomerular, no endotélio capilar ou no mesângio (Tierney *et al.* 2007).

Cada glomerulopatia provoca síndromes particulares de disfunção renal, embora algumas possam partilhar a mesma síndrome (Greenberg *et al.* 1998). O diagnóstico requer, por isso, a identificação de uma dessas síndromes, seguido de investigação específica para determinar com mais rigor qual a glomerulopatia presente (Greenberg *et al.* 1998).

As doenças glomerulares são importantes não só devido ao risco de progressão para Doença Renal Terminal (DRT), mas também por causa da sua morbilidade e mortalidade a longo prazo, associada com o síndrome nefrótico e insuficiência renal crónica (Deegens & Wetzels 2007).

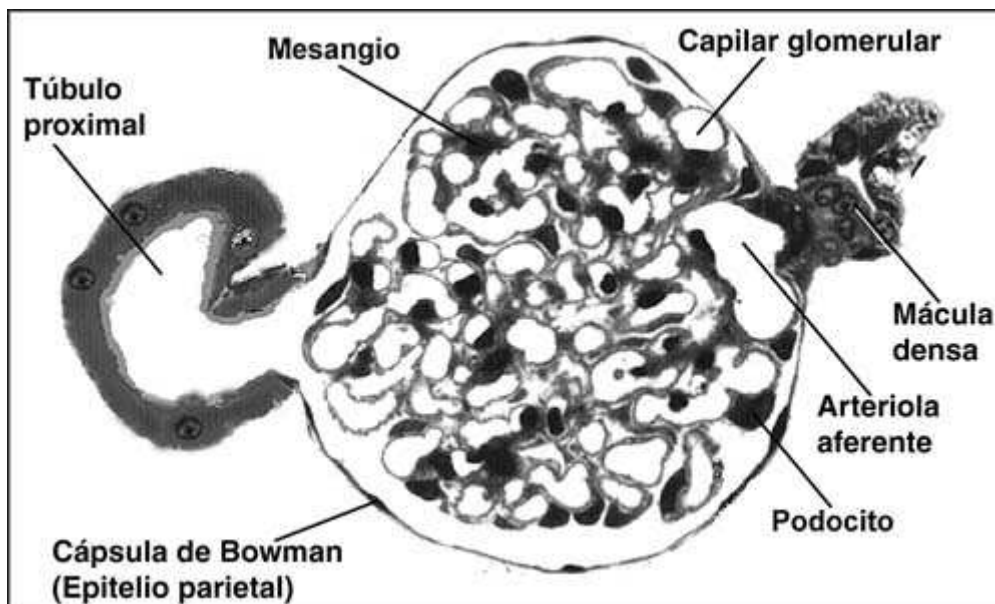
## **1. Anatomia e Fisiologia do Corpúsculo Glomerular**

Ao contrário do resto das estruturas que formam o aparelho urinário cuja função é armazenar e eliminar a urina, o rim é um órgão que possui uma estrutura muito complexa e característica, devido às suas numerosas funções bioquímicas e endócrinas. Por isso, a morfologia renal deve ser bem estudada se pretendemos compreender a fisiologia e as alterações patológicas que o rim pode sofrer e que são a causa de graves disfunções orgânicas (Hernando *et al.* 2003).

O Corpúsculo Renal representa um saco esférico, formado essencialmente por duas estruturas de diferentes origens embrionárias. A primeira estrutura é a rede de capilares especializados arranjados em vários lóbulos, contituída por ramos primários provenientes da arteríola aferente, reunindo-se no final do tufo capilar, na arteríola eferente. A segunda estrutura é a cápsula de Bowman, constituída por duas camadas de células epiteliais. A primeira camada, a camada visceral, é constituída por células denominadas podócitos, que cobre o tufo de capilares (Davison *et al.* 1998). Essa camada é incorporada e torna-se uma parte intrínseca da parede capilar, separada das

células endoteliais pela membrana basal glomerular (MBG) (Kumar, Abbas & Fasuto 2005). No pólo vascular, o epitélio visceral torna-se o epitélio parietal da Cápsula de Bowman, que se continua até ao pólo urinário, onde se inicia o túbulo contornado proximal (Davison *et al.* 1998). Entre estas duas camadas de células epiteliais fica uma cavidade onde é recolhido o primeiro filtrado plasmático, o Espaço de Bowman (Kumar, Abbas & Fasuto 2005).

Os corpúsculos renais são a parte inicial do nefrónio, por isso, o número de nefrónios existentes em cada rim é igual ao número de corpúsculos renais, mais vulgarmente reconhecidos como glomérulos (Davison *et al.* 2005).



**Figura 1.** Microfotografia de um corte semi-fino do rim de um animal, onde se pode observar a secção de um corpúsculo renal. Visualiza-se também o aparelho justaglomerular na entrada a arteríola aferente e, no pólo oposto, o nascimento do túbulo proximal. Imagem retirada de Hernando *et al.* 2003.

Segundo Hernando *et al.* (2003), Kumar, Abbas & Fasuto (2005), Brenner, Rector & Levine (2003), Davison *et al.* (1998) e Fogo *et al.* (2006), o corpúsculo renal é constituído por várias camadas celulares, as quais descrevo com maior promenor:

a) Camada fina de **Células Fenestradas Endoteliais**, cujos poros medem cerca de 70 a 100 nm de diâmetro; as partes fenestradas constituem cerca de 60% da superfície capilar e, ao contrário de outros epitélios fenestrados, os poros glomerulares endoteliais não contêm diafragma, estando por isso sempre abertos. Não constituem, portanto, significativa barreira à passagem de macromoléculas. A face luminal das células está carregada negativamente, pois é formada por diversas proteínas polianiónicas incluindo a sialoglicoproteína podocalixina, que é considerada o polianião principal da superfície glomerular endotelial e das células epiteliais. As células endoteliais encontram-se activamente envolvidas nos processos que controlam a inflamação, a coagulação e a imunidade, sendo que a alteração nestes mecanismos pode levar ao desenvolvimento de doença glomerular. Estas células expressam, na sua superfície, antigénios da classe II de histocompatibilidade e receptores do factor de crescimento vascular endotelial (VEGF), que é um importante regulador da permeabilidade microvascular e indutor da formação de fenestrações endoteliais. O VEGF é produzido pelas células epiteliais viscerais. Tal como as plaquetas, as células endoteliais contêm componentes da cascata da coagulação. Também sintetizam e libertam Endotelina-1 e Óxido Nítrico.

A principal função das células endoteliais é formar a primeira barreira à passagem dos constituintes sanguíneos do lúmen capilar para o espaço de Bowman. Os elementos figurados do sangue não têm acesso ao espaço subendotelial assim como certos elementos que não passam a barreira electronegativa das células endoteliais.

b) A **Membrana Basal Glomerular (MBG)** é constituída por uma camada central e electronodensa, a *lamina densa*, e duas camadas periféricas e

electronolucientes, a *lamina rara interna* e *lamina rara externa*. A espessura total da MBG varia entre 260 a 340 nm, sendo mais espessa nos homens. Similarmente a todas as células epiteliais, o endotélio e as células epiteliais viscerais sintetizam a sua correspondente membrana basal que, nesta zona do organismo, adopta uma disposição peculiar por fusão embrionária das duas membranas, originando a membrana basal glomerular.

Estas células sintetizam glicoproteínas incluindo colgénio (principalmente tipo IV), laminina, fibronectina, entactina e vários proteoglicanos polianiónicos (maioritariamente sulfato de heparina), entre outras. O colagénio tipo IV forma a rede de sustentação das outras glicoproteínas. O monómero desta rede é constituído por uma molécula de tripla hélice, composta por três cadeias  $\alpha$  e estas são constituídas por uma ou mais de seis tipos de cadeias  $\alpha$  ( $\alpha 1$  a  $\alpha 6$  ou COL4A1 a COL4A6), sendo a mais comum formada por  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 1$ . Cada molécula é dividida em três domínios: 7S no domínio amina terminal, no meio o domínio de tripla hélice e no terminal carboxilo o domínio (NC1) globular não colagenoso. Este último domínio, NC1, é importante para a formação da hélice e para manter unidos os monómeros de colagéneo na membrana basal. As glicoproteínas (laminina, entactina) e os proteoglicanos (sulfato de heparina, perlecano) ligam-se a esta super-estrutura de colagéneo. Estes componentes são fundamentais para percebermos as doenças glomerulares. A MBG possui locais, nas três camadas, com cargas negativas fixas, impedindo a filtração de macromoléculas carregadas electricamente. Estes locais são ricos em glicosaminoglicanos como o sulfato de heparina.

c) As **Células Epiteliais Viscerais** (podócitos) são células estruturalmente complexas e altamente diferenciadas. São as maiores células dos glomérulos. Elas sofrem modificações desde estados embrionários até à idade adulta e podem decrever-se como células estreladas com prolongamentos primários que se projectam até aos capilares e que, por sua vez, originam prolongamentos secundários, os pedicelos, que ficam aderentes à *lamina rara externa* da MBG. Estas células altamente diferenciadas não são capazes de se replicarem, mesmo sob tratamento a longo prazo com factor de crescimento do fibroblasto tipo 2.

No glomérulo normal, os pedicelos adjacentes encontram-se separados entre si por intervalos de filtração de 25 a 60 nm, ligados por um pequeno diafragma. O diafragma, por sua vez, dista da membrana basal em 60 nm. A sua estrutura molecular ainda não é bem conhecida, assim como o seu papel específico na barreira de filtração. No entanto, há evidência que duas proteínas, nefrina e CD2AP, sejam constituintes do diafragma e sejam essenciais para que a filtração normal ocorra. Outro aspecto relevante que contribui para o mecanismo de filtração glomerular é a carga negativa na superfície dos podócitos, sendo a sialoproteína podocalixina a principal responsável. Também se pode encontrar na membrana plasmática das células viscerais epiteliais o receptor C3b, o antigénio da nefrite de Heymann e a podoplanina (mantém a forma dos podócitos). Há evidência que as células viscerais epiteliais são responsáveis pela síntese e manutenção da MBG.

d) As **Células Epiteliais Parietais** são escamosas e cada uma tem um cílio longo e ocasionais microvilosidades de 600 nm de comprimento. A membrana basal destas células é constituída por múltiplas camadas (sendo o colagénio tipo 14 o

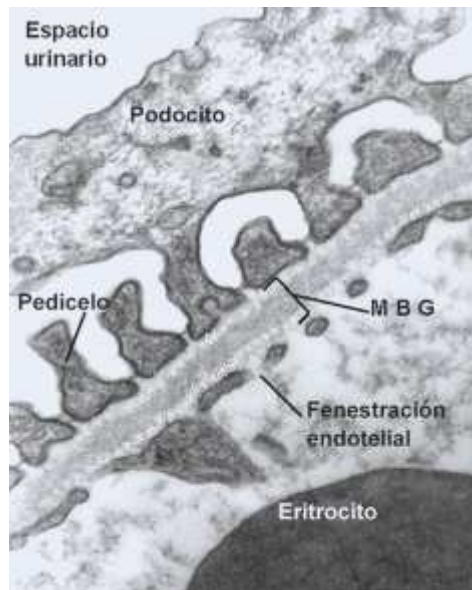
responsável pela sua organização) e a sua espessura varia entre os 1200 a 1500 nm. O proteoglicano mais comum é o sulfato de condroitina.

e) As **Células Mesangiais** (25% de todas as células glomerulares) e sua matriz constituem o mesângio, que ocupa a parte axial do glomérulo. Acredita-se que ele constitua a sustentação do tufo glomerular. A matriz mesangial é constituída por elementos da membrana basal, com composição característica. As células mesangiais são de dois tipos: células do músculo liso modificadas (representando 95% de todas as células mesangiais) e as células derivadas da medula óssea. Elas têm numerosas funções como: contracção, produção de matriz extracelular, secreção de mediadores inflamatórios e outros mediadores activos e capacidade fagocítica e pinocítica, depurando os resíduos da membrana basal glomerular e do espaço subendotelial. Elas possuem receptores para a angiotensina II, vasopressina, péptido natriurético auricular e prostaglandinas, entre outros. Estão em estreita ligação com a MBG quer por aposição directa dos processos celulares mesangiais, quer pelas microfibrilhas. Esta ligação parece prevenir a distensão da parede do capilar secundária à elevação da pressão hidráulica intracapilar. A localização das células mesangiais na região central intercapilar ou centrilobular, combinada com as suas características de contracção e relaxamento, faz destas células um importante candidato a participar no controlo da filtração glomerular, regulando o fluxo sanguíneo dentro do glomérulo.

### **1.1 Barreira de Filtração Glomerular**

Segundo Davison *et al.* (1998), a barreira de filtração é constituída pelo endotélio fenestrado, pela densa rede da MBG e pelos diafragmas das fendas que estão entre os pedicelos.

Esta barreira é completamente diferente da de outras partes do corpo humano, pois a permeabilidade da água, de pequenos solutos e iões é alta, enquanto que a permeabilidade para proteínas plasmáticas do tamanho da albumina ou maiores é muito baixa. A grande permeabilidade hídrica deve-se ao facto da passagem da água ocorrer por via extracelular. As características da selectividade da barreira de filtração são, pois, o tamanho, a forma e a carga das macromoléculas. A selectividade pela carga é baseada na grande acumulação de moléculas carregadas negativamente pela barreira de filtração como: a superfície das células endoteliais e epiteliais e o alto conteúdo de proteoglicano carregado negativamente, sulfato de heparina, da MBG. Assim, são repelidas as macromoléculas polianiónicas do plasma, como as proteínas. Em modelos experimentais, a remoção ou bloqueio desta barreira aniónica resulta em proteinúria. A selectividade pelo tamanho é, em parte, estabelecida pela densa rede da membrana basal glomerular. Contudo, a parte mais restritiva da barreira selectiva por tamanho parece ser os diafragmas das fendas. Moléculas sem carga com raio máximo de 1,8 nm, passam livremente. A partir desse comprimento é cada vez mais difícil e atingindo um valor de 4,0 nm ou superior já não há passagem através dos mesmos. A albumina plasmática tem um raio de 3,6 nm; se não fosse estar carregada negativamente, ela passaria a barreira de filtração. A importância da selectividade por tamanho dos diafragmas entre os pedicelos pode ilustrar-se na experiência com a filtração da ferritina (6,1nm de raio). Enquanto esta partícula carregada negativamente se acumula ao nível das células endoteliais fenestradas ou no espaço subendotelial, a sua forma em catião penetra a lâmina densa e acumula-se sob o diafragma. Isto permite concluir que as partes mais proximais da barreira são mais responsáveis pela selectividade por carga, enquanto que os diafragmas são mais selectivos pelo tamanho.



**Figura 2.** Microfotografia electrónica da estrutura da barreira de filtração glomerular onde se pode observar a constituição trilaminar da membrana basal glomerular. Observam-se também os finos diafragmas da fenda entre os pedicelos. Imagem retirada de Hernando *et al.* (2003).

## 2. Patogénese da Lesão Glomerular

As causas subjacentes às glomerulopatias não são bem conhecidas. Vários factores têm sido implicados como: agentes infecciosos, auto-imunidade, fármacos, doenças hereditárias, agentes ambientais. Até que se conheça a verdadeira etiologia, vamos actuando de acordo com as manifestações clínicas e os achados dos exames complementares de diagnóstico (Brenner, Rector & Levine 2003).

Durante a lesão glomerular desencadeiam-se processos de activação celular, alteração do fenótipo celular e do depósito da matriz extracelular. Como consequência disto, a morfologia da doença glomerular é muito variada. Apesar da etiologia e morfologia ser ampla, os factores que controlam a celularidade e os depósitos de matriz extracelular, denominados os mediadores da inflamação, são comuns a muitas doenças glomerulares (Hernando *et al.* 2003).

## 2.1 Factores desencadeantes

### a) Factores Imunológicos

Segundo Kumar, Abbas & Fasuto (2005), embora pouco se saiba acerca da etiologia da maioria das glomerulopatias, é sabido que a imunidade desempenha um papel importante no desenvolvimento de muitas lesões glomerulares. Podemos comprovar isto pela indução experimental de glomerulonefrites provocadas pelas reacções antígeno-anticorpo e também pelos achados glomerulares de depósitos de imunoglobulinas e factores de complemento na maioria dos pacientes com glomerulonefrites. A imunidade mediada por células também é interveniente, geralmente em sintonia com a imunidade humoral.

A extensão e as características da consequente lesão imunológica depende da acessibilidade e distribuição dos antígenos, das características bioquímicas dos depósitos imunológicos e dos mediadores inflamatórios específicos libertados secundariamente aos processos desencadeados pelo dano imunológico (Greenberg *et al.* 1998).

Em grande parte dos casos, a causa imediata de activação da resposta imunitária não é conhecida (Fogo *et al.* 2006).

Debruçando-nos sobre a imunidade humoral, foram estabelecidas duas formas de lesão associada a esta: lesão provocada pela reacção dos anticorpos, *in situ* (nos glomérulos) quer com antígenos glomerulares fixos e insolúveis (intrínsecos, como componentes celulares ou da matriz extracelular) quer com moléculas solúveis presentes nos glomérulos (antígenos “plantados”) mas não intrínsecas, ou lesão causada pelo depósito de complexos antígeno-anticorpo circulantes (sendo os antígenos desses complexos intrínsecos ou extrínsecos ao próprio organismo). Adicionalmente, há

evidência experimental que anticorpos citotóxicos dirigidos contra os componentes celulares podem causar lesão glomerular (Kumar, Abbas & Fasuto 2005).

Os imunocomplexos podem depositar-se no mesângio (por exemplo, na nefropatia por IgA), na parede capilar (nefropatia membranosa) ou em ambos (nefropatia lúpica). Este tipo de reacção causa lesão glomerular por dois mecanismos fundamentais: activação do complemento e activação dos receptores Fc (Hernando *et al.* 2003).

Quando os anticorpos reagem contra os antígenos intrínsecos do glomérulo, o dano que causam evidencia-se pela interferência com a função desempenhada pelo antígeno (por exemplo, activação ou inibição de certos receptores), ou pela fixação do complemento que liberta mediadores da inflamação ou morte celular (Hernando *et al.* 2003).

A genética parece ter participação activa. Em estudos experimentais animais, a produção de auto-anticorpos mostrou-se ser dependente de vários genes, um dos quais ligado ao MHC (Davison *et al.* 1998).

A quantidade de dados disponíveis sobre a participação da imunidade celular é menor, mas a sua participação na lesão glomerular não pode ser excluída. As células T são fundamentais para a indução das respostas humorais e também das celulares (Davison *et al.* 1998). O seu número nos glomérulos saudáveis é escasso, mas está aumentado em várias glomerulopatias (Hernando *et al.* 2003) e, de facto, a depleção de linfócitos T CD4 melhora a evolução de algumas nefropatias experimentais (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Alguns estudos sugerem, inclusivamente, que “células sintetizadas especificamente, utilizando macrófagos ou células glomerulares residentes como efectoras, podem induzir lesão glomerular sem a existência de depósitos de anticorpos e activação do complemento” in Couser (1998). Há estudos em animais onde foi demonstrado lesão glomerular provocada por activação da imunidade celular. Estes

resultados permitem por a hipótese de dano glomerular provocado por imunidade celular em vez da humoral, sendo importante considerá-la nas glomerulopatias sem depósitos de imunocomplexos (Couser 1998). A imunidade celular parece ser especialmente importante nas glomerulonefrites rapidamente progressivas.

Focalizando agora na acção do complemento, os seus componentes são sintetizados localmente tanto para defesa do hospedeiro, como para promoção da inflamação intersticial e cicatrização (Argote, Castro & Otero 2004). As vias do complemento são activadas quando existe o contacto com certas proteínas circulantes ou com os imunocomplexos depositados, levando à quimiotaxia leucocitária e, daí, à infiltração destas células no glomérulo. Chegam assim aos locais quimiotáticos os neutrófilos (chamados também por outras citocinas), libertando metabolitos tóxicos, oxidativos e proteases, danificando directamente as células glomerulares. Os macrófagos, em pequeno número, são normais residentes dos glomérulos mas a sua quantidade aumenta nas glomerulonefrites. Na lesão glomerular, estes são atraídos pelas citocinas libertadas pelas células T e pelas células mesangiais e, por sua vez, libertam IL-1 e TGF $\beta$ , que são estímulos importantes para a proliferação de matriz extracelular pelas células mesangiais. Também libertam oxidantes como o óxido nítrico (Gibson & More 1998 e Couser 1998). Os componentes C5b-C9 podem produzir dano estrutural e funcional. Também têm muita importância as citocinas, especialmente as IL-1 e o TNF, assim como o factor de crescimento derivado das plaquetas, o PDGF e o factor de crescimento transformador, TGF, na génese e na progressão das doenças glomerulares (Fogo *et al.* 2006).

#### b) Activação inespecífica da inflamação

Apesar dos capilares glomerulares serem estruturalmente diferentes dos restantes capilares corporais, onde ocorre a transmigração dos leucócitos por capilares

fenestrados e sob alta pressão e alto fluxo, os mecanismos responsáveis pelo início e manutenção da inflamação são os mesmos (Davison *et al.* 1998). Depois do início do dano glomerular, acontece uma resposta regulada activando-se mediadores pró-inflamatórios tanto nas células infiltrativas como nas células glomerulares, dando início a esta cascata com subseqüentes processos destrutivos e restauradores. Assim activa-se o complemento, acontece o influxo de leucócitos circulantes, dá-se a síntese de citocinas, a libertação de enzimas proteolíticas, a activação da cascata de coagulação e a síntese de mediadores lipídicos pró-inflamatórios (Argote, Castro & Otero 2004). Este padrão inflamatório, em algumas glomerulopatias, leva ao aumento da celularidade não só pelo infiltração de células, como pela proliferação de células glomerulares intrínsecas, particularmente as células mesangiais, em variadas proporções (Gibson & More 1998).

