

## Fisiopatologia e tratamento da síndrome nefrótica: conceitos atuais

José V. Morales<sup>1</sup>, Francisco J. Veronese<sup>2</sup>, Raimar Weber<sup>3</sup>

*Foram revisados aspectos da fisiopatologia e do tratamento sindrômico do estado nefrótico. São citados o conceito e as causas de síndrome nefrótica. Foram revisadas a fisiopatologia do edema, bem como as causas e o tratamento do edema refratário. É apresentado um fluxograma para o manejo clínico do edema nefrótico, considerando a complexidade do edema refratário. Foram abordadas medidas para redução de proteinúria, como o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, a dieta hipoproteica e o papel dos antiinflamatórios não esteróides neste contexto. Foram revistas as complicações da síndrome nefrótica, como dislipidemia e hipercoagulabilidade, no que concerne à sua fisiopatologia e tratamento atual.*

*Unitermos: Síndrome nefrótica; edema; proteinúria; anticoagulantes; dislipidemia.*

### **Pathophysiology and treatment of the nephrotic syndrome: current concepts**

*Our objective is to review the pathophysiology and treatment of the nephrotic syndrome. This article includes definitions and causes of nephrotic syndrome, and an assessment of the pathophysiology of the nephrotic edema as well as of the causes and treatment of refractory edema. An algorithm for the treatment nephrotic edema is proposed taking into account the complexity of refractory edema. We also address measures aimed at reducing proteinuria, such as the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, hypoprotein diet, and the roles of non-steroidal anti-inflammatory drugs in this context. We also review the complications of nephrotic syndrome such as hyperlipidemia and the hypercoagulability with regards to their pathophysiology and current treatment.*

*Key-words: Nephrotic syndrome; edema; proteinuria; anticoagulants; hyperlipidemia.*

Revista HCPA 2000;20(3):290-301

### **Introdução**

A síndrome nefrótica (SN) pode ser definida pela presença de edema, proteinúria de 24 horas superior a 3,5 g/1.73 m<sup>2</sup> de superfície corporal (ou maior que 50 mg/kg de peso/dia), hipoalbuminemia e hiperlipidemia (1).

O distúrbio primário na SN é a proteinúria, decorrente da quebra na barreira estrutural e/ou funcional da parede do capilar glomerular, que

normalmente impede a passagem de proteínas séricas para o espaço urinário. O edema, a hipoalbuminemia e a hiperlipidemia podem estar ausentes nas fases iniciais da doença. Cerca de 20% dos pacientes adultos têm uma causa bem definida de SN, e em quase 80% dos nefróticos a etiologia está associada a alguma glomerulopatia primária (tabela 1) (2).

Pacientes nefróticos apresentam complicações importantes dependentes da

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: mmorales@terra.com.br

<sup>2</sup> Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

gravidade e da duração do quadro. As mais importantes são as infecções (pneumonias, peritonites e cutâneas), hiperlipidemia, tromboembolismo e insuficiência renal aguda (3).

O tratamento tem como base intervenções específicas e não específicas (tabela 2). Obviamente, o manejo adequado da SN e de suas complicações é fundamental para a redução da morbi-mortalidade associada ao estado nefrótico, o que pode ser difícil em casos de maior severidade (4).

O objetivo desta revisão foi abordar

aspectos etiopatogênicos e o tratamento atualizado da síndrome nefrótica e de suas complicações mais freqüentes.

### ***Fisiopatologia do edema nefrótico***

A integridade anatômica e a presença do poliânion glomerular, constituído por substâncias com cargas negativas como as sialoglicoproteínas, fazem da membrana capilar do glomérulo uma barreira eficiente à passagem de proteínas plasmáticas, com peso

**Tabela 1.** Principais fatores etiológicos na Síndrome Nefrótica em adultos

#### Glomerulopatias Primárias

##### Comuns

Glomeruloesclerose segmentar e focal  
Glomerulonefrite membranosa idiopática  
Alterações glomerulares mínimas

##### Raras

Glomerulonefrite membrano proliferativa  
Glomerulonefrite IgA  
Glomerulopatias fibrilares

#### Glomerulopatias Secundárias (Patologias Sistêmicas)

##### Comuns

Diabete melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose  
Infecção por HBV, HCV, HIV e outras infecções virais e bacterianas.

##### Raras

Leucemias e Linfomas  
Carcinoma (pulmão, estômago, cólon, mama, ovário, outros)  
Artrite reumatóide e doença mista do tecido conjuntivo  
Drogas: sais de ouro e mercúrio, antiinflamatórios não esteróides, rifampicina, probenecide e trimetadiona  
Alérgenos, venenos e imunizações  
Sarcoidose, crioglobulinemia mista, pré-eclâmpsia, endocardite bacteriana,  
esquistosomose, malária, mononucleose, hidatidose, sífilis, obesidade mórbida.

Fonte: (2).

molecular acima de 70 kd, para o espaço de Bowman. Os diafragmas das células epiteliais (*slit pores*) da camada externa da membrana têm poros retangulares e constituem um filtro adicional à passagem de proteínas com peso molecular superior a 150 kd (1).

Existem duas hipóteses para explicar a formação do edema nefrótico, o mecanismo clássico de enchimento incompleto (*underfilling*) e o de enchimento demasiado (*overflow* ou *overflowing*), descrito posteriormente (1,2). No mecanismo de *underfilling* ocorrem em seqüência hipoalbuminemia, redução da pressão oncótica que em determinado nível provoca hipovolemia, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), retenção de sódio e formação de edema (5). No mecanismo de *overflow* (figura 1) não há hipovolemia e o componente determinante do edema é a intensa retenção de sódio (e não a hipoalbuminemia) que ocorre em nível de túbulo distal. Um estado de resistência à ação do peptídeo natriurético atrial (PNA) parece ser o principal fator associado ao balanço positivo de sódio, que acarreta um aumento do volume

plasmático e da filtração glomerular, levando ao edema (6).