Concluindo, a inflamação glomerular é a base de todos os processos de dano glomerular porque a infiltração celular, aumento do número de células glomerulares e acumulação de matriz extracelular conduzem a consequências moleculares e celulares que, num contexto hemodinâmico específico, têm como consequência uma resposta glomerular, com comprometimento funcional celular, que leva posteriormente à morte celular e à destruição da matriz extracelular (Davison *et al.* 1998).

#### c) Mudança no microambiente celular

Segundo Hernando *et al.* (2003), entre as mudanças no microambiente que causam dano glomerular estão as alterações metabólicas, as alterações da matriz extracelular e os depósitos extracelulares.

Em células cultivadas, a hiperglicémia, modifica directamente o comportamento das células renais como a produção de citocinas e matriz extracelular, a expressão de genes reguladores da apoptose e o ritmo de mitose e apoptose.

Em certas glomerulopatias, acontece o depósito glomerular de matriz extracelular anormal, como por exemplo, o colagénio tipo III, ou o depósito de cadeias ligeiras e pesadas na amiloidose, levando ao dano renal.

d) Factores Hemodinâmicos

Os factores hemodinâmicos têm sido implicados na nefropatia por hipertensão e na lesão glomerular com redução da massa renal (Hernando *et al.* 2003).

Sabe-se que as células mesangiais aumentam a produção de matriz extracelular através do factor de crescimento transformador (TGF -  $\beta_1$ ) e há estimulação das células endoteliais que produzem factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Por outro lado, a hipóxia induz a produção de citocinas como IL-1, IL-8 e PDGF que aumentam a expressão do receptor Fas e este pode levar à morte celular por apoptose (Arduan, Arroyo & Rios 1997).

e) Factores tóxicos

Vários são os factores tóxicos capazes de causar lesão glomerular. Nestes estão englobados fármacos e as toxinas produzidas pelos agentes infecciosos. Uma de grande interesse é a verotoxina das estirpes de *Escherichia coli* que causa o síndrome hemolítico urémico (Hernando *et al.* 2003).

f) Agentes infecciosos

Os agentes infecciosos podem produzir toxinas ou causarem respostas imunes anómalas que levam ao dano renal. Os causadores agentes mais comuns são os bacterianos, uma vez que em relação aos virais apenas há demonstração da infecção das células glomerulares em cultivos, sendo mais difícil demonstrar a infecção *in vivo*. Recentemente foram demonstradas glomerulopatias causadas pela infecção do vírus da Hepatite B e do Citomegalovírus (Hernando *et al.* 2003).

### g) Factores genéticos

Os factores genéticos podem causar dano glomerular e podem também influenciar a predisposição para o desenvolvimento da lesão glomerular, a progressão da mesma e a resposta ao tratamento (Hernando *et al.* 2003). Entre as glomerulopatias causadas por defeitos genéticos as mais conhecidas são a Síndrome de Alport, causada por mutações de genes que codificam as cadeias de colagénio tipo IV, e a Doença de Fabry, causada pelo défice de lecitina-colesterol acetiltransferase (LCAT) ou de  $\alpha$ -galactosidase, entre outras.

## **2.2 Mecanismos básicos de lesão**

A unidade de filtração glomerular é fortemente dependente da sua normal estrutura. As células mesangiais e os podócitos têm função importante como agentes estruturais, contra-regulando as forças distensivas exercidas na parede capilar pela força hidrostática do sangue. Os pedicelos (com o diafragma da fenda) e o endotélio fenestrado contribuem quase exclusivamente para a filtração glomerular. A MBG é de importância óbvia e o dano na sua estrutura tem sérias consequências (Davison *et al.* 1998). Todos estes componentes são sujeitos a lesão e a função em conjunto fica inevitavelmente afectada, havendo repercussões clínicas dependendo do local lesado.

### 2.2.1 Mudanças no número e fenótipo das células

Nenhuma estrutura celular fica inalterada quando há dano celular. Todas as células intervenientes nesse processo, quer sejam as glomerulares intrínsecas (epiteliais, mesangiais e endoteliais), quer sejam as infiltrantes (neutrófilos, monócitos/macrófagos, linfócitos T e plaquetas), têm a capacidade de sintetizar uma grande diversidade de mediadores da inflamação que desencadeiam e amplificam os processos inflamatórios (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Assim, o

resultado de tudo isto é a alteração em número e em fenótipo celular (Hernando *et al.* 2003). A regulação do número de células glomerulares produz-se por três fenómenos: a quimiotaxia, a mitose e a morte celular quer por lise quer por apoptose, estando estes processos inter-relacionados (Arduan, Arroyo & Rios 1997).

### 2.2.2 Matriz extracelular

A matriz extracelular desempenha mais funções para além da função de suporte. Certos componentes da matriz interagem com receptores de células extrínsecas e esta funciona também como reservatório de citocinas, fazendo depender as respostas celulares do contexto da matriz (Davison *et al.* 1998). Os componentes da matriz extracelular são variados como: diversos subtipos de colagénio, glicoproteínas como a fibronectina, nidógeno/entactina, laminina, tenascina, osteonectina e trombospondina e proteoglicanos do tipo sulfato ou condroitina de heparina (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Nas glomerulopatias acontecem alterações da matriz extracelular desde desequilíbrios entre os diferentes componentes até a um aumento franco da quantidade de células da mesma, com produção aumentada quer de componentes intrínsecos (contribuindo para isso as células das três estirpes), quer de novas proteínas (como colagénio II e III). Pode variar o padrão de produção de isoformas como a fibronectina (tendo essas isoformas diferentes funções biológicas), podem produzir-se fragmentos de proteínas da matriz com acções diferentes das moléculas inteiras e aumentar a produção de enzimas degradadoras, dos seus inibidores e de receptores de matriz como as integrinas (Arduan, Arroyo & Rios 1997 e Hernando *et al.* 2003). O exemplo mais extremo é a glomerulosclerose em que todo o glómulo se encontra substituído por matriz extracelular anómala (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Lembrar que todas estas alterações na matriz extracelular acontecem devido ao processo inflamatório instalado,

provocado pelo seu conjunto de eventos mas a libertação de proteases por parte dos leucócitos parece ser um evento chave na destruição aguda da matriz (Davison *et al.* 1998).

### 2.2.3 Inflamação Intersticial

De acordo com Davison *et al.* (1998), a inflamação intersticial frequentemente acompanha a glomerulonefrite e a sua severidade e padrão constitui um determinante importante para o resultado final da lesão glomerular. Eles propõem 3 mecanismos gerais para explicar como a inflamação glomerular leva às alterações intersticiais:

- a) Difusão dos mediadores inflamatórios através da cápsula de Bowman – a acumulação peri-glomerular de leucócitos e de células fibroblasto-*like* é uma característica importante da glomerulonefrite severa.
- b) Difusão dos mediadores ao longo dos capilares peri-tubulares, providenciando mecanismos de inflamação intersticial.
- c) As células tubulares respondem às moléculas pró-inflamatórias filtradas a partir do glomérulo inflamado, amplificando ou iniciando a inflamação renal. Este efeito também pode ser provocado pela quantidade aumentada de proteínas filtrada.

## **2.3 Evolução do dano glomerular**

A lesão glomerular atravessa diversas etapas ao longo do tempo. Essa progressão caminha para a diminuição da celularidade glomerular.

Quando há dano glomerular, este manifesta-se directamente nas células ou na matriz atingidas mas a sua propriedade mais importante é a capacidade para induzir a produção de outros mediadores da inflamação que amplificam o dano glomerular (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Esses mediadores são responsáveis pelas principais

características das glomerulonefrites: recrutamento de leucócitos, proliferação das células glomerulares e expansão da matriz extracelular (Davison *et al.* 1998).

a) Quimiotaxia dos leucócitos

O recrutamento dos neutrófilos é um acontecimento precoce de diversas formas de nefropatias imunes experimentais. As moléculas que participam nesta quimiotaxia são: o complemento, os eicosanoides, o PAF, as quimiocinas e também têm papel relevante as moléculas de adesão. Este infiltrado é transitório, o que explica a dificuldade na sua detecção na maioria das glomerulonefrites humanas. Numa fase posterior são substituídos por monócitos e, em menor quantidade, por linfócitos T (Arduan, Arroyo & Rios 1997).

b) Proliferação de células glomerulares

A proliferação das células glomerulares, especialmente das mesangiais, é comum nas glomerulonefrites mas pode acontecer por aumento da taxa de mitose ou diminuição da taxa de apoptose (Arduan, Arroyo & Rios 1997). Os vários tipos de células glomerulares têm diferentes susceptibilidades ao estímulo proliferativo. Os podócitos são as que mais resistência oferecem a este tipo de estímulos (Davison *et al.*, 1998).

c) Expansão da matriz extracelular

Deposição excessiva de componentes da matriz extracelular é uma característica familiar da maioria das glomerulonefrites proliferativas humanas. Embora seja comumente associada com glomerulosclerose proliferativas, é agora evidente que mudanças na síntese da matriz ocorram cedo, depois de estar instalada a inflamação glomerular aguda e que a interação desta com os leucócitos tem o potencial de influenciar grandemente o resultado do processo inflamatório (Davison *et al.* 1998).

#### d) Resolução

Os mecanismos de amplificação e manutenção do dano glomerular podem evoluir no sentido da resolução da lesão ou no sentido da sua progressão para fibrose e esclerose renal.

A resolução pode ocorrer como consequência do tratamento farmacológico ou espontaneamente. Sendo a inflamação uma resposta regulada à lesão tecidual, há mediadores sintetizados que contrabalançam o dano. Por exemplo, substâncias reactivas de oxigénio são reguladas por anti-oxidantes e os efeitos da activação do complemento são limitadas por proteínas reguladoras. Neste sentido, é possível a resolução espontânea das lesões (Davison *et al.* 1998).

Segundo Arduan, Arroyo & Rios (1997), independentemente da resolução ser espontânea ou de origem farmacológica, ela acontece por três mecanismos:

1. Remodelação da matriz extracelular por libertação de plasmina e de metaloproteinases da matriz e por cessação da produção de material extracelular.
2. Normalização da celularidade glomerular, implicando a interrupção da quimiotaxia de leucócitos e o efluxo ou apoptose dos que já se encontram no glomérulo e apoptose do excesso de células mesangiais.
3. Remodelação dos capilares glomerulares (angiogénese).

A progressão do dano surge quando a causa da glomerulonefrite persiste ou quando há falhas nestes mecanismos (Hernando *et al.* 2003) . Segundo Davison *et al.* (1998):

- a) A eliminação defeituosa dos leucócitos pode ocorrer se estes não entrarem em apoptose, morrendo antes por necrose, falhando também os

macrófagos na sua fagocitose. Isto leva à desintegração dos leucócitos e libertação do conteúdo tóxico, exacerbando e perpetuando a inflamação.

b) Eliminação desequilibrada das células glomerulares em que um dos fenómenos contribuintes é resultado da infiltração persistente dos macrófagos que conduz à secreção local persistente de factores de “sobrevivência” que leva ao fracasso de eliminação das células glomerulares em excesso por apoptose, resultando em acululação excessiva quer de células quer de matriz extracelular, levando à cicatrização.

c) A persistência da matriz extracelular expandida parece contribuir para o dano glomerular, mas os mecanismos responsáveis ainda são desconhecidos, sendo de importância potencial a persistência da expressão de TGF- $\beta$ 1.

## Capítulo II – Glomerulonefrite Membranosa

### 1. Definição

A glomerulonefrite membranosa (GM) é uma causa comum de síndrome nefrótica no adulto e é uma importante causa de doença renal terminal (segunda causa mais comum nas glomerulonefrites primárias), especialmente nos idosos (Kumar, Abbas & Fasuto 2005, Deegens & Wetzels 2007, Troyanov *et al.* 2006 e O'Callaghan *et al.* 2003). É uma doença bem caracterizada histologicamente pelo espessamento difuso e uniforme da parede capilar glomerular, devido à acumulação subepitelial difusa de imunocomplexos, na ausência de alterações inflamatórias ou proliferativas no resto do glomérulo (Davison *et al.* 1998, Ponticelli 2007, Toro & Vilches 2004, Malluche *et al.* 2004). Segundo Davison *et al.* 1998, na maioria dos pacientes não se consegue identificar a entidade clinicopatológica responsável (glomerulonefrite membranosa idiopática), enquanto que numa minoria de pacientes a doença parece estar relacionada com agentes antigénicos ou ambientais provenientes de várias fontes (glomerulonefrite membranosa secundária).

A característica clínica que a caracteriza é a proteinúria (geralmente não selectiva), associada com hematúria microscópica. Cerca de 70 a 80 % dos pacientes apresentam síndrome nefrótica como apresentação inicial da doença e a hipertensão arterial bem como algum grau de disfunção renal também está presente no início num variável número de pacientes (Ponticelli, 2007).

O evolução da GM varia entre pacientes com proteinúria persistente nefrótica e progridem para doença renal terminal com toda a morbilidade e mortalidade associada, ou, pelo contrário, em muitos pacientes a doença tem uma evolução suave, com nenhuma ou mínima insuficiência renal e proteinúria que torna a doença auto-limitada no seu curso (O'Callaghan *et al.* 2003).

## 2. Epidemiologia

A prevalência das Glomerulopatias Primárias na população geral é de difícil avaliação porque é difícil encontrar condições ótimas para a realização de ensaios epidemiológicos (Simon *et al.* 2004). Wirta *et al.* (2008), um grupo finlandês, estudou a incidência da glomerulopatia na sua Universidade, usando como material biópsias consecutivas. Compararam os seus resultados com os de hospitais centrais próximos, com outros estudos e com os dos Centros de Registo de biópsia Europeus. Estes afirmam que a incidência de glomerulopatia varia de acordo com a raça, as características genéticas e demográficas de uma população, de acordo com factores ambientais e geográficos como o clima, factores socio-económicos, com a prevalência de doenças infecciosas e com a época do ano. Para além disso, a incidência varia de acordo com o nível de detecção dos achados urinários e com os recursos e política de biópsias que cada comunidade tem. Tudo isto não permite uma conclusão epidemiológica verdadeira, mas, do seu estudo resultou que a incidência de qualquer glomerulonefrite, providenciada pelos dados de biópsia, é cerca de 18 por  $10^5$ , valor igual ao de alguns estudos, mas superior relativamente aos dados do Centro de Registo Europeu. Este valor superior é justificado pela maior taxa de realização de biópsias. Estes autores revelam que, à semelhança de outros estudos europeus, o seu mostra que as Glomerulonefrites Mesangioproliferativas são as mais comuns (30-60%), principalmente à custa da Glomerulonefrite por IgA.

De acordo com este estudo e vários outros estudos europeus, a incidência da GM varia de 0,5 a 1,4 por  $10^5$ . Em termos de percentagens, o mesmo estudo mostra consonância com outros estudos e a incidência da GM varia entre os 10-22%. Ela constitui cerca de 9-15% da causa de diálise na Europa (Ramprasad 2000). A sua elevada incidência, apesar do seu bom prognóstico, faz dela a segunda glomerulonefrite

primária mais comum a progredir para Doença Renal Terminal (DRT) (Cattran 2001, Troyanov *et al.* 2006). Contudo, esta incidência de GM tem permanecido constante nas últimas três décadas, ao contrário das comuns glomerulonefrites primárias progressivas, que têm aumentado (Cattran 2005).

A GM já não pode ser considerada a causa mais comum de síndrome nefrótica nos países industrializados, correspondendo a 22-33% dos casos no adulto. Pelo contrário, os estudos apontam para a Esclerose Glomerular Segmentar e Focal como a causa mais prevalente de síndrome nefrótica nos países ocidentais (Ponticelli 2007, Davison *et al.* 2005).

Os homens são mais afectados que as mulheres, com uma predominância de 2:1 (Ponticelli 2007, Glassock 2003, Brenner, Rector & Levine 2003, Malluche *et al.* 2004) e o sexo masculino está associado a um aumento do declínio da função renal com o tempo, quando têm insuficiência renal crónica (Neugarten, Acharya & Silbiger 2000). Em mulheres jovens cuja biópsia renal revela GM, deve sempre suspeitar-se de forma secundária de glomerulopatia, particularmente por Lúpus Eritematoso Sistémico (Glassock 2003). A GM é rara nas crianças.

Muitos textos ainda evidenciam o pico de incidência da GM entre os 30 e os 50 anos, mas é de relevar a grande frequência desta nos idosos (Ponticelli 2007, Davison *et al.* 2005, Brenner, Rector & Levine 2003, Wasserstein 1997, Malluche *et al.* 2004, Deegens & Wetzels 2007). No momento da apresentação inicial da doença, mais de 80% dos pacientes tem idade superior a 40 anos (Glassock 2003). A GM é o tipo mais comum de glomerulopatia nos idosos (Davison *et al.* 2005, Deegens & Wetzels 2007), sendo diagnosticada em 37,4% dos doentes com síndrome nefrótica e a sua prevalência é 3 vezes superior à nefropatia por lesões mínimas, ou amiloidose, 6 a 8 vezes superior à

esclerose glomerular focal e segmentar ou glomerulonefrite membranoproliferativa (Deegens & Wetzels 2007).

Segundo Ponticelli (2007), Toro & Vilches (2003), Cattran (2005), Glassock (2003), Malluche *et al.* (2004), a GM idiopática é mais prevalente (75 a 80% dos casos) que a secundária (25 a 20%). Excepto se forem consideradas as áreas tropicais, onde o grande número de infecções endémicas faz com que o número de GM secundária seja superior ao da idiopática (Ponticelli 2007). A GM secundária associa-se a processos sistémicos como infecções, doenças auto-imunes, neoplasia e como resultado da exposição a fármacos ou agentes tóxicos (Ponticelli 2007, Toro & Vilches 2003, Cattran 2005, Glassock 2003, Brenner, Rector & Levine 2003). Muitas destas doenças sistémicas podem estar ocultas no momento da apresentação da doença e, por isso, é necessária uma investigação intensiva (Glassock 2003, Wasserstein 1997). A prevalência global da GM secundária é maior nas crianças e nos idosos (Glassock 2003, Malluche *et al.* 2004).

Causas de GM Secundária		
Associação com outras doenças	Infecções	Fármacos e tóxicos
Carcinoma	Hepatite B	Captopril
Linfoma	Hepatite C	Clopidogrel
Leucemia Linfocítica Crónica	Infecção por	Anti-inflamatórios não
Lúpus Eritematoso Sistémico	<i>Streptococcus</i>	esteróides (AINEs)
Diabetes Mellitus	Abcessos	Penicilamina
Artrite Reumatóide	Malária	Ouro
Tiroidite Auto-imune	Esquistossomose	Agentes Hidrocarbonados
Sarcoidose	Lepra	Formaldeído
Síndrome de Sjögren	Filiariose	Mercúrio
Anemia Falciforme	Sífilis	Solventes
Dermatite herpetiforme		Agentes de contraste
Pênfigo Bulhoso		
Psoríase Vulgar		
Síndrome de Guillian-Barré		
Doenças do Tecido Conjuntivo		

**Tabela 1:** Causas de GM Secundária (Ponticelli 2007).

A prevalência total de malignidade nos pacientes com GM é de 5,8%. Sendo esta dependente da idade, a prevalência nos pacientes com idade  $\leq$  a 60 anos é de 4,1% e nos pacientes com idade  $\geq$  a 60 anos é de 19,4%. Estes dados foram recolhidos por Glassock (1992), citado em Deegens & Wetzels 2007.

### **3. Manifestações Clínicas**

As manifestações clínicas desta doença são frequentemente insidiosas, sendo que a doença por vezes é descoberta acidentalmente em alguns pacientes. Em muitos outros casos (70 a 80 %), no momento da apresentação inicial ou da biópsia renal, os pacientes apresentam proteinúria não selectiva e nefrótica, em presença ou não de hipoalbuminémia e de edemas, sendo que, o aparecimento progressivo do edema é o indicador mais importante da doença (Geenberg *et al.* 2005, Brenner, Rector & Levine 2003, Glassock 2003, Wasserstein 1997, Davison *et al.* 1998, Toro & Vilches 2004 e Malluche *et al.* 2004).

Na maioria dos estudos, foi considerada síndrome nefrótica os achados de proteinúria com valores  $>$  3,5 g/dia, hipoalbuminémia, hiperlipidémia, edema (periférico, ascite, edema pleural e, mais raramente, edema pericárdico e anasarca) e lipidúria.

O aparecimento inicial da síndrome nefrótica não está associado com qualquer prodrómero de uma doença ou antecedente de infecção (Brenner, Rector & Livine 2003).

De acordo com Glassock 2003, 75% dos pacientes com proteinúria nos valores nefróticos excretam diariamente entre 3,5 a 10 g de proteínas por dia. Esta excreção é influenciada pelo exercício, dieta (ingestão de proteínas) e medicação (principalmente

os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).

Mais raramente, entre 10 a 20 % dos casos, a manifestação de apresentação corresponde a uma proteinúria assintomática não nefrótica ( $< 3,5$  g/dia) (Toro & Vilches 2004, Glassock 2003).

Detecta-se também hematúria microscópica em 30 a 50 % dos casos, mesmo que não se observem lesões inflamatórias histologicamente (Glassock 2003, Wasserstein 1997, Greenberg *et al.* 2005). A hematúria macroscópica é rara ( $< 5\%$ ) (Glassock 2003, Malluche *et al.* 2004, Davison *et al.* 2005).

A Hipertensão Arterial (HTA) é frequentemente encontrada depois da insuficiência renal, mas também está presente na apresentação inicial em 30-50% dos casos (Toro & Vilches 2004, Davison *et al.* 2005 e Wasserstein 1997).

Alguns pacientes, no momento do diagnóstico, apresentam função renal normal ou ligeiramente diminuída (10-20% dos casos) (Brenner, Rector & Livine 2003, Davison *et al.* 2005). De acordo com Davison *et al.* 2005, a insuficiência renal é, normalmente, ligeira e em alguns casos pode dever-se à hipoalbuminémia e a alterações no volume intra e extra-celular e menos a alterações parenquimatosas. A insuficiência renal aguda é rara mas, caso aconteça, deve investigar-se outros diagnósticos ou condições relacionadas tais como a trombose bilateral da veia renal, diurese excessiva ou o uso de medicação nefrotóxica.

O sedimento urinário é tipicamente benigno com hematúria microscópica (30-50%) depósitos de hialina, depósitos granulares (10-20%) e lipidúria com corpos ovais de gordura ou em forma de depósitos (Davison *et al.* 1998, Greenberg *et al.* 2005). Radiologicamente, os rins encontram-se normais ou ligeiramente aumentados de tamanho (Wasserstein 1997, Davison *et al.* 1998).

Os pacientes com GM estão sujeitos a várias complicações que podem levar à deterioração da função renal. Elas são: nefrite intersticial de hipersensibilidade aguda secundária aos diuréticos (como o furosemida e os tiazídicos), sobreposição ocasional de glomerulonefrite com crescentes (tipo I e tipo II), necrose tubular aguda quer espontânea quer após diurese, dislipidemia (níveis aumentados de colesterol total, LDL e triglicéridos e com níveis normais ou diminuídos de HDL), aterogénese acelerada, condicionada pela dislipidemia, alterações (não muito significativas) provocadas por perda de proteínas transportadoras de hormonas (T3 e T4), de metais (zinco, ferro) e de outras proteínas (como vitamina D, eritropoietina) e maior susceptibilidade a infecções (Greenberg *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004, Toro & Vilches 2004, Glassock 2003). Teoricamente também acontece nefrosarca (edema renal intersticial), mas ainda não foi bem reportado este acontecimento (Wasserstein 1997). As complicações tromboembólicas como trombose venosa profunda, trombose bilateral ou unilateral da veia renal, aguda ou crónica, e tromboembolia pulmonar, podem ocorrer e são mais frequentes nos pacientes com síndrome nefrótica persistente e hipoalbuminémia (< 2,5 g/dL) (Glassock 2003). A GM é a doença que mais predispõe à trombose da veia renal, e a sua frequência varia entre os 5-50%, de acordo com diversos estudos e métodos de detecção (Glassock 2003, Brenner, Rector & Livine 2003, Wasserstein 1997).

Uma apresentação da doença mais abrupta é sugestiva de GM secundária (Glassock 2003). De acordo com Davison *et al.* 2005, existem diversas características devem fazer suspeitar de uma causa secundária de GM, tais como: apresentação da doença em idades extremas como abaixo os 20 anos ou acima dos 60, presença de perda de peso, de problemas gastro-intestinais, de rash cutâneo, artrite ou factores de risco para hepatite. Devido à grande variedade de causas, as manifestações clínicas da GM

secundária presentes no momento do diagnóstico são mais variadas do que as da GM idiopática.

As manifestações clínicas da GM são iguais nos jovens adultos e nos idosos (Deegens & Wetzels 2007).

#### **4. História Natural**

A glomerulonefrite membranosa idiopática tem um percurso natural variável, mas no geral, a sua história natural é benigna, indolente, crónica e lentamente progressiva (Toro & Vilches 2004, Davison *et al.* 2005). É difícil saber o seu curso natural com precisão, uma vez que estão disponíveis vários resultados de diversos estudos. Isto deve-se ao facto de que a maioria dos estudos disponíveis têm critérios de inclusão muito diferentes e existem variáveis relacionadas com os pacientes (sexo, género, raça, características genéticas), com as condições geográficas, na duração do follow-up, que não são bem controladas (Malluche *et al.* 2004, Wasserstein 1997, Glassock 2003).

Glassock 2003, examinou vários estudos repletos de avaliação retrospectiva mas, alguns deles, continham variáveis que comprometiam um resultado mais verdadeiro. Contudo, ele pôde concluir que, na ausência de tratamento, a GM idiopática pode seguir os seguintes caminhos:

- a) remissão completa e duradoura das manifestações clínicas incluindo a proteinúria, com função renal estável;
- b) remissão completa da proteinúria seguida de uma ou mais reincidência, mas com função renal continuamente estável;
- c) remissão parcial da proteinúria nefrótica, seguida por função renal estável ou deterioração lentamente progressiva;

- d) proteinúria não-nefrótica persistente com ou sem deterioração progressiva da função renal;
- e) proteinúria nefrótica persistente acompanhada de deterioração progressiva lenta da função renal;
- f) proteinúria nefrótica persistente acompanhada de desenvolvimento de insuficiência renal aguda ou rapidamente progressiva (causada frequentemente por uma complicação como nefrite intersticial de hipersensibilidade ou glomerulonefrite com crescentes).

Alguns pacientes não tratados, para além de progredirem para doença renal terminal, podem mesmo morrer por complicações extra-renais (Ponticelli 2007, Toro & Vilches 2004 e Malluche *et al.* 2004) dentro de 5 a 15 anos depois do diagnóstico (Fogo *et al.* 2006).

Vários são os estudos com resultados acerca da evolução da GM idiopática.

Segundo Glassock 2003, a sobrevivência renal (paciente vivo e sem DRT), nos pacientes sem tratamento, em 5 anos está estimada entre 80-85%, em 10 anos entre 50-60% e em 15 anos entre 40-50%.

Outros estudos mostram que a sobrevivência renal sem tratamento se encontra entre 46-88% em 5 anos, em 60-90% em 10 anos, e 60% em 15 anos (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005, Greenberg *et al.* 2005, Davison *et al.* 2005, Brenner, Rector & Livine 2003).

A remissão completa varia entre 22-65% em 5 anos, entre 5-50% em 10 anos e entre 5% em 15 anos (Brenner, Rector & Livine 2003 Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005, Wasserstein 1997, Toro & Vilches 2004, Davison *et al.* 2005).

A remissão parcial varia entre 8-35% em 5 anos, 28-50% em 10 anos e 28% em 15 anos (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005, Wasserstein 1997, Davison *et al.* 2005).

A remissão espontânea (sem uso prévio de esteróides ou fármacos imunossupressores) varia entre 30-45% dos casos (Praga, Polanco e Solís 2008).

A insuficiência renal progressiva varia entre 20-60% (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005, Toro & Vilches 2004, Praga, Polanco & Solís 2008, Greenberg *et al.* 2005), sendo que 20% evolui para insuficiência renal rapidamente progressiva (num espaço de poucos meses e, em alguns casos, iniciando-se já no momento do diagnóstico: GM agressiva ou rapidamente progressiva) e 15-25% evolui para uma forma lentamente progressiva, por um período prolongado (anos) de proteinúria nefrótica (Praga, Polanco & Solís 2008).

A progressão para DRT varia entre 9,5-22% em 5 anos, 27-50% em 10 anos e 25-50% em 15 anos (Davison *et al.* 2005, Wasserstein 1997, Du Buf-Vereijken, Branten e Wetzels 2005).

Os que requerem diálise em 5 anos variam entre 9,5-16% (Toro & Vilches 2004) e entre 6-23% em 10 anos (Glasscock 2003).

Em vários estudos, o tempo médio de desenvolvimento de insuficiência renal foi de 2-2,5 anos e nenhum paciente se encontrava com função renal normal no final de 5 anos de follow-up (Du-Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005).

A remissão completa é mais frequente nos primeiros 12-24 meses após a apresentação da doença, mas pode acontecer em qualquer altura do curso da doença (Cattran 2005, Praga, Polanco & Solís 2008), bem como a evolução para a forma agressiva (Praga, Polanco & Solís 2008). Existem casos com progressão mais tardia, mas estes diminuem com o passar do tempo (Praga, Polanco & Solís 2008).

De acordo com Glassock 2003, os pacientes que entraram em remissão completa não tiveram mais reincidências em cerca de 50% do tempo; tiveram uma ou mais reincidências de síndrome nefrótica em 30% do tempo e uma ou mais reincidências de síndrome não nefrótica em 20% do tempo. Dos pacientes com remissão completa espontânea, 20-50% deles tiveram pelo menos uma reincidência (Greenberg *et al.* 2005). Uma remissão completa e uma probabilidade menor de ter uma reincidência observa-se nos pacientes com proteinúria subnefrótica e nas mulheres (Greenberg *et al.* 2005).

A progressão para DRT é pouco provável (1%) nos pacientes que experimentaram pelo menos uma remissão completa e a remissão completa permanente foi observada em cerca de 75% dos pacientes (Glassock 2003).

Apesar de haver evidência de um prognóstico favorável a longo prazo nos pacientes que têm remissão completa da proteinúria, não há dados em relação àqueles onde há apenas uma diminuição da mesma. Apesar de não haver evidência de um valor específico que traduza a redução da proteinúria, este resultado é frequentemente utilizado como um achado positivo nos estudos controlados randomizados (Trojanov *et al.* 2004).

Os pacientes que sempre apresentaram proteinúria não-nefrótica têm sobrevivência renal de 100% em 10 anos (Du Buf-Vereijken, Branten e Wetzels 2005).

Cerca de 20-30% dos pacientes continuaram a experimentar proteinúria nefrótica, com ou sem insuficiência renal progressiva (Glassock 2003).

Segundo Ponticelli (2007) e Davison *et al.* (2005), a taxa de mortalidade nos pacientes não tratados varia entre 6-20%, em pacientes com idade média de 50 anos, sendo a maioria das causas não-renais. Se a morte é incluída como causa de insuficiência renal, mais de 65% dos pacientes nefróticos não-tratados morrem ou

sofrem de DRT num período de 15 anos. De acordo com Ponticelli (2007), no passado, a principal causa de morte nos pacientes nefróticos era provocada por infecções, mas hoje a mortalidade por infecções tem vindo a diminuir, pelo menos nos países desenvolvidos. Excluindo a falência renal, hoje em dia as principais causas de morte nos pacientes com síndrome nefrótica são as complicações cardiovasculares e trombóticas, pois há maior risco de ocorrerem estas complicações nestes pacientes mesmo que a glomerulopatia não esteja a progredir (Cattran 2005). Isto pode dever-se a um defeito subjacente na coagulação e/ou na reparação tecidual e/ou a sequelas a longo prazo resultantes da condição prolongada de síndrome nefrótica (Cattran 2005). Outras causas de morte não-renais são o cancro e o tratamento farmacológico (Davison *et al.* 2005).

O prognóstico das formas secundárias de GM depende, entre outros motivos, da causa subjacente.

## **5. Fisiopatologia**

De acordo com Couser (2005), o conhecimento acerca dos mecanismos fisiopatológicos da GM aconteceu a partir de vários avanços científicos nos últimos cinquenta anos, começando com o contributo da microscopia electrónica e da imunofluorescência que permitiu a análise das biópsias renais. Este caminho abriu outro, o da imunopatologia, que trouxe a exploração dos mecanismos causais das doenças. Na era de 1980 surge a cultura das células e a era da biologia molecular e genética, focalizando os estudos na biologia dos podócitos.

A patogénese da GM envolveu um conceito inicial: o equivalente humano clássico da doença do soro mas actualmente, é aceite de a GM, como muitas doenças glomerulares imunes, é a manifestação de uma resposta imune a auto-antígenos, que neste caso se encontram nos podócitos.

Central na patogénese da GM é a formação de múltiplos depósitos finamente granulares e electronodensos de imonocomplexos exclusivamente na lâmina rara externa da membrana basal glomerular, causando espessamento da parede capilar (Nangaku, Shankland & Couser 2005, Ronco & Debiec 2006, Davison *et al.* 1998).

O alvo da lesão glomerular na GM são as células viscerais da cápsula de Bowman, os podócitos, sob os quais os depósitos se formam (Nangaku, Shankland & Couser 2005). Estes imunocomplexos subepiteliais estão separados da circulação pela MBG e, por isso, não interagem com as células inflamatórias circulantes nem causam inflamação, mas provoam dano glomerular por lesarem e/ou activarem os podócitos através de processos dependentes do complemento (Nangaku, Shankland & Couser 2005).

Os mecanismos patogénicos que levam a esta localização dos imunocomplexos e subsequente lesão, não estão completamente entendidos (Brenner, Rector & Livine 2003, Greenberg *et al.* 2005). A natureza dos antígenos envolvidos nestes depósitos de complexos imunes e a sua proveniência permanece desconhecida. É até aceite que existem várias combinações de antígeno-anticorpo na génese desta glomerulopatia. De acordo com Malluche *et al.* (2004) e Brenner, Rector & Livine (2003), são formuladas duas hipóteses para a formação destes depósitos. A primeira consiste na circulação periférica de imunocomplexos de tamanho intermédio que escapa à fagocitose por parte do sistema reticular endotelial e passa a MBG depositando-se no espaço subepitelial. Este mecanismo é o que opera em alguns casos de GM secundária pois foram detectados imunocomplexos circulantes nas GM associadas com Lúpus Eritematoso Sistémico, Hepatite B, ou neoplasia e também, em alguns casos, o antígeno foi recolhido no glomérulo. A segunda hipótese está mais de acordo com o mecanismo de formação da GM idiopática e consiste na formação de imonocomplexos *in situ*,

reagindo os anticorpos com os antígenos implantados no glomérulo ou com antígenos endógenos glomerulares. Nestes casos, detecta-se muito raramente a presença de imunocomplexos circulantes e nenhum estudo conseguiu mostrar que esses imunocomplexos circulantes eram os mesmos que os detectados nos depósitos glomerulares (Ponticelli 2007).

A GM é, portanto, considerada uma doença mediada por imunocomplexos (Ponticelli 2007).

O modelo experimental da nefrite de Heymann tem sido largamente usado para compreender a patogénese da GM idiopática, pois esta mimetiza as características funcionais e morfológicas da GM humana (Malluche *et al.* 2004, Brenner, Rector & Livine 2003, Ponticelli 2007, Wasserstein 1997, Ronco & Debiec 2006). O principal foco de investigação deste modelo está relacionado com a identificação do(s) antígeno(s) responsável(eis) pela glomerulopatia e a subsequente resposta imune, providenciando conceitos moleculares e cinéticos da formação dos imunocomplexos e da lesão capilar glomerular (Ronco & Debiec 2006, Davison *et al.* 2005). Este modelo permitiu vários estudos e destes resultou a identificação, nos animais estudados, de dois determinantes antigénicos principais: a megalina e a proteína associada ao receptor (Malluche *et al.* 2004). Segundo Malluche *et al.* (2004) e Ponticelli (2007), a megalina (anteriormente denominada gp 330), é uma glicoproteína grande, de baixa densidade, que faz parte dos podócitos e das células tubulares proximais em bordadura em escova (neste último local em maior quantidade). A megalina faz parte da família do receptor LDL e funciona como um receptor endocítico que recolhe inúmeras macromoléculas como o plasminogénio, o activador do plasminogénio, a ferritina e o cálcio. Na nefrite de Heymann, os anticorpos circulantes anti-megalina atravessam a MBG e ligam-se aos antígenos (epítomos específicos da megalina) localizados na base das células epiteliais

viscerais, formando imunocomplexos *in situ*. A proteína associada ao receptor liga-se à megalina, funcionando como um chaperone intracelular. Os podócitos respondem aumentando a taxa de síntese da megalina. Ciclos repetidos deste processo fazem acumular imunocomplexos nestes locais. Outros estudos com coelhos e ratos mostraram que outras proteínas dos podócitos como as endopeptidases neutras, a dipeptidil peptidase IV e a aminopeptidase A podem representar um alvo para a formação dos imunocomplexos *in situ* (Ronco & Debiec 2006, Ponticelli 2007).

A nefrite de Heymann permite trazer a evidência de que a deposição de imunocomplexos resulta da formação destes *in situ*, permitindo extrapolar esta conclusão para a GM idiopática humana; contudo, o antígeno-alvo ainda não foi identificado. Há estudos, em humanos, que identificaram a presença da endopeptidase neutra e da dipeptidil peptidase IV nos podócitos (Couser 2005, Ronco & Debiec 2006 e Ponticelli 2007).

De acordo com Brenner, Rector & Livine (2003), Ponticelli (2007), Davison *et al.* (2005), independentemente da natureza dos depósitos de imunocomplexos, os mecanismos que conduzem ao estado proteinúrico ou nefrótico estão melhor compreendidos, devido aos dados de experiências da nefrite de Heymann passiva. Neste modelo, a formação dos imunocomplexos na zona subepitelial conduzem à activação do complemento, levando à formação do complexo de ataque à membrana (MAC) C5b-C9 que se insere na membrana plasmática dos podócitos. Este leva à disfunção dos podócitos e, conseqüentemente, à proteinúria (Ronco & Debiec 2006). Segundo Davison *et al.* (2005), em várias experiências com animais, a lesão dos podócitos que conduz à proteinúria parece estar dependente da formação do MAC, pois a depleção do complemento nestes não conduziu à proteinúria, independentemente de se terem formado os imunocomplexos. Na nefrite de Heymann, apenas as subclasses de IgG que

se ligam de forma muito eficaz ao C1q é que conduzem à proteinúria (Ronco & Debiec 2006) e nesta nefrite, é frequente ser a IgG4 (Nangaku, Shankland & Couser 2005).

De acordo com Fogo *et al.* (2006), os imunocomplexos levam à activação do complemento mas não à quimiotaxia e activação de células inflamatórias com a subsequente proliferação celular. Isto acontece porque as células inflamatórias não passam a MBG.

A excreção aumentada de proteínas de alto peso molecular leva à formação do C5b-9 nos túbulos acarreta a formação de fibrose intersticial progressiva (Nangaku, Shankland & Couser 2005).

Segundo Davison *et al.* (2005), o complexo MAC foi encontrado na urina dos animais testados com nefrite de Heymann, sendo, nestes casos, um marcador da actividade da doença (). Na GM humana, o MAC tem sido documentado nas biópsias, juntamente com os imunocomplexos, mas a sua presença não se pode correlacionar com a gravidade da proteinúria ou a presença de síndrome nefrótica; foi antes sugerido que, em vez da deposição do MAC, a expressão glomerular de várias moléculas de adesão pode ser mais sugestivo de doença avançada. O MAC também foi encontrado na urina dos seres humanos e isto permitiu associá-lo ao curso da doença em alguns estudos.

A lesão glomerular, que leva à destruição da barreira de filtração, provocada pela activação do C5b-9 continua a ser uma área de investigação, mas há vários mecanismos propostos. De acordo com Davison *et al.* (2005) e Ponticelli (2007), quantidades subclínicas de C5b-9 podem estimular os podócitos a produzir um certo número de mediadores inflamatórios como prostanoídes, proteases, componentes da matriz extracelular, citocinas como o TGF-  $\beta$  e espécies reactivas de oxigénio (ROS) que, no seu conjunto, alteram a barreira de filtração glomerular por peroxidação das proteínas membranares, lípidos e do colagénio, lesando quer as células epiteliais, quer a MBG. Há

também alteração do citosqueleto (dissolução da actina, diminuição da expressão de nefrina, redução da ligação actina-nefrina) com consequente distribuição anormal das proteínas dos diafragmas entre os pedicelos e descolamento dos podócitos que se difundem para o espaço de Bowman. O MAC também tem sido implicado na activação de várias vias de sinalização e alguns destes sinais agravam ainda mais a lesão glomerular (por exemplo, a activação do sinal extracelular relacionado com a cinase ERK2 devido à proteína C cinase).

A reacção dos podócitos resultante destas transformações é variada. Segundo Nangaku, Shankland & Couser (2005) pode ocorrer apoptose induzida pela expressão excessiva genética de TGF- $\beta$ , não sendo possível visualizar os podócitos em apoptose *in situ*, mas eles contribuem para a perda celular na urina. Pode acontecer descolamento dos mesmos da MBG, já explicada anteriormente, e também hipertrofia em vez de proliferação (postula-se que seja porque há um mecanismo que interrompe a regulação do ciclo celular). Todas estas respostas dos podócitos leva ao aumento da permeabilidade às proteínas plasmáticas. A perda dos podócitos, aliada à sua limitação em compensar essa perda é a base do desenvolvimento de glomerulosclerose (Ronco & Debiec 2006).

Adicionalmente, é observado um aumento da matriz extracelular devido à síntese de grande quantidade de TGF- $\beta$  que aumenta a produção de colagénio tipo IV e laminina, apreciado a nível microscópico como um espessamento em espículas da MBG (Ronco & Debiec 2006, Davison *et al.* 2005). Este aumento da espessura da MBG leva ao aumento da permeabilidade da mesma, conduzindo à proteinúria (Fogo *et al.* 2006). Embora estudos recentes indiquem que apenas certas isoformas de receptores TGF- $\beta$  levam à proliferação de matriz, no modelo de Heymann, esta citocina pode ser encontrada numa concentração elevada na urina dos pacientes com GM.

De facto, a proteinúria na GM resulta mais de uma perda na selectividade das proteínas em relação ao seu tamanho do que em relação à selectividade pela carga (Fogo *et al.* 2006).

De acordo com Davison *et al.* (2005), apesar do foco da lesão estar centrado para o complemento, a imunidade humoral e a mediada por células também são factores importantes de dano glomerular, pelo menos no modelo experimental. Os depósitos de imunocomplexos e a activação do complemento estão dependentes das respostas humorais por parte das células T CD4<sup>+</sup>. Esta ajuda das células CD4 é função das células Th2, que produzem interleucinas (IL) -4, -5, -6, -10 e -13. O papel da lesão provocada pela imunidade celular é apoiado pela observação da diminuição da lesão que a depleção de células T citotóxicas CD8 provoca e pela modificação da doença provocada pelos tratamentos com anti-CD4 and anti-CD8.

## **6. Diagnóstico**

### **6.1. Achados patológicos microscopia**

A suspeição clínica de lesão renal com características de síndrome nefrótica leva à confirmação diagnóstica da patologia causadora por biópsia renal e análise histopatológica por microscopia electrónica e por imunofluorescência (Wasserstein 1997). Estudos laboratoriais não possuem sensibilidade nem especificidade suficientes (Deegens & Wetzels 2007). A biópsia renal é adiada nos pacientes onde o tratamento imunossupressivo não é uma opção razoável, incluindo aqueles com insuficiência renal avançada, os com proteinúria subnefrótica (sobre os quais se prevê um bom prognóstico e não se oferece um tratamento específico) e nos pacientes idosos cujo risco de terapia impede o tratamento (Wasserstein 1997).

A microscopia electrónica permite o diagnóstico definitivo da GM, embora um diagnóstico com confiança possa ser feito com base nos dados da microscopia óptica e de imunofluorescência (Brenner, Rector & Levine 2003).

Segundo Fogo *et al.* (2006), as alterações morfológicas da GM, evidenciadas pela biópsia, estão habitualmente presentes em todos os glomérulos, com pouca variação na severidade das lesões. Mas estas alterações podem, no entanto, diferir entre diferentes pacientes ou entre diferentes biópsias efectuadas no mesmo paciente mas em diferentes alturas. Isto explica-se pelo facto das alterações patológicas evoluírem cronologicamente. Estas alterações podem ser muito subtis ou mesmo não visíveis.

Vários sistemas de coloração foram usados para descrever as alterações ultra-estruturais patológicas observadas (Ehrenreich and Churg 1968; Bariety *et al.* 1970; Gartner *et al.* 1977), mas a mais usada actualmente é uma versão modificada da escala de Ehrenreich e Churg, que inclui a adição do Estado V de lesão (Davison *et al.* 2005). A descrição dos estadios que se segue teve em consideração os dados dos autores Davison *et al.* (2005), Brenner, Rector & Livine (2003), Malluche *et al.* (2004).

### ***Estadio I – depósitos subepiteliais***

Na GM idiopática, na alteração ultra-estrutural mais precoce o glomérulo aparece normal na microscopia óptica, mas a electrónica mostra depósitos subepiteliais (entre a MBG e as células epiteliais) electronodensos pequenos, espaçados e fusão difusa dos pedicelos. A imunofluorescência mostra depósitos granulares de IgG e C3 ao longo dos capilares.

### ***Estádio II - formação de espículas***

Neste estágio, a microscopia óptica mostra um espessamento difuso e uniforme da MBG, onde a coloração com prata mostra as características espículas. Na microscopia electrónica, pode ver-se que essas espículas surgem devido à projecção das células epiteliais da MBG entre dos depósitos subepiteliais. Elas estão virtualmente presentes em cada loop capilar. Com a progressão da doença, as pontas das espículas tornam-se alargadas ou em forma de bastão. Os depósitos são mais largos, mais uniformes e mais numerosos.

### ***Estádio III - incorporação dos depósitos***

Nesta fase, o novo material da MBG rodeia os depósitos de imunocomplexos, e assim, em corte transversal pode ver-se material da MBG entre os depósitos e o citoplasma epitelial. Neste ponto, os depósitos, na sua essência, são intramembranosos, em vez de subepiteliais, mas, a sua aparência ultra-estrutural permite inferir que eles já foram subepiteliais e, conseqüentemente, isto é indicativo de glomerulopatia membranosa. Isto resulta em espessamento irregular da MBG e da parede capilar que pode parecer descontínua.

### ***Estádio IV - desaparecimento dos depósitos***

Este estágio é caracterizado pela perda da densidade electrónica dos depósitos, resultando em zonas translúcidas de irregularidade electronodensa numa membrana basal irregularmente espessada. Esta rarefacção de depósitos deve-se à sua reabsorção. A intensidade dos depósitos na microscopia por imunofluorescência pode ser inferior.

### ***Estádio V - estágio de reparação***

Nesta fase, os depósitos tornam-se completamente rarefeitos e a aparência da MBG torna-se normal, apenas com uma alteração residual. Ela mostra-se parcialmente espessada e pode ainda conter áreas de translucência. Outros consideram que o glomérulo nesta fase tem perda de função e esclerose.

Adicionando a estas alterações patológicas descritas nestes estádios, pode acrescentar-se a destruição dos pedicelos sempre que há proteinúria substancial, em qualquer estágio. De referir igualmente que nestes achados nunca se encontram alterações inflamatórias nem proliferação celular.

Estes estados são comuns em todas as formas de GM, mas na forma secundária há proliferação mesangial e depósitos no mesângio, para além dos depósitos subepiteliais, assim como os achados de IgA ou C1q por imunofluorescência. Como as formas secundárias de GM estão associadas com a formação de imunocomplexos na circulação sanguínea, explica porque os depósitos encontrados no glomérulo estão espalhados e não restritos à zona subepitelial.

Um estudo norte-americano que avaliou as características patológicas resultantes de 350 biópsias consecutivas de glomerulopatia membranosa não lúpica concluiu que na altura da primeira biópsia, a maioria (70%) dos pacientes nos encontram-se nos Estádios I e II.

## **6.2. Diagnóstico Diferencial**

De acordo com Ponticelli (1997), o diagnóstico diferencial de GM implica dois passos fundamentais: primeiro a distinção desta glomerulopatia das outras, com base nas características histopatológicas e segundo determinar se esta é primária ou secundária. O Estado I da GM pode ser indistinguível da glomerulopatia por lesões

mínimas, confirmação feita pela microscopia electrónica e por imunofluorescência. Estados mais avançados podem ser confundidos com a glomerulonefrite membrano-proliferativa onde mais uma vez a confirmação provém dos achados de microscopia.

Segundo Malluche *et al.* (2004), na maioria dos casos, uma exaustiva história clínica e exame objectivo são suficientes para reconhecer uma causa secundária de GM.

É necessária a pesquisa serológica para o vírus da hepatite B, C e sífilis e é importante suspeitar de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e neoplasia. A GM pode ser a primeira manifestação de LES e pode preceder as anormalidades serológicas por anos. O seu diagnóstico pode suspeitar-se quando se encontra nos achados da biópsia, IgA e C1q bem como depósitos subendoteliais e mesangiais, mas os achados específicos são a presença de partículas semelhantes a vírus ou depósitos tubulares encontrados na microscopia electrónica. O cancro associa-se à GM em 10% dos casos e em 40-45% destes o cancro surge antes das alterações renais por meses ou anos. Por isso, debate-se se é aconselhável pesquisar profundamente a neoplasia de base. Recomenda-se fazer a pesquisa de sangue oculto nas fezes, ecografia renal, PSA, Rx do tórax e mamografia e colonoscopia deve realizar-se em indivíduos com idade superior a 50 anos.

Deve rever-se cuidadosamente toda a medicação que o paciente está a efectuar e destacar os relevantes para a toxicidade renal (Ponticelli 1997). É importante averiguar a medicação possível de ser adquirida sem receita médica, dado o papel dos AINEs na GM.

### **6.3. Achados Laboratoriais**

De acordo com Brenner, Rector & Livine, 2003, a proteinúria é a grande caracterizadora da GM e mais de 80% dos pacientes têm proteinúria > 3g/24h. Um

estudo britânico reportou que 30% dos pacientes tinham mais de 10 g/24h de proteinúria, na apresentação inicial da doença.

É igualmente importante investigar a hematúria, uma vez que a microscopia se encontra presente em 30-50% na altura da apresentação inicial. A hematúria macroscópica é rara, ocorrendo em 4% dos casos nos adultos.

Pacientes com nefrose severa, possuem hipoalbuminémia bem como perda de outras proteínas plasmáticas, incluindo IgG.

Avalia-se igualmente a função renal e esta pode encontra-se normal ou ligeiramente diminuída (em 10% dos pacientes na altura da apresentação inicial).

As lipoproteínas do soro estão caracteristicamente elevadas como o LDL e o VLDL.

Os componentes do complemento, C3 e C4, estão tipicamente normais. Encontra-se na urina o C5b-9 em alguns pacientes com GM activa (formação activa de imunocomplexos).

Há tendência para a hipercoaguabilidade reflectida pela hiperfibrinogénia com aumento na circulação dos factores pro-coagulantes e diminuição dos anti-coagulantes como a antitrombina III. Esta tendência pode ser aumentada pela eritrocitose que pode ocorrer em alguns pacientes bem como pelo efeito da Lp(a), que também está aumentada, em retardar a trombólise.

## **7. Prognóstico**

Pacientes com GM idiopática têm um melhor prognóstico do que pacientes com outros tipos de glomerulopatias idiopáticas, embora alguns pacientes progridam para a insuficiência renal crónica (Wu *et al.* 2001).

Existem um determinado número de factores que são indicativos do curso da GM idiopática. Vários estudos tentaram identificar quais as características clínicas e/ou histológicas que possam prever a progressão da doença aquando da sua apresentação inicial. As conclusões foram frequentemente contraditórias (Malluche *et al.* 2004).

Segundo Trayanov *et al.* (2004), a evolução da GM tem sido classicamente definida em 3 grupos: remissão completa, progressão para falência renal ou proteinúria persistente. A última categoria inclui aqueles onde nunca ocorreu remissão completa, aqueles onde ocorreu remissão parcial e os que tiveram recaída da remissão completa ou parcial.

Determinar os factores de prognóstico tem a finalidade de orientar o tratamento a efectuar, restringindo o tratamento imunossupressivo aos pacientes com o risco maior de DRT (Branten *et al.* 2005).

### **7.1. Idade e Género**

O género tem uma influência significativa na progressão da GM e os homens têm o pior prognóstico (Davison *et al.* 2005, Ponticelli 2007, Cattran 2005, Malluche *et al.* 2004). Segundo Davison *et al.* (2005), pela observação realizada em vários estudos, a rácio de género na apresentação da doença versus no estágio final também mostra este efeito: em várias populações, a ratio de género é quase igual na apresentação inicial da GM, mas na doença renal terminal esta já é 2-3 homens : 1 mulher. Isto é consistente com outros achados que se relacionam com dois factores associados à remissão espontânea da GM: a proteinúria subnefrótica e o sexo feminino. O sexo masculino também tem uma progressão mais rápida na doença (Davison *et al.* 2005, Ponticelli 2007).

Idade avançada é geralmente associada com risco aumentado de desenvolver doença renal crónica (Davison *et al.* 2005, Ponticelli 2007, Cattran 2005, Malluche *et al.* 2004). De acordo com Davison *et al.* (2005), um estudo retrospectivo concluiu que pacientes com mais de 60 anos têm níveis mais altos de creatinina sérica média na apresentação inicial e menores valores de clearance de creatinina do que jovens adultos. Neste mesmo estudo, a incidência de insuficiência renal crónica definida como uma clearance de creatinina < 50 mL/min foi mais significativa nos idosos, após um tempo de observação médio de 4 anos, mas a taxa de deterioração da função renal não foi diferente.

Este maior número de doentes idosos que evoluem para doença renal crónica pode explicar-se pela perda de reserva funcional com a idade. Esta perda de reserva funcional pré-existente, indicada pelos baixos valores de clearance de creatinina, está relacionada com características histológicas como glomerulosclerose, doença vascular, fibrose intersticial e com características clínicas da hipertensão arterial, que se deve à idade e não à severidade da proteinúria (Deegens & Wetzels 2007, Cattran 2005). Daí que a insuficiência renal chegue mais rápido nos pacientes idosos (Deegens & Wetzels 2007). Estes factores pré-existent reflectem melhor o valor da taxa de filtração glomerular (e consequentemente a função renal ou reserva renal funcional) no momento da apresentação inicial, e a proteinúria e a taxa de progressão da GM, a partir deste ponto, reflectem a actividade e a severidade da doença. Por isso, após o surgimento da doença, o seu curso não é influenciado pela idade (Deegens & Wetzels 2007).

## **7.2. Proteinúria**

Tem havido alguma controvérsia em relação ao papel da proteinúria no prognóstico da GM. Alguns investigadores acham que a quantidade de proteinúria na

apresentação inicial da doença pode prever a evolução da mesma, enquanto outros não concordam, achando que se deve estudar a evolução desta ao longo do tempo tendo, desta forma um poder preditivo maior (Ponticelli 2007, Du Buf-Vereijkein, Branten & Wetzels 2005, ). Cattran *et al.* (1997) in Cattran *et al.* (2005), com base num estudo com uma grande amostra onde foi avaliada a severidade da proteinúria durante um período de observação de 6 meses, elaboraram um algoritmo semi-quantitativo de previsão que foi validado.

Eles recolheram dados como o valor mínimo da proteinúria persistente, da clearance de creatinina inicial e a alteração da mesma num período de 6 meses. Com a aplicação deste algoritmo consegue-se concluir que, os pacientes que apresentem uma creatinina sérica normal e uma proteinúria  $< 4$  g/dia por 6 meses, podem ser considerados com baixo risco para progressão da doença; aqueles com normal ou quase normal creatinina sérica e com proteinúria entre os 4-8 g/dia por 6 meses, têm um risco médio de progressão e aqueles com níveis séricos de creatinina anormais ou deteriorados e/ou proteinúria  $> 8$  g/dia por 6 meses, devem ser considerados com alto risco de progressão da doença (Ponticelli 2007). Esta fórmula pode ser usada em qualquer altura da trajectória da doença. Concluindo, um valor alto de proteinúria mantido por um período de 6 meses tem um importante valor preditivo no curso da GM idiopática (Cattran *et al.* 1997). A aplicação deste modelo permite reduzir o tratamento excessivo e melhora a habilidade de prever o prognóstico, comparando com o uso de outros factores preditores como a proteinúria sozinha (Cattran 2005).

Brenner, Rector & Levine 2003 compilaram estudos acerca deste tópico. Eles referem um estudo que mostrou que moderados valores de proteinúria ( $= 4$  g/dia) se forem persistentes (por mais de 18 meses), estão associados a um risco aumentado de insuficiência renal crónica.

Yoshimoto *et al.* (2004) referem que, como factor isolado, um valor de proteinúria persistente de 1,0 g/dia é um factor de risco independente para a progressão para DRT, assim, a proteinúria deve ser mantida abaixo deste valor.

Assim, pode concluir-se que o valor da proteinúria no momento inicial, mesmo que seja alto, não é um factor de risco adverso, mas será se ela se mantiver ao longo do tempo (Wasserstein 1997). Dado o variável curso da GM, medições sequenciais diárias da proteinúria ao longo do tempo é a melhor forma de predizer com grande eficácia o curso da doença a longo prazo (Glassock 2003, Davison *et al.* 2005).

O estado nefrótico, complicado por uma infecção, é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes com GM idiopática severa (Yoshimoto *et al.* 2004).

Segundo Cattran (2005), Ponticelli (2007) e Deegens & Wetzels (2007), a qualidade da proteinúria, no momento do diagnóstico, também pode providenciar informação acerca dos pacientes que têm maior probabilidade para progredirem para doença renal terminal e aqueles com maior probabilidade de resposta ao tratamento.

Estes autores concordam que a taxa de excreção de IgG (como um marcador da selectividade glomerular pelo tamanho),  $\alpha_1$ -microglobulina e  $\beta_2$ -microglobulina (marcadores de dano tubulo-intersticial) mas não de albumina, transferrina ou proteinúria de 24 horas, são úteis não só para determinar a severidade do dano glomerular global (prevendo o grau de insuficiência renal), mas também para saber quais os doentes que têm maior probabilidade de responderem ao tratamento imunossupressivo. Nos pacientes com excessão de IgG e  $\alpha_1$ -microglobulina menor ou maior do que os limites (limite superior de IgG de 110 mg/g de creatinina na urina e o de  $\alpha_1$ -microglobulina igual a 33,5 mg/g de creatinina na urina), a progressão para a insuficiência renal crónica foi de 0% versus 35% e 0% versus 58%, respectivamente

(Ponticelli 2007). Estes factores correlacionam-se melhor com o prognóstico do que a proteinúria total (Ponticelli 2007, Davison *et al.* 2005). Após uma análise multivariada concluiu-se que a quantidade urinária de  $\beta_2$ -microglobulina se mostrou o factor predictor independente mais forte para o desenvolvimento de insuficiência renal com uma sensibilidade e especificidade de 88 e 91%, respectivamente; quando se combinam os valores da excreção de  $\beta_2$ -microglobulina com o de IgG, a especificidade aumenta para 97% (Branten 2005). Os valores, já validados, a partir dos quais se podem tirar conclusões são de 0,5  $\mu\text{g}/\text{min}$  para a  $\beta_2$ -microglobulina urinária e 250 mg/24h ou 110 mg/g de creatinina urinária para a IgG urinária (Branten 2005, Du Buf-Vereijkein, Branten & Wetzels 2005, Ponticelli 2007).

Alguns investigadores sugerem a medição da excreção urinária de produtos do complemento, uma vez que eles são intervenientes na lesão glomerular nos pacientes com GM idiopática. Du Buf-Vereijkein, Branten & Wetzels (2005) na sua investigação concluíram que a exactidão da excreção urinária de C3d e C5b-9 ainda não foram validadas.

Concluindo, diversos autores consideram diferentes factores como os melhores preditores da progressão da GM idiopática. Da análise feita, pode concluir-se que os mais utilizados e os com validação de eficácia são as medições sequenciais (6 meses) da proteinúria e função renal aplicando o algoritmo efectuado por Cattran *et al.* (1997) e a medição da excreção urinária de proteínas (IgG e  $\beta_2$ -microglobulina).

### **7.3. Lesões Histológicas**

Achados de biópsia podem relacionar-se com o prognóstico, particularmente quando se examina o grau de lesão tubulo-intersticial (Davison *et al.* 2005). Mas, não há evidência convincente que o estado de lesão glomerular possa predizer o risco de

progressão (Ponticelli 2007). Contudo, alguns estudos sugerem que os estados III e IV possam estar mais relacionados com prognóstico adverso do que os I e II (Davison *et al.* 2005). Um prognóstico desfavorável foi atribuído aos achados de glomerulosclerose focal sobreposta (Ponticelli 2007), contudo, uma análise multivariada mostrou que o factor mais fortemente associado com a insuficiência renal é a severidade das lesões tubulo-intersticiais (infiltração celular e fibrose) (Ponticelli 2007, Davison *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2003).

Segundo Ponticelli (2007), uma análise recente retrospectiva confirmou que altos níveis de lesões tubulo-intersticiais, esclerose vascular e esclerose focal estão associados com diminuição da sobrevivência renal. Contudo, estes achados não permitem prever o prognóstico independentemente das variáveis clínicas de base (idade, clearance de creatinina, pressão arterial média) e não se correlacionam com a proteinúria de base (Ponticelli 2007, Troyanov *et al.* 2006).

Segundo Cattran (2005), Ponticelli (2007) e Yoshimoto *et al.* (2004), a configuração dos depósitos de imunocomplexos à microscopia electrónica podem indicar os pacientes que responderão melhor ao tratamento e aqueles que progridem para DRT e mesmo morte. Pacientes com padrão homogêneo de depósitos electronodensos, isto é, sincrónicos com um único estágio, respondem melhor do que os pacientes com depósitos heterogêneos (multi-estádios), que é factor de risco para o desenvolvimento de DRT e morte. Contudo tem que se salientar que nenhum destes indicadores foram verificados em estudos prospectivos (Cattran 2005).

Wu *et al.* (2001) concluíram, através do seu estudo, que a existência de células (macrófagos e células T) no interstício tem efeitos significativos no prognóstico da GM idiopática. Também a sua quantidade tem influência, pois o número aumentado destas células encontrou-se no grupo de pior prognóstico. Concluíram igualmente que existe

uma correlação positiva entre o número destas células e a concentração da creatinina plasmática. Alexopoulos *et al.* (1989) citado por Wu *et al.* (2001), concluíram que a insuficiência renal progressiva observada em 4 anos estava relacionada com o achado de muitas células T e macrófagos/monócitos na biópsia inicial.

Ainda Wu *et al.* (2001), após uma análise multivariada, concluíram que a presença de macrófagos espumosos no interstício, é um importante factor de prognóstico, contribuindo para o desenvolvimento de DRT. Estes macrófagos podem induzir o prolongamento da inflamação intersticial e desempenham um papel significativo na aterosclerose. Também observaram que a acumulação de colagénio tipo IV no interstício está correlacionado com o prognóstico da função renal. Constataram igualmente que uma área intersticial alargada (infiltração celular aumentada, acumulação de matriz extracelular e edema intersticial) é um preditor de máfunção renal.

A quantidade de complemento depositada não se correlaciona com uma taxa aumentada de declínio da função renal nem com a remissão da proteinúria ou com a resposta aos fármacos imunossupressores (Trojanov *et al.* 2006).

Do resultado de vários estudos pode concluir-se que as alterações tubulointersticiais desempenham um importante papel no prognóstico da GM idiopática.

#### **7.4. Função Renal**

De acordo com Cattran (2005), Yoshimoto *et al.* (2004), Glasscock (2003) e Ponticelli (2007), uma função renal diminuída aquando da apresentação inicial da doença, está associado com uma baixa sobrevivência renal. Contudo, porque a função renal no momento da apresentação inicial pode ser muito variável e pode ser

independente da severidade da doença, este factor não deve ser o único ou considerado o melhor para prever o prognóstico.

De acordo com Du Buf-Vereijkein, Branten & Wetzels (2005), o uso dos níveis de creatinina sérica para estimar o prognóstico e decidir o início do tratamento imunossupressivo tem uma alta especificidade mas uma baixa sensibilidade. Por isso este parâmetro não deve ser usado como referência para o início do tratamento, antes de se instalar a insuficiência renal. Um factor que estima melhor a progressão da GM é o declínio da clearance de creatinina ao longo do tempo (Cattran 2005).

Glasscock (2003) refere que, de acordo com uma análise retrospectiva de pacientes com GM que foram seguidos por 10 anos, não é comum que a insuficiência renal se manifeste antes de 3 anos após a apresentação inicial e que esta pode ser notada 13 anos após a apresentação inicial. De acordo com Wasserstein (1997) e Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels (2005), a maioria dos pacientes que progridem para insuficiência renal experimentam uma diminuição na TFG 2 a 3 anos após a apresentação inicial e, virtualmente todos os pacientes ao final de 5 anos; por isso, a persistência de função renal normal por 3 anos é um sinal de favorável prognóstico.

### **7.5. Remissão**

De acordo com Trayanov *et al.* 2004 e Ponticelli 2007, os doentes que entram em remissão completa (proteinúria < 0,2 g/dia), tendem a manter uma função renal estável a longo prazo. Contudo, as recidivas de proteinúria nos casos de remissão completa espontânea ou induzida pela terapia são à volta de 20% (Hernando *et al.* 2003). A remissão parcial, atingindo um nível sub-nefrótico (redução em 50% do pico de proteinúria e obtenção de proteinúria subnefrótica), é um objectivo importante e terapêutico para se atingir, uma vez que conduz a um prognóstico favorável,

diminuindo o declínio da função renal e a progressão para insuficiência renal (Trayanov *et al.* 2004, Ponticelli 2007). Mesmo que a remissão parcial não se mantenha, este caso tem sempre melhor prognóstico do que a não-remissão (Trojanov *et al.* 2004).

Uma remissão completa ou parcial da proteinúria está associada com um prognóstico favorável (Davison *et al.* 2005, Trojanov *et al.* 2004).

O tempo médio de remissão parcial varia entre 11 a 23 meses e o de remissão completa entre 16 a 40 meses (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels, 2005).

### 7.6. Outros Factores

Adicionando aos factores anteriormente referidos, tem havido significativa investigação na área da genética e no seu papel no curso da GM. O genótipo HLADR3 mostrou influenciar o curso da doença, dependendo das características da população. Contudo, esta associação não é consistente (Malluche *et al.* 2003 e Davison *et al.* 2005).

De acordo com Davison *et al.* (2005), a HTA na altura da biópsia não é um factor de bom prognóstico, contudo, são também necessários mais estudos que incluam estes factores em análises multivariadas.

Possíveis parâmetros preditores do curso da GM idiopática		
Parâmetro	Prognóstico Favorável	Prognóstico Desfavorável
Género	Feminino	Masculino
Idade	Jovens	Idosos
Função Renal	Normal	Deteriorada
Proteinúria	< 4 g/dia por 6 meses	> 8 g/dia por 6 meses
Excreção urinária de IgG	< 110 mg/g creatinina urinária ou < 250 mg/24h	> 110 mg/g creatinina urinária ou > 250 mg/24h
Excreção urinária de $\beta$ 2-microglobulina	< 0,5 $\mu$ g/min	> 0,5 $\mu$ g/min
Remissão da proteinúria	Sim, principalmente se completa	Sem remissão
Histologia	Sem lesões tubulo-intersticiais	Lesões tubulo-intersticiais severas

**Tabela 2:** Parâmetros utilizados para estimar o prognóstico da GM idiopática (Ponticelli 2007).

## 8. Estratificação do Risco

De acordo com Davison *et al.* (2005), a estratificação do risco de progressão da doença é importante para decidir se é benéfico iniciar terapêutica, quer devido às percentagens de remissão espontânea quer devido ao risco de toxicidade potencial. Por isso, os dados que permitem esta estratificação devem ser obtidos o mais rapidamente possível. Mas existe dificuldade em associar os factores acima mencionados ao prognóstico a longo prazo devido à sua fraca especificidade e porque, em geral, eles são de natureza qualitativa.

Uma das hipóteses para fazer uma estimativa do risco de progressão na GM é utilizar o algoritmo anteriormente mencionado pois tem grande especificidade e grande valor preditivo positivo. Este algoritmo indica um risco de progressão para doença renal crónica com resultados semi-quantitativos. A precisão varia de acordo com a gravidade dos valores da proteinúria dentro dos 6 meses de observação, aumentando consoante aumenta a severidade da proteinúria. Se a função renal for diminuindo ou deteriorando nos 6 meses, a sensibilidade e a especificidade são ainda maiores em relação à progressão para doença renal crónica. Esta fórmula foi validada em duas populações diferentes uma em 101 pacientes italianos e outra em 78 pacientes filandeses. A vantagem deste algoritmo são algumas: a facilidade de obtenção dos dados laboratoriais e é dinâmico, permitindo ser aplicado em diferentes alturas do curso da doença. É importante salientar que os factores de risco individual como o género, o sexo, os achados da biópsia e a presença de HTA não foram considerados factores independentes neste modelo. Ainda que considerados relevantes para cada caso individual, eles não adicionam um valor preditivo ao algoritmo.

Algoritmo adaptado de Davison *et al.* (2005):

$$X = 1,26 + (0,3 \times PP) - (0,3 \times \text{declínio da Ccr}) - 0,05 \times Ccr_i$$

PP – O nível de proteinúria persistente em g/24h. O número utilizado é o mais baixo nível observado num período de 6 meses.

Declínio da Clearance de Creatinina (Ccr) – O declínio da Ccr num período de 6 meses; medida em mL/min/mês<sup>-1</sup>.

Ccr<sub>i</sub> – A Ccr inicial documentada no início da observação; em ml/min.

Usa-se o X calculado para obter a probabilidade de progressão (R) da seguinte forma:

$$R = \frac{e^X}{(1 + e^X)}$$

De acordo com Cattran (2005), pode categorizar-se o risco de progressão para doença renal terminal em três grupos: Risco Baixo, Risco Médio e Risco Alto.

Os pacientes com **Risco Baixo** são aqueles que se encontram sem sintomas, com uma clearance de creatinina normal na apresentação da doença, com pico de proteinúria com valores inferiores a 4 g/dia e clearance de creatinina estável, num período de 6 meses de observação. Os pacientes neste grupo são categorizados com um risco < 5% de progressão num período de 5 anos de observação. O prognóstico destes pacientes é excelente. Um estudo efectuado em 3 cohorts de pacientes mostrou que 17 a 28% dos pacientes de encontram nesta categoria.

Os pacientes com **Risco Médio** apresentam uma função renal normal na apresentação inicial e também durante os 6 meses de observação, mas nesse período apresentam proteinúria persistente entre 4-8 g/dia, apesar da instituição de tratamento conservativo máximo.

O **Risco Alto** adequa-se aos pacientes que têm função renal a deteriorar-se e/ou proteinúria persistente com altos valores, ≥ 8g/dia, durante 6 meses de observação. Este

subgrupo é pequeno (10 a 15%), mas poucos ensaios clínicos estudaram exclusivamente os pacientes nesta categoria de risco.

## **9. Tratamento**

O tratamento da glomerulonefrite membranosa é um tema, ainda hoje, com fonte de controversia, e a opinião dos investigadores varia tanto quanto a opinião em relação à história natural.

A decisão terapêutica face a um determinado doente depende do risco de progressão do mesmo para insuficiência renal (Toro & Vilches 2004).

O tratamento deve ser dividido em duas categorias abrangentes: o controlo dos sinais e sintomas da síndrome nefrótica (diminuir os edemas, sem provocar deterioração da função renal nem desequilíbrios hidroelectrolíticos, tratar a HTA e prevenir as complicações associadas à síndrome nefrótica, atrasando a progressão da doença) e tratamentos que têm como objectivo induzir a remissão da proteinúria e prevenir a progressão para DRT (Muirhead 1997).

### **1. Controlo da Síndrome Nefrótica**

O grande objectivo do controlo da síndrome nefrótica visa evitar as complicações associadas a esta síndrome, que têm um grande impacto na morbilidade do doente e também na progressão para a DRT, nomeadamente os factores implicados no desenvolvimento das lesões vasculares renais.

#### **A. Pressão Arterial:**

De acordo com Orth & Ritz (1998), deve sempre controlar-se, nestes doentes, a Pressão Arterial (PA). O estudo The Modifications of Diet in Renal Disease (MDRD)

encontrou correlação entre os valores de PA e deterioração da função renal, no grupo de doentes com proteinúria significativa. Segundo os resultados deste estudo, recomenda-se que, nos doentes com clearance de creatinina com valores entre 15-55 mL/min e proteinúria > 1 g/dia, se atinjam valores de PA < 125/75 mmHg (PAM < 92 mmHg) e nos doentes com proteinúria < 1 g/d e igual função renal, deve obter-se valores de PA < 130/80 mmHg (PAM 98 mmHg).

Os fármacos de eleição são os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e/ou os Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II (ARA II), uma vez que também têm efeito na redução da proteinúria (Orth & Ritz 1998, Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels, 2005). Não há evidência científica que refira a mudança da história natural da doença com estes fármacos (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels, 2005).

O tratamento com IECA inicia-se com doses baixas, para obter tolerância, aumentando-se progressivamente até se atingir o efeito antiproteinúrico.

No caso de não haver resposta, diminuir-se-á a dose do IECA e associar-se-á um ARA.

## **B. Proteinúria:**

Uma vez que a remissão completa ou parcial da proteinúria está associada com um prognóstico favorável na GM idiopática (Davison *et al.* 2005, Troyanov *et al.* 2004), o tratamento desta visa atingir esses objectivos, com medidas adicionais de tratamento imunossupressor específico.

Existem três intervenções disponíveis para reduzir a proteinúria: os IECA e/ou ARA II, a restrição de proteínas na dieta e os AINEs (Ponticelli 2007, Malluche *et al.* 2004).

Segundo Brady & Wilcox (1998), o tratamento com IECAs para diminuir a proteinúria está indicado inclusivamente em doentes normotensos e o seu efeito não depende da diminuição dos valores de PA nem da dose do medicamento. Os IECAs têm um efeito mediado por mecanismos hemodinâmicos e não hemodinâmicos, com um efeito máximo aos 28 dias do início da terapia. Os ARA II têm efeito antiproteinúrico demonstrado e estão indicados no caso da intolerância aos IECA, por efeitos adversos. Existem estudos em diferentes tipos de glomerulonefrites que mostram maior redução da proteinúria quando usados em combinação com os IECAs.

Em relação às modificações da dieta, não há um consenso geral na literatura, em relação ao nível apropriado de restrição de proteínas num doente com síndrome nefrótica.

Tem-se demonstrado que os aportes altos de proteínas na dieta não conduzem ao aumento dos níveis de albumina sérica e, muito pelo contrário, aumentam o catabolismo proteico e a excreção urinária de proteínas (Davison *et al.* 2005, Greenberg *et al.* 2005). De acordo com Recomenda-se uma dieta modificada em gorduras, com um aporte de proteínas de 0.7 a 0.8 g/kg/dia. As restrições mais severas podem causar desnutrição, pelo que se devem evitar (Brady & Wilcox 1998, Toro & Vilches 2004).

De acordo com Davison *et al.* (2005) e Malluche *et al.* (2004), nos casos de proteinúria massiva refractária ao tratamento, existem estudos que documentam diminuição da proteinúria com o uso de AINES. Se bem que é uma medida pouco utilizada pelos potenciais efeitos colaterais e se reserva apenas para os casos refractários. Os primeiros estudos foram feitos por Fieschi e Bianchi há 40 anos tendo utilizado a fenilbutazona, sendo os posteriores estudos com indometacina. O efeito antiproteinúrico deve-se à inibição das prostaglandinas e a um mecanismo directo na permeabilidade da MBG.

### **C. Dislipidémia:**

Na última década tem-se insistido na associação de hiperlipidemia com a progressão da DRC (Malluche *et al.* 2004). Estudos realizados com atorvastatina associados com IECA, mostraram diminuição da proteinúria e da progressão da doença renal (Davison *et al.* 2005).

No doente com síndrome nefrótica deve-se controlar a dislipidémia como manejo dos factores de risco cardiovascular, devido ao aumento da incidência de doença coronária por doença vascular acelerada e a possível correlação com progressão da DRC (Davison *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004).

Deve iniciar-se tratamento não farmacológico com modificações na dieta com severa restrição de gorduras e exercício físico regular, avaliar o perfil lipídico depois de 3 meses de implementação destas medidas e, nos doentes que não melhorem com estas modificações, inicia-se tratamento farmacológico (Davison *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004). A eleição do fármaco faz-se de acordo com o tipo de dislipidemia, usando estatinas e/ou fibratos. Devem obter-se valores de LDL < 100 mg/dL (Toro & Vilches 2004).

É importante insistir que o controlo da proteinúria se associa com a normalização das alterações lipídicas (Davison *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004).

### **D. Profilaxia da doença tromboembólica:**

Segundo Davison *et al.* (2005) e Glassock 2003, a incidência de complicações subclínicas tromboembólicas em doentes com síndrome nefrótica é próxima dos 50%. Consideram-se como factores de risco a presença de albumina < 2.5 mg/dl, proteinúria > 10 g/dia, níveis elevados de fibrinógeno, níveis baixos de antitrombina III (<75%) e hipovolémia. A anticoagulação profiláctica tem demonstrado ser segura nos doentes com

síndrome nefrótica ou que estejam imobilizados e se deve manter enquanto o doente mantenha proteinúria nefrótica e/ou albumina < 2.0 mg/dl (edemas massivos) e durante o tempo indicado, no caso de prevenção secundária. Uma possibilidade de tratamento são as heparinas de baixo peso molecular de aplicação subcutânea, mas ainda não há dados acerca da eficácia destas em doentes com síndrome nefrótica. Recomenda-se doses baixas de varfarina, tendo em conta a variabilidade da dose terapêutica segundo os níveis de albumina.

No caso de complicação tromboembólica que requeira heparina, deve-se ter em conta a possibilidade de resistência à heparina devido a os níveis baixos de antitrombina III. Também pode haver hiperagregabilidade plaquetária, daí que se use anti-agregantes plaquetário em doses baixas, se bem que não há informação de nenhum estudo clínico controlado a este respeito.

#### **E. Profilaxia das Infecções:**

A diminuição rápida do edema e da proteinúria é a meta mais importante para diminuir a frequência de infecções. As infecções acontecem devido aos reduzidos níveis plasmáticos de IgG e factores do complemento B e D (pois são perdidos na urina) e imunidade celular deficiente pela perda urinária de zinco, transferrina e vitamina D (Malluche *et al.* 2004). Na actualidade a morte por infecção em doentes com síndrome nefrótica é pouco frequente, mas com o tratamento immunosupresor tem aumentado a frequência das infecções virais do tipo herpes vírus. Recomenda-se profilaxia com vacina para pneumococo em adultos e crianças (Deegens & Wetzels 2007).

#### **F. Edema:**

A única maneira de diminuir o edema é induzindo um balanço negativo de sódio, o

qual se atinge com modificações na ingestão do mesmo na dieta e com diuréticos que são mais utilizados em caso de edema severo ou edema não responsivo à restrição de sódio na dieta (Deegens & Wetzels 2007, Davison *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004).

Recomenda-se diminuir a ingestão de sódio para 50-100 mmol/dia, o que equivale a aproximadamente a 3 gramas de cloreto de sódio por dia (Deegens & Wetzels 2007).

Em relação aos diuréticos, deve utilizar-se um diurético de ansa potente, como a furosemida ou a bumetanida em doses altas e fraccionadas, devido à elevada reabsorção de sódio nos doentes com síndrome nefrótica e devido à união destes com a albumina no lúmen tubular (70% de la droga) (Deegens & Wetzels 2007). Utilizam-se doses fraccionadas de furosemida porque a união do fármaco com as proteínas tem um tempo de duração mais curto nos doentes com síndrome nefrótica que nos indivíduos saudáveis. Nos casos onde a resposta aos diuréticos da ansa não é a adequada, pode associar-se hidroclorotiazida ou diuréticos poupadores de potássio, para diminuir a reabsorção de sódio no túbulo distal e/ou evitar hipocaliémia (Ponticelli 2007, Davison *et al.* 2005, Deegens & Wetzels 2007).

O edema deve diminuir-se de forma paulatina, para evitar insuficiência renal aguda secundária à hipovolemia (Deegens & Wetzels 2007, Davison *et al.* 2005).

Segundo Davison *et al.* 2005, a infusão de albumina pode estar indicada nos casos de hipovolemia sintomática, mas não existe suficiente evidência a este respeito; noutros casos ela não é eficaz devido à sua rápida excreção urinária, para além de não ser segura porque pode produzir aumento da PA e edema pulmonar. Nos casos severos pode utilizar-se bolus de manitol endovenoso e ultrafiltração com diálise quando o edema é refractário ao anterior tratamento.

### **G. Insuficiência renal aguda (IRA):**

De acordo com Davison *et al.* 2005, esta complicação é mais frequente em doentes maiores de 60 anos. As causas de IRA na síndrome nefrótica são: nefrite intersticial induzida por diuréticos ou AINEs, trombose da veia renal, hipovolemia, sepsis e, frequentemente, idiopática. Num grupo pequeno de doentes, pode ocorrer disfunção tubular com glucosúria e aminoacidúria.

O tratamento da IRA passa por corrigir a causa específica e, em especial, assegurar a normovolémia. Nestes casos, o prognóstico é desfavorável, com uma alta mortalidade e baixa percentagem de recuperação.

### **H. Outros:**

Devido ao aumento das perdas urinárias de vitamina D, porque esta está ligada às proteínas, e à alta percentagem de doentes que recebem esteróides, recomenda-se a suplementação de cálcio e vitamina D para a prevenção da osteoporose (Malluche *et al.* 2004, Davison *et al.* 2005). Nos doentes que apresentam diminuição da função renal, deve-se avaliar e iniciar, o mais cedo possível, o tratamento do hiperparatiroidismo secundário (Davison *et al.* 2005).

Nos doentes que recebem corticóides de forma prolongada deve também evitar-se ou atenuar-se a perda de massa óssea que acompanha a utilização destes agentes (fundamentalmente durante os primeiros meses do tratamento) com suplementos de cálcio e bifosfonatos, que devem ser contemplados para os casos apropriados (Toro & Vilches 2004).

Apesar das perdas urinárias da globulina de ligação à tiroxina, acompanhadas pela perda de T3 e T4, os seus valores plasmáticos e os de TSH são frequentemente normais nos pacientes com síndrome nefrótica e não tem significado clínico. Caso haja

hipotireoidismo, este remite aquando da cessação da proteinúria (Malluche *et al.* 2004, Davison *et al.* 2005).

A eritropoietina também é amplamente excretada pela urina nos pacientes com proteinúria uma vez que ela tem baixo peso molecular. Assim, alguns pacientes com síndrome nefrótica apresentam anemia, com um grau desproporcional à sua função renal. Esta anemia responde à administração de eritropoietina (Davison *et al.* 2005).

Deve proibir-se o hábito de fumar, devido não só ao seu efeito aterogénico como também ao seu impacto sobre a história natural das nefropatias (Toro & Vilches 2004).

## **2. Tratamento Específico da GM**

O objectivo a atingir com o tratamento específico da GM idiopática é a remissão completa ou parcial da proteinúria (Cattran 2005).

De acordo com Glasscock 2003, atendendo ao percurso natural da GM idiopática, os candidatos para tratamento específico são os adultos de meia-idade ou idosos, com proteinúria nefrótica persistente (> 6 meses) e com razoável função renal (nível de creatinina < 3,0 g/dL). Outros factores a ter em conta serão a actividade da doença (revelada pela aparência histológica dos depósitos e, talvez, pela excreção de componentes do complemento como o C5b-9), factores genéticos que predisõem à progressão da doença, excreção de proteínas tubulares de baixo peso molecular, a selectividade glomerular das proteínas e o grau de alterações glomerulares (glomerulosclerose) e tubulo-intersticiais (atrofia e fibrose) crónicas e irreversíveis encontradas na biópsia.

Cattran 2005 propôs a estratificação dos doentes de acordo com o risco de progressão para DRT. Para isso ele utilizou o algoritmo por ele estudado, com a

colaboração de outros autores, e que se encontra anteriormente exposto, para prever esse risco. Assim, também propôs uma estratégia de actuação terapêutica:

- a) **Pacientes de baixo risco** – o tratamento deve ser conservador dado o excelente prognóstico. Deve ter como objectivo a redução da proteinúria, manter a PA nos níveis desejados e usa-se IECA ou ARA II para estes efeitos.
- b) **Pacientes de médio risco** – o tratamento deve contemplar o ciclo mensal de corticosteróides e fármacos citotóxicos, em meses alternados, por 6 meses.

**Primero, terceiro e quinto meses** - Metilprednisolona intravenosa (i.v.) 20 mg/Kg, com um máximo de 1 g/día, a passar em 20 a 30 minutos, durante os três primeiros dias. Apartir do quarto dia, Prednisona 0,5 mg/Kg/dia.

**Segundo, quarto e sexto meses** - Ciclofosfamida 2 mg/Kg/dia via oral (v.o.). Deve fazer-se controlo semanal dos leucocitos; no caso do número ser < 5000 a dose passa para 1 mg/Kg/dia e no caso de ser < 3000 suspende-se. Se não houver Ciclofosfamida v.o., utiliza-se Ciclofosfamida em bolus i.v. no primeiro dia do mês (15 mg/Kg/dose em 200 de soro fisiológico, a passar em 2 horas com hidratação previa e posterior).

No caso de contra-indicação aos corticosteróides, pode-se administrar Ciclofosfamida oral ou Bolus i.v. mensais, por 6-12 meses.

A Ciclosporina também se mostrou eficaz no tratamento destes pacientes. Ela é administrada diariamente numa dose de 3-4 mg/kg, em dividida duas doses, por um período de 6 meses.

Encontrou-se 30-40% de recaídas em 2 anos de descontinuação da medicação em ambas as modalidades de tratamento (corticosteroides associados

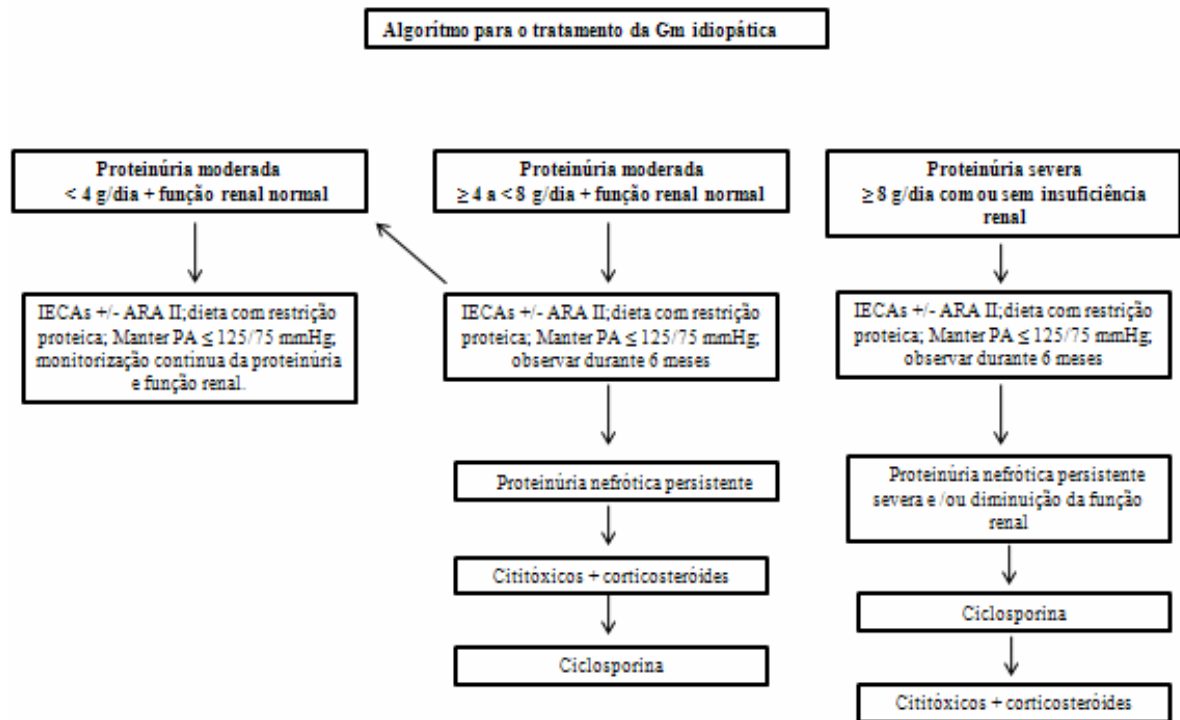
a ciclofosfamida e ciclosporina isolada). Deve então considerar-se um ciclo mais prolongado ou diminuir a dose de ciclosporina, nos pacientes que mantêm por longo tempo a remissão parcial, especialmente aqueles com maior risco de recaída ou naqueles que tiveram efeitos secundários significativos com a dose máxima.

É importante saber que a costicoterapia isolada não é eficaz neste grupo de pacientes.

Controla-se a resposta ao tratamento com exames à urina e proteinúria das 24 horas. A frequência de controlo será semanal durante o tratamento e mensal durante o primeiro ano. De seguida será trimestral durante o segundo e o terceiro ano.

- c) **Pacientes com alto risco** – estudos pequenos e randomizados mostram que o tratamento com ciclosporina durante um ano é eficaz. Mas, o manuseamento (dose correcta) deste fármaco nos pacientes com insuficiência renal, sobretudo se ela é rapidamente progressiva, é difícil. Por isso, este fármaco nestes doentes não é tão utilizado. Também pode usar-se o esquema de prednisona (1 mg/kg com descida gradual da dose para 0,5 mg/kg) durante 6 meses, associado com clorambucil (0,15 mg/kg) durante as primeiras 14 semanas.

Outros autores preferem corticosteróides associados com ciclofosfamida por um período mais prolongado, uma vez que esta última mostrou um perfil de segurança e eficácia superior ao clorambucil num estudo controlado (Praga, Polanco & Solís 2008).



**Esquema 1:** Algoritmo para o tratamento da GM idiopática elaborado por Cattran (2005).

De acordo com Cattran (2005), Ponticelli (2007), Praga, Polanco & Solís (2008), em qualquer um destes grupos, antes de iniciar o tratamento específico, deve ser experimentado o tratamento rigoroso da síndrome nefrótica, num período que varia de acordo a estratificação do risco. Durante esse tempo, faz-se um período de observação da resposta a esse tratamento conservador, avaliando a função renal e a proteinúria. Esse período de observação, principalmente nos pacientes de baixo risco, deveria ser longo, uma vez que a remissão espontânea tem maior probabilidade de acontecer entre os 12 e os 24 meses. Contudo, mesmo nestes pacientes, um tempo prolongado de observação também aumenta a probabilidade de surgirem complicações específicas da síndrome nefrótica.

É importante lembrar que o tratamento imunossupressor é acompanhado de efeitos adversos frequentes e significativos; assim, a decisão de submeter os pacientes a esses

riscos deve ser bem ponderada em relação aos benefícios (tendo em conta frequência da remissão completa ou parcial), sendo lógico submeter este tipo de tratamento apenas aos doentes com uma pior evolução (Praga, Polanco & Solís 2008, Davison *et al.* 2005).

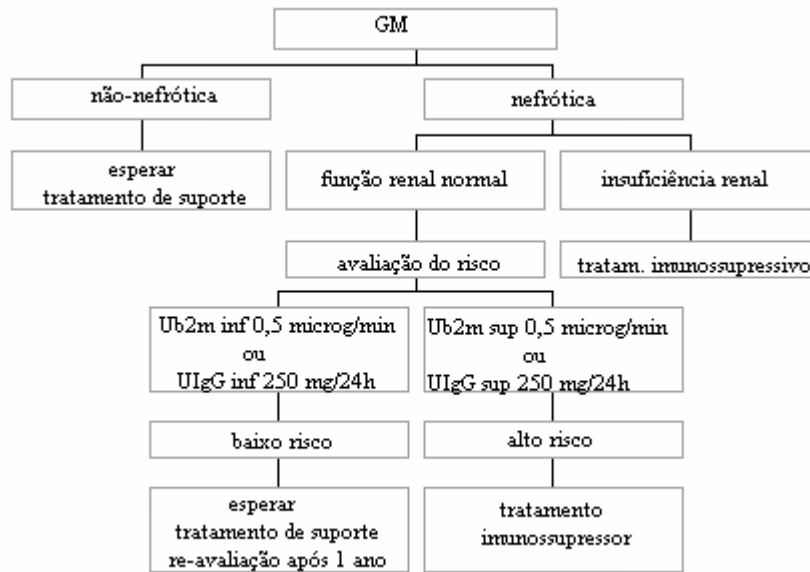
Idealmente, o tratamento imunossupressivo deveria ser restrito aos pacientes que irão desenvolver DRT (Du-Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005).

Schieppati *et al.* (2004), após uma revisão sistemática de 18 estudos controlados e randomizados que incluíam mais de 1000 pacientes, concluíram que a maioria dos adultos com GM idiopática irá experimentar uma remissão completa ou parcial e, pelo menos um terço irá desenvolver, eventualmente, insuficiência renal. Referem também não há uma evidência forte que o tratamento imunossupressivo traga benefício na sobrevivência do indivíduo ou na sobrevivência renal a longo prazo. Referiram que estes fármacos podem aumentar a taxa de remissão, mas a evidência não é conclusiva. Mostraram igualmente que houve um grande número de incumprimento do tratamento imunossupressor devido aos seus efeitos secundários. Referiram também que, dentro da classe dos medicamentos alquilantes, há uma fraca evidência que suporta a eficácia da ciclofosfamida em comparação com o clorambucil. Adicionando a isto, observaram que a ciclofosfamida tem menos efeitos secundários do que este último.

Du-Buf-Vereijken, Branten & Wetzels (2005) têm estudado há 20 anos pacientes com GM idiopática. A sua base de dados inclui 279 pacientes. Eles fizeram uma revisão, utilizando dados dos seus estudos outros dados da literatura, onde providenciam uma estratégia de tratamento e dados que definem os factores de risco para a progressão da doença. Estes autores, referindo-se à revisão sistemática feita por Schieppati *et al.* (2004) dizem que as conclusões desta meta-análise devem ser analisadas de forma crítica, especialmente quando esta incluiu estudos randomizados controlados com limitações a nível de qualidade e de tamanho. Assim, sugerem que existe evidência para

a eficácia do tratamento com imunossupressores, nomeadamente com agentes alquilantes e prednisona. Eles referem também que, embora haja aumento da sobrevivência, melhoria da síndrome nefrótica e da função renal, este tratamento não deve ser administrado em todos os pacientes com GM idiopática pois estaria a sujeitar-se mais de 40% dos pacientes à toxicidade dos agentes imunossupressores sem eles necessitarem desse tratamento.

Du-Bof-Vereijken, Branten & Wetzels (2005) apoiam, portanto, a eficácia do tratamento com imunossupressores mas colocaram as questões (que posteriormente levaram a investigação e análise da literatura): quando começar e que pacientes beneficiam deste tipo de tratamento? Após os estudos, concluíram que apenas devem iniciar este tratamento os pacientes com insuficiência renal e aqueles com elevado risco para desenvolvimento de DRT. Para medir a insuficiência renal deve ter-se em mente que os valores da creatinina sérica nos pacientes com síndrome nefrótica estão aumentados, levando a uma sobrestimação da TFG. Eles consideram que pequenos aumentos, ainda que pequenos, dos valores da creatinina são já indicativos de insuficiência renal. Para melhor aceder à função renal do paciente, eles sugerem que se deve complementar sempre a informação dada pela TFG calculada através da fórmula do MDRD com o valor de outros marcadores da progressão renal, como por exemplo, a  $\beta_2$ -microglobulina urinária. Sugerem que, este tratamento devia ser iniciado, idealmente, antes que a insuficiência renal severa se instale, mas ainda não há evidência de que um início precoce deste leve à melhor preservação da função renal. Estes autores elaboraram o seguinte esquema de tratamento para facilitar a escolha dos pacientes a tratar:



Esquema do tratamento imunossupressor:  
**Metilprednisolona** - 1g i.v. nos dias 1, 2, 3, 61, 62, 63, 121, 122, 123  
**Prednisona** - 0,5 mg/kg em dias alternados por 6 meses  
**Ciclofosfamida** - 1,5 mg/kg/dia por 12 meses

**Esquema 2:** Estratégia de tratamento da GM idiopática proposta por Du-Buf-Vereijken, Branten & Wetzels (2005). Legenda: Ub2m – valor urinário da  $\beta$ 2-microglobulina; UIgG – valor urinário da IgG; inf – inferior; sup - superior

### 3. Os vários fármacos Imunossupressores e novos tratamentos em estudo

Vários são os fármacos imunossupressores já experimentados para o tratamento da GM idiopática e eles são o clorambucil, a ciclofosfamida, a azitioprina, a ciclosporina, o miclofenato de mofetil, o tacrolímus, a corticotropina e, mais recentemente, o anticorpo monoclonal anti-Cd20 rituximab e o anticorpo monoclonal anti-C5a eculizumab, a mizoribina e a pentoxifilina.

Não existem estudos randomizados que tenham comparado estas várias classes de fármacos, sendo difícil concluir acerca do melhor a utilizar (Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels 2005). Contudo, os mais usados actualmente são a ciclofosfamida, a ciclosporina e o clorambucil.

## **Capítulo III – Apresentação e Discussão do Caso Clínico**

Os dados da História Clínica foram recolhidos através dos registos do processo clínico da doente. A anamnese refere-se à 1ª consulta que a doente teve no Hospital Sousa Martins, na data de 20 de Janeiro de 2005.

### **IDENTIFICAÇÃO**

**NOME:** M.G.S

**SEXO:** Feminino

**RAÇA:** Caucasiana

**IDADE:** 63 anos

**DATA DE NASCIMENTO:** 22-09-1942

**NATURALIDADE:** Guarda

**RESIDÊNCIA:** Guarda

**ESCOLARIDADE:** 4ª classe

### **CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA:**

**Data:** 20 de Janeiro de 2005 (enviada pelo Medico assistente)

**Motivo de Consulta:** Anemia hipocrómica e microcítica resistente ao tratamento com ferro, HTA de difícil controlo e edemas nos membros inferiores.

### **DOENÇA ACTUAL**

Doente do sexo feminino de 63 anos, dirigiu-se à Consulta Externa de Medicina Interna do Hospital Sousa Martins enviada pelo médico de família. A doente encontrava-se em aparente estado de saúde até 30 dias antes da consulta, altura em que inicia quadro clinico de instalação progressiva, caracterizado por edemas nos membros inferiores e cansaço a esforços de média intensidade.

Dez dias após o início do quadro e por persistência do mesmo, recorreu ao médico assistente, que a referenciou à Consulta Externa de Medicina Interna. A doente trouxe consigo os exames complementares pedidos pelo médico de família.

Nega ortopneia e dispneia paroxística nocturna. Nega dor pré-cordial, palpitações e noctúria.

### **ANTECEDENTES PESSOAIS**

#### **Condições Médicas Anteriores:**

A doente nega doenças típicas da infância, nomeadamente Sarampo ou Varicela.

Cardiopatía: Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Classe I da classificação do *New York Heart Association* (NYHA) e Hipertensão Arterial (HTA), diagnosticadas há aproximadamente 5 anos;

Dislipidemia Mista, diagnosticada há 3 anos;

Anemia Hipocrómica e Microcítica, diagnosticada há 7 meses;

Depressão, diagnosticada há 4 anos.

Gesta 2, Para 2, menopausa fisiológica aos 44 anos.

Nega Diabetes Mellitus, ou outra patologia além das anteriormente citadas.

Não realizou qualquer vacina desde criança. Nunca fez vacina anti-gripal. Não tem alergias conhecidas.

#### **História social:**

A doente é natural da Guarda, onde reside.

Vive num apartamento com 3 assoalhadas, com saneamento básico, água, gás e electricidade.

Não tem animais de domésticos. Nega viagens recentes ao estrangeiro.

Refere nível sócio-económico razoável.

### **Hábitos e Medicação Habitual:**

Refere alimentação variada, repartida por 4 ou 5 refeições diárias.

Nega consumo de álcool ou estupefacientes. Sem hábitos tabágicos.

Medicação habitual: Paroxetina 20 mg/dia, Alprazolam 1 mg/dia, Nifedipina 30 mg/dia, Furosemida 40 mg/dia, Ferro 1 comp /dia, Sinvastatina 20 mg /dia.

### **ANTECEDENTES FAMILIARES**

Pai faleceu aos 83 anos, de pneumonia.

Mãe faleceu aos 75 anos de doença do coração “sic”.

Nega história familiar de dislipidemia, hipertensão arterial, doenças hematológicas, diabetes mellitus, asma, doenças renais, gota doenças reumatológicas, doenças oncológicas, doenças mentais ou outras patologias.

### **REVISÃO POR ÓRGÃOS E SISTEMAS**

- **PELE:**

Nega eritema, nódulos subcutâneos, prurido, desidratação ou alterações de coloração. Nega alterações das fenevas.

- **CABEÇA:**

Nega traumatismos, equimoses, hematomas ou outras alterações. Nega cefaleias.

- **OLHOS:**

Nega diminuição da acuidade visual, nega diplopia e fotofobia. Nega estrabismo, glaucoma, inflamação ou edema palpebral.

- **OUVIDOS:**

Nega diminuição da acuidade auditiva bilateral. Nega otorragia, otite, otorreia, otalgia ou acufenos.

- **NARIZ E SEIOS PERINASAIS:**

Nega rinorreia anterior ou posterior, obstrução nasal, sinusite, alterações do olfacto ou epistáxis.

- **BOCA E FARINGE:**

Refere cáries dentárias não tratadas desde os 40 anos de idade. Nega gengivite, gengivorragias. Nega amigdalites.

- **PESCOÇO:**

Nega nódulos, alterações do volume ou contorno cervical, dor, rigidez, eritema ou bócio.

- **MAMAS:**

Nega nódulos, corrimento, dor, assimetrias ou espessamento cutâneo.

- **SISTEMA RESPIRATÓRIO:**

Nega tosse, expectoração, dispnéia, ortopneia.

- **SISTEMA CARDIO-VASCULAR:**

Nega dor pré-cordial, palpitações.

- **SISTEMA GASTRO-INTESTINAL:**

Nega disfagia, regurgitação, dor abdominal, icterícia, colúria, acolia, diarreia, muco ou pus nas fezes, hematemeses, hematoquézias, melenas. Nega pirose ou enfartamento pós-prandial.

- **SISTEMA URINÁRIO:**

Nega disúria, dor miccional, polaquiúria, piúria, hematúria, urgência miccional, incontinência, alteração do jacto urinário ou infecções urinárias.

- **ÓRGÃOS GENITAIS:**

Nega corrimento vaginal, úlceras, dor ou outras queixas.

- **SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO:**

Nega fracturas, deformações, eritemas ou tumefacções peri-articulares. Nega cifose, escoliose ou lordose. Nega rigidez matinal. Refere mialgias frequentes.

- **SISTEMA NEUROLÓGICO:**

Nega episódios convulsivos, movimentos involuntários ou descoordenados. Refere alterações do sono, nega alterações da memória. Nega parestesias.

- **SISTEMA HEMATOLÓGICO:**

Nega petéquias, púrpura, equimoses ou transfusões sanguíneas. Refere anemia.

- **SISTEMA ENDÓCRINO:**

Nega intolerância ao frio ou ao calor, exoftalmia, irritabilidade, sonolência, melanose, estrias, polifagia, poliúria, polidipsia, sudorese abundante.

- **COMPONENTE PSIQUIÁTRICO:**

Refere depressão em tratamento desde há 4 anos, seguida na Consulta de Psiquiatria do nosso Hospital. Devido ao aparecimentos das queixas que a trouxe à Consulta, tem estado muito mais nervosa, tendo aumentado a dosagem de benzodiazepiana que estava a fazer.

### EXAME OBJECTIVO

Realizado no **1º dia** da Consulta Externa de Medicina Interna.

- **GERAL**

Doente do sexo feminino, vigil, colaborante, orientada no espaço e no tempo. Ansiosa.

Estado geral e de nutrição bom, idade aparente coincidente com a idade real.

Peso - 65Kg    Altura - 1,57m    IMC - 26

Pele e mucosas descoradas e hidratadas

Temperatura axilar - 36,3°C

Pulso radial rítmico, regular e amplo

T.A - 160\92 mmHg

Frequência cardíaca - 87 bat\min

Frequência respiratória - 14 ciclos\min

Sem adenomegalias ou edemas generalizados.

- **CABEÇA:**

Dimensões e conformação normais, fácies incharacterístico, mímica facial conservada, implantação pilosa de acordo com sexo, raça e idade, sobrancelhas e pestanas normalmente implantadas, movimentos palpebrais sem alterações, fendas palpebrais simétricas, conjuntivas tarsais coradas, escleróticas anictéricas.

- **NARIZ:**

Pirâmide nasal bem implantada, fossas nasais permeáveis, sem rinorreia. Pontos sinusais indolores á palpação.

- **OLHOS:**

Acuidade visual, grosseiramente testada, diminuída para a visão ao longe. Escleróticas anictéricas. Pupilas redondas, regulares e isocóricas, reactivas à luz. Fundoscopia não efectuada.

- **OUVIDO:**

Pavilhões auriculares de implantação e morfologia normais, acuidade auditiva (voz ciciada a 2 metros) conservada, simétrica, palpação da mastóide indolor, sem otorreia. Otoscopia não realizada.

- **BOCA:**

Hálito incharacterístico. Língua hidratada, papilada, movimentos conservados. Mucosa jugal corada, hidratada. Amígdalas palatinas não aumentadas de volume, sem sinais inflamatórios. Orofaringe sem alterações.

Não se palpa adenomegalias occipitais, retroauriculares, submentonianas, submaxilares.

- **PESCOCO:**

Movimentos activos e passivos mantidos e indolores. Sem massas ou pulsações visíveis, sem engurgitamento jugular ou refluxo hepato-jugular. Pulsos carotídeos conservados, simétricos, regulares e amplos, sem sopros audíveis. Não se palpa tiróide aumentada de volume; sem frémitos palpáveis ou sopros audíveis.

Não se palpa adenomegalias cervicais anteriores, laterais, posteriores. Sem massas ou pontos dolorosos.

Traqueia centrada e móvel com os movimentos de deglutição.

- **TÓRAX:**

- **GERAL:**

Simétrico, sem massas nem cicatrizes, indolor, sem sinais inflamatórios ou outras alterações. Sem circulação colateral ou edema da paredes.

Mamas simétricas, sem massas ou alterações cutâneas, sem galactorreia; mamilos bem implantados, sem retracção. Não se palpa massas ou nódulos em todos os quadrantes.

Não se palpa adenomegalias supraclaviculares ou axilares.

**Sistema respiratório**

Respiração toraco-abdominal, tórax equimóvel e equi-expansível. Timpanismo em ambos os campos pulmonares à percussão. Vibrações vocais mantidas e simétricas; murmúrio vesicular mantido, simétrico, sem ruídos adventícios.

**Sistema cardiovascular**

Précordio sem pulsações anormais; choque da ponta localizado no 5º espaço intercostal esquerdo na linha médio clavicular. Não se palpa frémitos. A auscultação revela tons cardíacos S1+S2 puros e sem alterações. Não audível S3 e S4. Sem atrito pericárdico.

- **ABDÓMEN:**

Globoso, móvel com os movimentos respiratórios, sem alterações cutâneas, sem circulação colateral, sem massas visíveis e cicatriz umbilical centrada.

Não se auscultam sopros e os ruídos hidroaéreos estão conservados e sem alterações.

Em relação à percussão, timpanismo marcado em todos os quadrantes abdominais; área de macicez hepática não aumentada.

Palpação superficial e profunda indolor. Panículo adiposo abundante, sem massas ou organomegalias palpáveis; sem sinais de onda ascítica; pontos herniários sem alterações. Não se palpam rins aumentados de volume. Murphy renal e vesicular negativos. Não se palpam adenomegalias inguinais.

- **COLUNA VERTEBRAL:**

Sem deformações localizadas, mobilidade activa e passiva mantidas, palpação das apófises espinhosas cervicais e dorsais dolorosas.

- **OSTEOARTICULAR:**

Grandes e pequenas articulações sem deformações, sem sinais inflamatórios, movimentos activos e passivos conservados, indolores à palpação e mobilização.

- **MEMBROS:**

Membros simétricos. Pele sem alterações de coloração, sem diferenças de temperatura, sem deformações, sem alterações das faneras. Sem varizes.

Edemas bilaterais e simétricos até ½ inf perna (godet +++), com boa perfusão periférica.

Massas musculares bem desenvolvidas, indolores à palpação. Sinal de Homans negativo.

Pulsos arteriais umerais, radiais, cubitais simétricos, rítmicos, regulares, amplos. Não se auscultam sopros.

Pulsos arteriais femurais, poplíteus, tibiais posteriores e pediosos simétricos, rítmicos, regulares, amplos. Não se auscultam sopros.

- **EXAME ANO- RECTAL:**

Não efectuado.

- **APARELHO GENITAL:**

Órgãos genitais externos sem alterações. Sem corrimento vaginal.

- **EXAME NEUROLÓGICO SUMÁRIO:**

Marcha sem desequilíbrios; tónus e força muscular mantidos em todos os segmentos; sensibilidades (proprioceptiva, álgica) conservadas, simétricas.

Reflexos osteotendinosos vivos, simétricos; reflexos cutâneoabdominais conservados, simétricos;

Prova dedo-nariz e calcanhar-joelho sem dismetrias; pares craneanos sem alterações.

Sem sinais meníngeos.

**Exames complementares de diagnóstico trazidos pela doente**

- **Análises:**

- » **Hemograma:** Hb: 8,9 g/dL (↓); VCM:78 fl (↓); HGM: 25 pg (↓).

- » **Coagulação:** TP 14.2 seg / 12 // APTT 30.8 / 25 // INR: 1.1

- » **Provas da função renal:** Ureia: 45.3 mg/dl (N) e Cr: 1.0 mg/dl (N).
- » **Ficha Lipídica:** Colesterol: 290 mg/dl (↑); HDL: 35 mg/dl (↓);  
LDL: 149 mg/dl (↑); Triglicerídeos: 330 (↑).
- » **Provas de Função Hepática :** normal
- » **Estudo do metabolismo do ferro:** siderémia normal, ferritina sérica normal;  
transferrina: 98 mg/dl (↓).
- » **Proteínas Totais Séricas:** 5.2 g/dl (↓); **Albumina Sérica:** 2.8 g/dl (↓).
- » **Função Tiroideia:** T4 Total: 3,79 Ug/dl (↓); T3 Total: 76.77 ng/ml (↓);  
T4 Livre normal, T3 Livre normal, TSH normal.
- » **Glicose em jejum:** < 106 mg/dl.

## **RESUMO**

Doente de 63 anos, referenciada pelo médico assistente com informação de Anemia Microcítica e Hipocrómica (refractária ao tratamento com ferro) com antecedentes pessoais de HTA (de difícil controlo), ICC, Dislipidemia Mista, Depressão. No exame objectivo apresentou palidez da pele e mucosas e edemas dos MMII, sendo o restante exame normal. Os edemas tiveram uma instalação progressiva em 30 dias. Analiticamente apresentava anemia microcítica hipocrómica, dislipidemia mista, proteinúria nefrótica, hipoalbuminémia, e função renal normal. Sem clínica de ICC ou hipotiroidismo.

## **Hipóteses de diagnóstico**

Tendo em conta as manifestações clínicas que a doente apresentava (edema dos membros inferiores e cansaço a esforços de média intensidade), os antecedentes pessoais nomeadamente a anemia microcítica e hipocrómica (diagnosticada há 7 meses)

resistente ao tratamento com ferro, a ICC e HTA (existentes há aproximadamente 5 anos) com esta última de difícil controlo, surgem três etiologias abrangentes a esclarecer: causa renal, causa cardíaca ou patologia tiroideia?

Com a informação da história clínica e exames complementares que a doente trouxe, podem começar-se a reunir vários argumentos para apoiar ou contestar os três grupos de etiologias a esclarecer.

Em relação à causa cardíaca, pode pôr-se a hipótese de descompensação da insuficiência cardíaca e os argumentos que favorecem esta hipótese são: o diagnóstico com 5 anos de ICC e HTA, sendo que esta última não está controlada e a clínica de edemas dos membros inferiores e cansaço a esforços de média intensidade. Os argumentos que não apoiam este raciocínio são: relativamente à sintomatologia, a não existência dispneia, de ortopneia e dispneia paroxística nocturna, a negação de dor pré-cordial, palpitações; no exame objectivo a pressão de pulso não estava diminuída, não se observou hepatomegalia e engurgitamento jugular ou refluxo hepato-jugular, na auscultação pulmonar não se ouviram ruídos adventícios e a auscultação cardíaca revelou tons cardíacos S1+S2 puros e sem alterações.

Quanto à causa renal, os argumentos que favorecem esta hipótese são a sintomatologia de edema nos membros inferiores, a existência da HTA não controlada há 5 anos com anemia e as análises clínicas trazidas pela doente que revelam proteínas séricas totais diminuídas, com hipoalbuminémia e dislipidémia. Estes dados analíticos juntamente com o edema dos membros inferiores podem sugerir a existência da síndrome nefrótica. Os argumentos que não apoiam esta hipótese são: o facto de a anemia ser microcítica e hipocrómica, uma vez que a anemia de causa renal é fundamentalmente normocítica normocromica, por défice de eritropoietina. A anemia da paciente com estas características impõe um esclarecimento, pois se se trata de

anemia ferropénica ter-se-á que se pensar numa causa associada, nomeadamente perdas sanguíneas, pois o défice de aporte de ferro e o aumento das necessidades do mesmo fica descartado pelo facto de a doente referir uma alimentação variada e também pelo resultado analítico do estudo do metabolismo do ferro. Pode, contudo, tratar-se de anemia microcítica e hipocrómica por falta de transportador (transferrina) pois como se trata de uma proteína de baixo peso molecular, podia estar perfeitamente dentro de uma causa renal como a Síndrome Nefrótica.

A hipótese de patologia tiroidea, nomeadamente hipotiroidismo, pode colocar-se pois ela pode cursar com edemas, cansaço, dislipidémia, depressão e anemia se bem que esta última é fundamentalmente macrocítica, podendo ser microcítica se houvesse uma etiologia mista (causada por hipotiroidismo + perdas ou défice de aporte de ferro). Contudo, esta hipótese não pode ser apoiada pois fez-se a exclusão de anemia ferropénica pelos argumentos acima apresentados. No entanto, foram pedidas provas de função tiroidea.

É importante referir que a doente não tem antecedentes familiares de doença renal nem de doenças sistémicas como Diabetes Mellitus ou doenças auto-imunes.

Assim, as hipóteses de diagnóstico que se põem são:

- **Descompensação da ICC**
- **Hipotiroxémia**
- **Lesão Renal Provocada pela HTA – Nefrosclerose Hipertensiva**
- **Doença Renal Isquémica Aterosclerótica**
- **Proteinúria Ortostática ou Postural**
- **Glomerulonefrite Primária**
  - Alterações Glomerulares Mínimas
  - Glomerulonefrite Membranosa Idiopática

- Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
- Glomerulonefrite Membranoproliferativa
- Nefropatia por IgA

➤ **Glomerulonefrite Secundária:**

- Etiologias pós-infecciosas (Sífilis, Lepra, Malária, Esquistossomíase, Hepatites A, B e C, HIV)
- Doenças Vasculares do Colagénio (LES, Artrite Reumatóide, Poliartrite Nodosa)
- Neoplasia (por exemplo leucemia, linfoma, tumores sólidos)
- Medicamentos (AINEs, Captopril, Warfarina, Lítio, Penicilamina, Agentes de Contraste, Clonidina, Cloporpramida etc.)

A investigação deve seguir as várias causas possíveis dentro destes dois grupos – causa cardíaca e causa renal. Para esclarecer as hipóteses de diagnóstico propostas, foram pedidos os seguintes exames complementares:

- » **Electrocardiograma**
- » **Rx tórax**
- » **Teste do ortostatismo**
- » **Estudo imunológico**
- » **Sumária da Urina com sedimento**
- » **Proteinograma**
- » **Ceruloplasmina**
- » **Proteinúria de 24 horas**
- » **Hemograma com plaquetas**
- » **Ionograma**
- » **Marcadores tumorais**

- » **Ecografia abdominal e renal**
- » **Serologia viral**
- » **VS e PCR**
- » **Função Renal**
- » **Função Hepática**
- » **Ficha Lipídica**
- » **Glicose em jejum**

### **Seguimento da doente**

Após a 1ª consulta, a doente manteve seguimento no HSM com o seguinte estudo:

- RESULTADOS ANALÍTICOS (Fevereiro de 2005)
  - » **Inmunoglobulinas normais excepto descida mínima da Ig G: 650 (700-1650)**
  - » **Marcadores virais (Hepatite A, B, C, HIV) negativos**
  - » **Auto-imunidade: negativa**
  - » **Marcadores tumorais: negativos**
  - » **Exclusão de infecção por Sífilis; Lepra, Paludismo, Esquistossomose**
  - » **Doseamento de SACE, dentro dos valores normais**
  - » **VS na 1ª hora: 88 mm (↑); PCR: < 0,100 mg/dl**
  - » **Glicose: 93,0 mg/dl**
  - » **Ionograma: normal**
  - » **Ficha Lipídica: Colesterol total: 221 mg/dl (↑); HDL: 34,9 mg/dl (↓); Triglicerídeos: 637 mg/dl (↑).**
  - » **Função Hepática: normal**
  - » **Função Renal: Ureia: 34,0 mg/dl (N) e Creatinina: 0,7 mg/dl (N).**

» **Sumária da Urina da manhã:** proteínas 3+, eritrócitos 1+; **Sedimento Urinário:** leucócitos 13/cp, eritrócitos 5/cp. **Bioquímica:** proteínas: 0,397 g/dl (↑).

» **Sumária da Urina após Deambulação:** proteínas 3+, eritrócitos 1+; **Sedimento Urinário:** inúmeros leucócitos, inúmeros eritrócitos. **Bioquímica:** proteínas: 1,570 g/dl (↑↑).

» **Proteínas totais plasmáticas:** normais. **Proteínas totais na urina 24h:** 10,18 g/24h

» **Albumina plasmática:** 2,1 g/dl (↓).

» **LDH:** 533 U/L (↑).

» **Proteinograma do plasma:** cadeias leves **Kapa:** 527 mg/dl (↓); cadeias leves **Lambda:** 385 mg/dl (normal); **razão Lambda/ Kapa:** 1,37 (↓); **β2-microglobulina:** 0,35 mg/dl (↑);

» **Ceruloplasmina:** 25,3 mg/dl (normal).

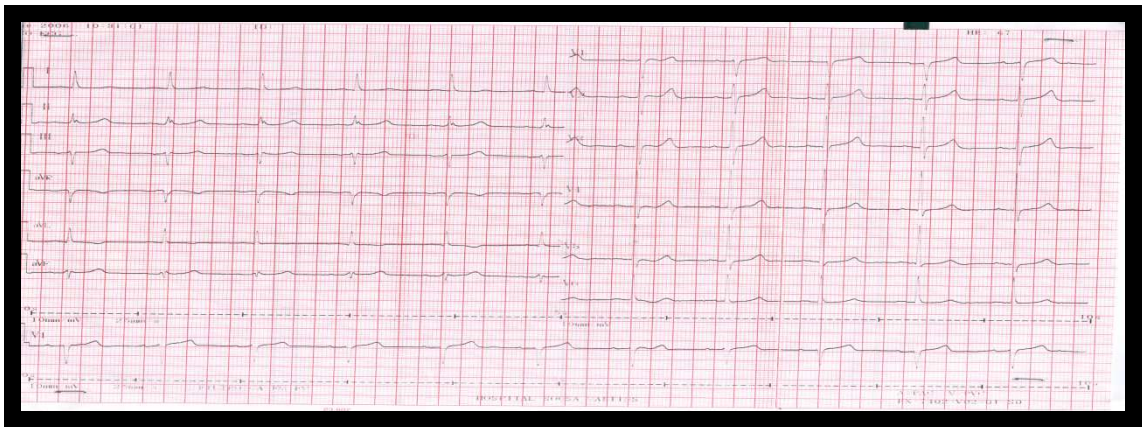
• RADIOGRAFIA DO TÓRAX, PA (Fevereiro de 2005):

Sem lesões pleuro-parenquimatosas agudas.



- E.C.G. (Fevereiro de 2005):

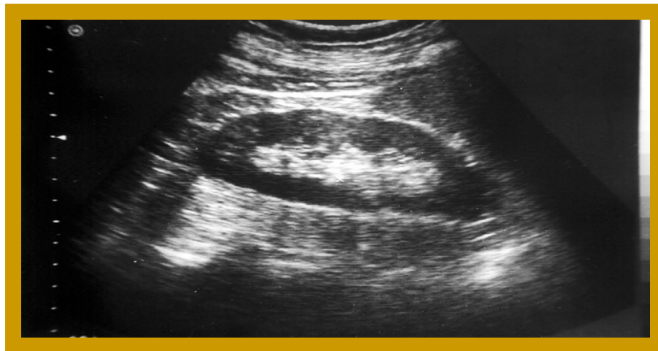
Alterações inespecíficas do ST.



- ECOGRAFIA RENAL (Junho 2005):

Rins de dimensões normais, contornos regulares, espessura do parênquima está conservada, sem ectasia pielo-caliceal.

Bexiga sem evidentes alterações parietais ou do conteúdo.



Analisando os resultados destes exames complementares de diagnóstico, podem excluir-se algumas das hipóteses formuladas.

Relativamente à hipótese de **descompensação de ICC**, esta pode pôr-se pelas queixas iniciais da doente (edema dos membros inferiores e cansaço a esforços de média intensidade) e porque existem factores que podem desencadear essa descompensação como a HTA não controlada e a anemia. Contudo, os sinais clínicos

que possam sugerir este diagnóstico são poucos e não estão presentes outros que pudessem indiciar esta hipótese (já descritos anteriormente). O resultado do ECG efectuado pela doente também não mostrou alterações relevantes que favoreçam este raciocínio (tais como arritmias, sinais de isquémia, hipertrofia ventricular) e o Rx de Tórax não mostra cardiomegália nem edema pulmonar ou intersticial, nem cefalização dos vasos ou linhas B de Kerly. A função renal da doente, estimada pelo cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) tem um valor normal de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, tendo em conta a idade da mesma. Em relação às considerações acerca da função renal da doente tendo em conta que se utiliza a TFG, é necessário tecer algumas considerações. Deegens & Wetzels 2007 sugerem que a utilização das fórmulas “Cockcroft and Gault” e a abreviada de “Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)” é a melhor forma de estimar a função renal, mas eles relatam que estas ainda não foram validadas nos pacientes com síndrome nefrótica. Justificam esse facto dizendo que a clearance de creatinina se encontra sobrestimada nestes pacientes. Assim, estas fórmulas, uma vez que usam a creatinina plasmática para o cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), vão sobrestimar a mesma nos pacientes com Síndrome Nefrótica.

A doente poderia ter feito um Ecocardiograma para determinar a função ventricular e a pressão arterial pulmonar. Mas, apesar disso, é pouco provável que seja esta a causa da patologia da doente.

Relativamente à hipótese de **Doença Renal Isquémica Aterosclerótica**, esta pode colocar-se pois a doente tem 2 factores de risco para aterosclerose renal (dislipidémia e a idade), mas posteriormente sabe-se que não há insuficiência renal no momento inicial e que os achados da ecografia renal não mostra diferença de tamanho entre ambos os rins, que seria um factor favor. Para descartar completamente esta hipótese poder-se-ia ter pedido, como exame complementar, uma arteriografia ou uma angio-ressonância

magnética, mas, atendendo ao custo destes exames complementares e pelo facto de haver dois factores que não sugerem este diagnóstico, decidiu-se esperar por esclarecimento de outras patologias.

O diagnóstico de **Hipotiroxémia** explica-se por haver diminuição de T3 e T4 total e não de T3 e T4 livre (pelo que não se trata de um hipotiroidismo). Existe uma diminuição da proteína transportadora pelas perdas renais, pois T3 e T4 totais estão associadas a proteínas transportadoras que estão diminuídas.

Não se trata de **Proteinúria Ortostática ou Postural** uma vez que existe proteinúria em ambas as amostras de urina.

A detecção de proteinúria é um forte indicador de doença renal (Morales *et al.* 2000). De acordo com Greenberg *et al.* (2005), a proteinúria nefrótica é frequentemente, mas não sempre, associada a doença glomerular. Quando esta é acompanhada com hipoalbuminémia, dislipidémia e edema (síndrome nefrótica), a probabilidade de doença glomerular é muito alta.

Dentro das **Glomerulopatias Secundárias (GS)**, podem excluir-se as causadas por Etiologias Pós-infecciosas, uma vez que no hemograma não há sinais de infecção, os marcadores virais são negativos e excluiu-se infecção por Sífilis, Lepra, Paludismo e Esquistossomose. Descarta-se a etiologia de Doenças Vasculares do Colagénio uma vez que as provas de auto-imunidade são negativas; segue-se a GS causada por neoplasia que se exclui por não haver manifestações clínicas compatíveis, Rx Tórax normal, marcadores tumorais pesquisados estão negativos e hemograma normal (exclusão da hipótese de Leucemias e Linfomas, sendo que esta última hipótese não se coloca porque, para além do hemograma normal, em alguma percentagem dos casos pode haver eosinofilia e basofilia, mas, fundamentalmente, por não haver clínica que o

justifique como febre, sudorese nocturna, prurido e nem alargamento mediastínico no Rx de torax).

Restam as hipóteses de **Glomerulonefrites Primárias (GP)**. A apoiar esta etiologia está a proteinúria nefrótica e a presença de hematúria microscópica. Quando estes dois achados são encontrados, há grande probabilidade de se tratar de uma doença glomerular (Malluche *et al.* 2004). O sedimento urinário não tem mais características que possam ajudar na suspeição da etiologia da GP.

Tendo em conta os resultados relatados anteriormente, considerou-se a hipótese da biópsia renal para melhor esclarecer a etiologia da Glomerulonefrite Primária e ter dados para concluir acerca da hipótese proposta de lesão renal provocada pela HTA não controlada, uma vez que pela história clínica, exame físico, análise da urina e serológico não há certeza da etiologia exacta. A biópsia é recomendada quando há proteinúria nefrótica, hipoalbuminémia, mesmo que não se encontrem achados no sedimento urinário, nomeadamente micro-hematúria (Greenberg *et al.* 2005, Malluche *et al.* 2004, Davison *et al.* 2005). Adicionando à biópsia, uma vez que a doente se queixou de pré-cordialgia com algum exercício e o ECG revelou alterações inespecíficas de ST, pediu-se uma prova de esforço e uma cintigrafia de perfusão miocárdica. A doente foi depois encaminhada para a Consulta Externa de Cardiologia.

- PROVA DE ESFORÇO (Novembro 2005):

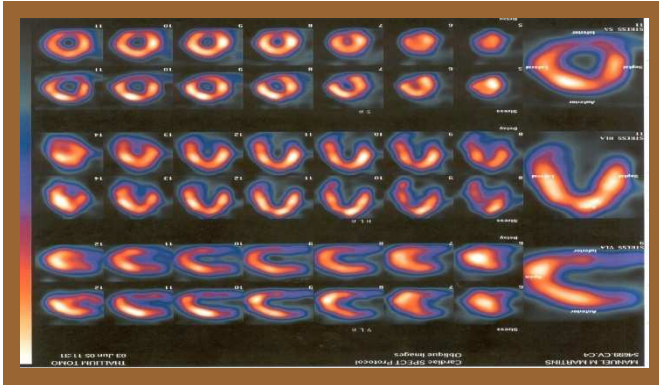
Tempo máximo da prova 04 min e 56 seg. T.A. máxima 200/120 mm/Hg.

Média tolerância ao esforço. Prova assintomática. Bom comportamento da TA durante o esforço e na recuperação. Registram-se alterações do ST durante o esforço.

**Prova electricamente positiva para doença coronária.**

- CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO DO MIOCARDIO (Dezembro 2005)

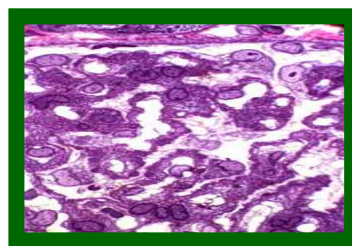
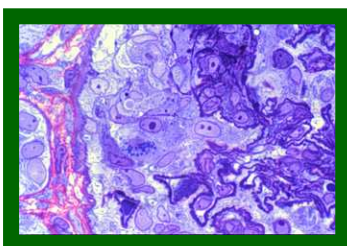
Estudo cintigráfico compatível com defeitos mistos na parede inferior (ligeiro predomínio de defeitos isquêmicos).



- BIOPSIA RENAL (Maio 2005)

“Com média de 8 glomerulos por secção globalmente esclerosados. Nos restantes há ligeira proliferação celular mesangial e espessamento difuso e global das paredes capilares. Na coloração com prata reconhecem-se espículas. Interstício com raros focos de fibrose e escasso infiltrado inflamatório de células mononucleadas. Cilindros hialinos. Artéria interlobular com espessamento fibroso irregular da íntima. Pesquisa de substância amilóide negativa. Imunofluorescência (IF): depósitos granulares de IgG (+++) e C3 (+). Restantes marcadores negativos.

Os aspectos morfológicos conjugados com os resultados da IF são compatíveis com **GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA ESTÁDIO II**”.



A **Lesão Renal provocada pela HTA** divide-se em Nefrosclerose Hipertensiva Benigna e Nefrosclerose Hipertensiva Maligna (Davison *et al.* 2005). O seu diagnóstico é feito com base no resultado da biópsia, na existência de HTA e rins atróficos (Meyrier 1999).

A hipótese de Nefrosclerose Hipertensiva Maligna não pode ser confirmada uma vez que na biópsia renal não há descrição de lesões características desta patologia (artérias arcuatas e interlobares com hipertrofia da íntima, replicação da lâmina elástica interna, atrofia da média; substituição das células do músculo liso por tecido fibroso; depósitos hialinos eosinofílicos na parede arterial; paredes dos capilares glomerulares espessadas levando à isquémia; são comuns lesões de glomerulosclerose focal e segmentar; tubulos renais atróficos com depósitos; interstício extensivamente fibrótico com abundantes células inflamatórias, Meyrier 1999), e na biópsia estão descritas outras lesões que não as vasculares. A Nefrosclerose Maligna acontece nos doentes com HTA essencial não controlada (Meyrier 1999, Davison *et al.* 2005). Segundo Davison *et al.* 2005, na Nefrosclerose Benigna existe hialinização segmentar das artérias interlobulares e arteríolas aferentes, afectando em especial a camada muscular média, com várias células plasmáticas (Imunoglobulinas e Complemento) nas áreas hialinizadas. Por tudo isto, não existe Nefrosclerose Benigna. A HTA Benigna não causa dano renal significativo mas pode acompanhar e agravar outras doenças renais (Davison *et al.* 2005).

O resultado histológico da biópsia renal sugere o diagnóstico de Glomerulonefrite Membranosa no estadio II. A clínica da doente é muito sugestiva deste diagnóstico. A doente faz parte dos 70-80% dos doentes que têm como apresentação inicial o síndrome nefrótico, com o aparecimento progressivo dos edemas, dos 30-50% em que no sedimento urinário existe micro-hematúria e dos 30-50% que apresenta HTA. A restante

análise do sedimento urinário da doente não mostrou mais alterações para além de aumento do número de leucócitos. Nos estudos encontrados, o sedimento urinário encontrado na apresentação. Ecograficamente, o tamanho dos rins é normal, o que é compatível com os achados iniciais descritos em estudos. Também é comum que na apresentação inicial da GM idiopática a função renal esteja mantida, o que aconteceu com a doente.

### **Conclusão**

Perante o resultado dos exames complementares de diagnóstico, os diagnósticos que se colocam são:

- GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IDIOPÁTICA?**
- HTA NEFROGÉNICA.**
- CARDIOPATIA ISQUÉMICA.**
- DISLIPIDEMIA MISTA.**
- ANEMIA MICROCÍTICA HIPOCRÓMICA SEM DÉFICE DE FERRO.**
- HIPOTIROXEMIA**
- DEPRESSÃO.**

Devido ao facto de ter sido diagnosticada de GMN membranosa, a doente foi referenciada para a Consulta de Nefrologia do Hospital Amato Lusitano, onde continua a ser tratada, tendo iniciado na altura tratamento com:

- Ciclosporina 100 mg (1-0-1),
- Prednisolona 1mg/Kg a dias alternos,
- Atorvastatina 10 mg/dia,
- Captopril 25 mg (1/2-1/2-1/2),

- Hidroxizina 25 mg 3 id em sos,
- Dumirox 50 mg/dia,
- Alprazolam 0,25 mg/dia,
- ASS 100 mg/dia.

### **Prognóstico da doente**

No momento da apresentação inicial da doença decorria o ano de 2005 e a doente tinha 63 anos.

O risco de progressão para DRT aumenta com a idade. Contudo, uma vez que a progressão da doença é influenciada pela função renal de base mais do que pela idade, no caso da doente, a sua função renal no momento da apresentação inicial estava normal, o que é um bom indicador.

Um factor referido em alguns estudos como mau indicador de prognóstico mas que não está validado é a presença de HTA no momento da apresentação inicial. A doente foi referenciada para estudo na Medicina Interna por esse mesmo motivo – HTA de difícil controlo.

Avaliando outro factor de prognóstico, a proteinúria, esta tem maior valor preditivo se avaliada ao longo do tempo. Os seus valores iniciais, só por si, têm uma fraca associação com o prognóstico da GM. A utilização do algoritmo elaborado por Cattran *et al.* 1997 não é possível nesta doente, por não ter sido feita a observação sequencial dos parâmetros necessários num período de 6 meses. Logo, não é possível fazer uma estratificação do risco de progressão da doença. No entanto, no momento da apresentação inicial da doença, a proteinúria tinha um valor de 10,18 g/24h e, actualmente, a doente mantém proteinúria sub-nefrótica (Proteínas Totais na urina 24 horas do dia 27-02-2008 = 0,60g/24h). Isto significa que, passados 3 anos e com a ajuda

farmacológica, esta entrou em remissão parcial. É igualmente favorável o facto de não haver síndrome nefrótica uma vez que este traz risco de desenvolver as complicações (por exemplo: trombose venosa, aterosclerose acelerada, infecções etc.).

Quanto à qualidade da proteinúria, apenas existem os valores da IgG e  $\beta_2$ -microglobulina plasmáticas, por isso não se pode tirar alguma conclusão.

Relativamente às características histológicas da biópsia renal, a doença encontra-se no estágio II que é um estágio de bom prognóstico e, para além disso, não se encontram lesões tubulo-intersticiais graves (que é o factor mais fortemente associado com a insuficiência renal), apenas “interstício com raros focos de fibrose”. É igualmente um factor de bom prognóstico achados homogéneos (apenas um estágio de doença) na biópsia renal da doente e a presença de poucos elementos celulares no interstício, “escasso infiltrado inflamatório de células mononucleadas no interstício” .

Quanto à função renal, no início da doença esta estava normal, com uma TFG de  $60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , calculada pela fórmula abreviada de MDRD. Em Fevereiro de 2008, decorridos 3 anos da apresentação inicial da doença, a TFG da doente é de  $32 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , pois seu valor sérico de creatinina era de  $1,7 \text{ mg/dL}$ . Isto significa que já há deterioração da função renal e que se este valor se mantiver por pelo menos 3 meses, a doente se encontra no estágio 3 de Doença Renal Crónica definido pela “National Kidney Foundation”, a qual compreende 5 estádios na Doença Renal Crónica (Greenberg *et al.* 2004).

Em relação à Clearance de Creatinina, no momento da apresentação inicial esta era de  $59.1 \text{ mL/min}$  e em Fevereiro de 2008 esta era de  $56.8 \text{ mL/min}$ , calculadas através da fórmula de Cockcroft – Gault.

Portanto, no momento da apresentação inicial, a doente tinha uma função renal normal, o que é um bom factor prognóstico; no entanto, o declínio da mesma em 3 anos

foi moderado, o que não é um dado favorável. Este é a evolução natural da GM pois está descrita a evolução para insuficiência renal em 2-3 anos.

Concluindo, dos factores acima apresentados, o algoritmo criado por Cattran *et al.* 1997 tem validade para calcular o risco de progressão da doença. Outro parâmetro capaz de fornecer essa informação com elevada sensibilidade e especificidade é o doseamento de IgG e  $\beta_2$ -microglobulina na urina, mas não há dados referentes a estes parâmetros.

Contudo, como não é possível utilizar estes parâmetros validados, analisam-se os restantes, podendo concluir-se que, no momento da apresentação inicial da doença a doente tinha bons factores prognósticos (boa função renal, estágio histológico de bom prognóstico, sem lesões histológicas indicadoras de mau prognóstico como as tubuli-intersticiais e vasculares), sendo que os que não eram favoráveis a um bom prognóstico eram a presença de HTA no momento da apresentação inicial. No entanto, no decorrer destes 3 anos e apesar de actualmente haver níveis sub-nefróticos de proteinúria, tendo ocorrido remissão parcial, houve um declínio moderado da sua função renal.

De acordo Du Buf-Vereijken, Branten & Wetzels (2005) a deterioração da função renal pode ser usada para estimar a eficácia do tratamento, em estudos com follow-up de 3-4 anos e a existência de remissão completa e parcial também são indicadores de eficácia da terapêutica em vários estudos. Assim, no caso da doente houve remissão parcial da proteinúria e o declínio da função renal foi moderado. Por isso pode concluir-se que está a decorrer uma boa resposta ao tratamento instituído. Resta saber se a mesma estaria a decorrer sem a instituição precoce de tratamento monossupressor.

Mas, uma vez que há evidência científica que relata a existência uma grande percentagem de pacientes com remissão completa ou parcial sem a instituição tratamento imunossupressivo e tendo em conta que não existe forte uma evidência que diga que este tipo de tratamento tenha um efeito na sobrevivência renal ou do indivíduo

a longo prazo, adicionando a frequência com que os efeitos adversos estão presentes, deve ponderar-se a prontidão de instituir um tratamento imunossupressor específico.

Assim, avaliando os parâmetros de prognóstico no momento inicial da doença, apesar de não ser possível concluir sobre os que têm maior validade, poder-se-ia ter instituído apenas o tratamento conservador rigoroso na doente e avaliar os parâmetros como a proteinúria e a função renal por um período de 6-12 meses, para verificar se ocorreria remissão da proteinúria sem alteração da função renal significativa e não ser necessário sujeitar a paciente ao tratamento com imunossupressores, uma vez que o balanço entre os factores de bom e mau prognóstico era favorável aos de bom prognóstico.

De qualquer das formas, há sempre o receio de que um tempo prolongado de observação aumente a probabilidade de surgirem complicações específicas da síndrome nefrótica. Mas a vigilância apertada e um tratamento rigoroso conservador devem ser mantidos como hipótese.

## Conclusão

A GM idiopática é alvo de intensivo estudo desde 1950. E desde essa altura que se elaboram consensos mas há certas temáticas dentro desta patologia onde existe discrepância entre vários autores.

É consensual que a GM se trata de uma glomerulopatia mediada por imunocomplexos e, apesar de muita da sua patogénese, causas, curso e tratamento terem sido alvo de inúmeros estudos concordantes, os antígenos responsáveis pela patogenia ainda permanecem desconhecidos.

Um dos temas onde não existe concordância prende-se com a variabilidade da história natural. Sabe-se que a GM idiopática é uma das mais comuns causas de síndrome nefrótica no adulto, especialmente nos idosos e é a segunda causa mais comum de progressão para DRT, dentro das glomerulopatias. Apesar de tudo isto, a percentagem de indivíduos que experimentam remissão completa ou parcial é grande. A remissão espontânea (sem uso prévio de esteróides ou fármacos imunossuppressores) varia entre 30-45% dos casos (Praga, Polanco e Solís 2008). Mas a progressão para DRT varia entre 9,5-22% em 5 anos, 27-50% em 10 anos e 25-50% em 15 anos (Davison *et al.* 2005, Wasserstein 1997, Du Buf-Vereijken, Branten e Wetzels 2005).

Outras áreas de controvérsia são a capacidade de prever quais os pacientes que irão evoluir para a progressão de DRT e também a incerteza acerca de quem e como tratar os pacientes. Consegue-se prever a DRT cedo o suficiente para que a instituição de tratamento imunossupressor melhore a função renal ou consegue-se esperar o suficiente para evitar o tratamento nos pacientes que irão remitir espontaneamente?

No caso individual da doente estudada, atendendo apenas às manifestações clínicas que ela apresentava (edemas nos membros inferiores de instalação progressiva, cansaço a esforços de média intensidade, HTA de difícil controlo, anemia hipocrómica e

microcítica resistente ao tratamento com ferro), aos seus antecedentes pessoais (ICC classe I do NYHA), poderia direccionar-se fortemente o raciocínio para causa cardíaca destes problemas. Porém, após uma investigação mais aprofundada pôde concluir-se que a patologia causadora deste quadro se enquadrava na síndrome nefrótica e, seguindo critérios de diagnóstico, concluiu-se que se estaria perante a Glomerulonefrite Membranosa Idiopática. A apresentação desta doença foi uma apresentação típica, estando a evoluir de acordo com os dados da literatura actual. A sua condução relativamente ao tratamento, poderia ter sido mais espectante durante um período de tempo (6-12 meses), verificando a progressão natural da doença, uma vez que esta tem um curso frequentemente benigno e também porque a doente apresentava alguns parâmetros de prognóstico favoráveis. Apesar disso, com tratamento farmacológico há remissão parcial da proteinúria com moderada diminuição da função renal.

No decorrer da realização desta dissertação encontraram-se algumas dificuldades, tendo sido as mais relevantes a impossibilidade de aceder a determinadas referências bibliográficas, principalmente as mais recentes, e também o facto dos dados encontrados, relativos a alguns tópicos, serem díspares, nomeadamente em relação às estratégias de tratamento.

Foram desafiadoras e estimulantes as actividades de estruturação de toda a revisão bibliográfica e a integração da parte teórica com o caso clínico.

Para além disso, outras aprendizagens adquiridas foram o conhecimento científico, o desenvolvimento de competências a nível de elaboração de um trabalho científico, a experiência enriquecedora de troca de conhecimentos com a orientadora, a pesquisa bibliográfica e a selecção desta.

Assim, torna-se relevante e enriquecedora a execução de uma dissertação como parte integrante da formação de um médico, pois permite o desenvolvimento de

competências a vários níveis, importantes para o bom desempenho da sua missão: o bem-estar do doente no sua dimensão holística.

## **Bibliografía**

1. Hernando L., Aljama P., Arias M., Caramelo C., Egido J., Lamas S. 2003, *Nefrología clínica*, 2ª ed., Editorial Médica Panamérica.
2. Netter, F.H. 2003, *Internal Medicine Netter*, 1ªed., Editorial Elsevier-Masson.
3. Botella, J. 2002, *Manual De Nefrologia Clínica*, 1ª ed., Editorial Elsevier-Masson.
4. Tierney L.M., McPhee, S.J., Papadakis, M.A. 2007, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, 46<sup>th</sup> ed., Editorial McGraw-Hill
5. Greenberg A., Cheung A.K., Falk R.J., Coffman T.M., Jennette J.C. 1998, *Primer On Kidney Diseases*, 2ª ed., Editorial National Kidney Foundation
6. Brenner B.M., Rector F.C., Levine S.A., 2003, *The Kidney*, 7th ed., Editorial Elsevier Saunders
7. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., 2005, *Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease*, 7<sup>th</sup> ed., Editorial Elsevier Sounders
8. Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.P., Kerr D.N.S., Ritz E., Winearls C.G. 1998, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2nd ed., Editorial Oxford Medical Publications
9. Davison, A.M.; Cameron, J.S., Grunfeld, J.P., Ponticelli, C., Ritz, E., Winearls, C.G.; Ypersele, C. 2005, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3rd ed. Editorial Oxford University Press
10. Fogo A.B., Cohen A.H., Jennette J.C., Bruijn J.A., Colvin R.B. 2006, *Fundamentals of Renal Pathology*, Editorial Springer Science
11. Malluche *et al.* 2004; *Clinical nephrology, dialysis and transplantation*

12. Brady H.R., Wilcox C.S. 1998; *Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney*; 4th Edition. Editorial Mosby.
13. Arduan A.O., Arroyo R.A., Rios E. 1997, *Classificacion y patogenia de las nefropatías glomerulares*, *Medicine* 7(66):3055-3064.
14. Argote E., Castro A.L., Otero L.M., 2004; *Glomerulonefritis*, *Colombia Médica* Vol. 35, nº1, pags 35-38
15. Couser W.G. 1998, *Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis* *Nephrol Dial Transplant* Vol.13 [Suppl 1]: 10–15
16. Gibson W., More I. A. R. 1998, *Glomerular Pathology: Recent Advances*, *Journal Of Pathology*, Vol. 184: 123–129
17. Simon P., Ramee M.P., Boulahrouz R., Stanescu C., Charasse C., Ang K.S., Leonetti F.O., Cam G., Laruelle E., Autuly V., Rioux N. 2004, *Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France*, *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 905–908
18. Ramprasad KS. 2000, *Glomerulonephritis: Lessons Learnt from Epidemiological Studies*, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000 11:291-4.
19. O'Callaghan C.A., Hicks J., Doll H., Sacks S.H., Cameron J.S 2002, *Characteristics and outcome of membranous nephropathy in older patients* *International Urology and Nephrology* 33: 157–165
20. Wirta O., Mustonen J., Helin H., Pasternack A. 2008, *Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis*; *Nephrol Dial Transplant* 23: 193–200
21. Neugarten J., Acharya A., and Silbiger, S.R. 2000; *Effect of Gender on the Progression of Nondiabetic Renal Disease: A Meta-Analysis*; *J Am Soc Nephrol* 11: 319–329

22. Cattran D.C. 2001, *Idiopathic membranous glomerulonephritis*, *Kidney International*, Vol. 59, pp. 1983–1994
23. Cattran D.C. 2005, *Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment*, *J Am Soc Nephrol* 16: 1188–1194, 2005
24. Toro, M.S., Vilches, A. 2004, *La Nefropatia Membranosa Del Adulto*, *MEDICINA* 64: 59-65
25. Ponticelli C. 2007, *Membranous nephropathy*, *JNEPHROL*; 20: 268-287.
26. Troyanov S., Wall C.A., Miller J.A., Scholey J.W., Cattran D.C 2004, *Idiopathic membranous nephropathy: Definition and relevance of a partial remission*; *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 1199–1205
27. Wasserstein A.G. 1997, *Membranous Glomerulonephritis*, *Journal of the American Society of Nephrology*, Apr 8 (4):664-74
28. Praga M., Polanco N., Solís E.G. 2008, *¿Cuándo y cómo tratar a los pacientes con glomerulonefritis membranosa?* *Nefrología*; 28 (1) 8-12
29. . Couser W.G 2005, *Membranous Nephropathy: A Long Road but Well Traveled*; *J Am Soc Nephrol* 16: 1184–1187
30. Nangaku M., Shankland S.J., Couser W.G. 2005, *Cellular Response to Injury in Membranous Nephropathy*, *J Am Soc Nephrol* 16: 1195–1204
31. Deegens, K.J.; Wetzels, J.F.M. 2007, *Membranous Nephropathy in the Older Adult: Epidemiology, Diagnosis and Management*, *Drugs Aging*; 24(9): 717-732
32. Wu Q., Jinde K., Nishina M., Tanabe R., Endoh M., Okada Y., Sakai H., Kurokawa K. 2001, *Analysis of Prognostic Predictors in Idiopathic Membranous Nephropathy*; *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 37, No2: pp 380-387

33. Troyanov S., Roasio L., Pandes M., Herzenberg A.M., Cattran D.C. 2006; *Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: A new perspective*; *Kidney International* 69, 1641–1648
34. Glasscock, R.J. 2003; *Diagnosis and Natural Course of Membranous Nephropathy*; *Seminars in Nephrology*, 23:4:324-332
35. Du Buf-Vereijken P.W.G., Branten A.J.W., Wetzels J.F.M., 2005; *Idiopathic Membranous Nephropathy: Outline and Rationale of a Treatment Strategy*; *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 46, No 6: pp 1012-1029
36. Morales, J. V.; Garcez, J.; Weber, R.; Klamt, C. L.; Barros, E. 2000; *Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial*; *HCPA* 20(3):264-274.
37. Yoshimoto K., Yokoyama H., Wada T., Furuichi K., Sakai N., Iwata Y., Goshima S., Kida H. 2004; *Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy*; *Kidney International*, Vol. 65 pp. 148–153
38. Cattran D.C., Pet Y., Greenwood C.M.T., Ponticelli C., Passerini P., Honkanen E.1997; *Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: Its clinical and research implications*; *Kidney International*, Vol. 51 pp. 901—907
39. Muirhead N. 1999; *Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations*, *Kidney International* 55, S47–S55;
40. Orth S., Ritz E. 1998, *The Nephrotic Syndrome*. *N Engl J Med*; 338 (17): 1202-1211
41. Ronco P., Debiec H. 2006; *New insights into the pathogenesis of membranous glomerulonephritis*; *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15:258–263.

42. Schieppati A., Perna A., Zamora J., Giuliano G.A., Braun N., Remuzzi G.  
*Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4
43. Meyrier, A. 1999, *Hypertensive Nephrosclerosis Pathogenesis, Diagnosis and Management.* Saudi J Kidney Dis Transpl;10:267-74
44. Branten, A. J.W., du Buf-Vereijken, P. W., Klasen, I.S., Bosch, F. H., Feith, G.W., Hollander, D. A. and Wetzels J. F. 2005; *Urinary Excretion of  $\alpha_2$  Microglobulin and IgG Predict Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy: A Validation Study;* J Am Soc Nephrol 16: 169–174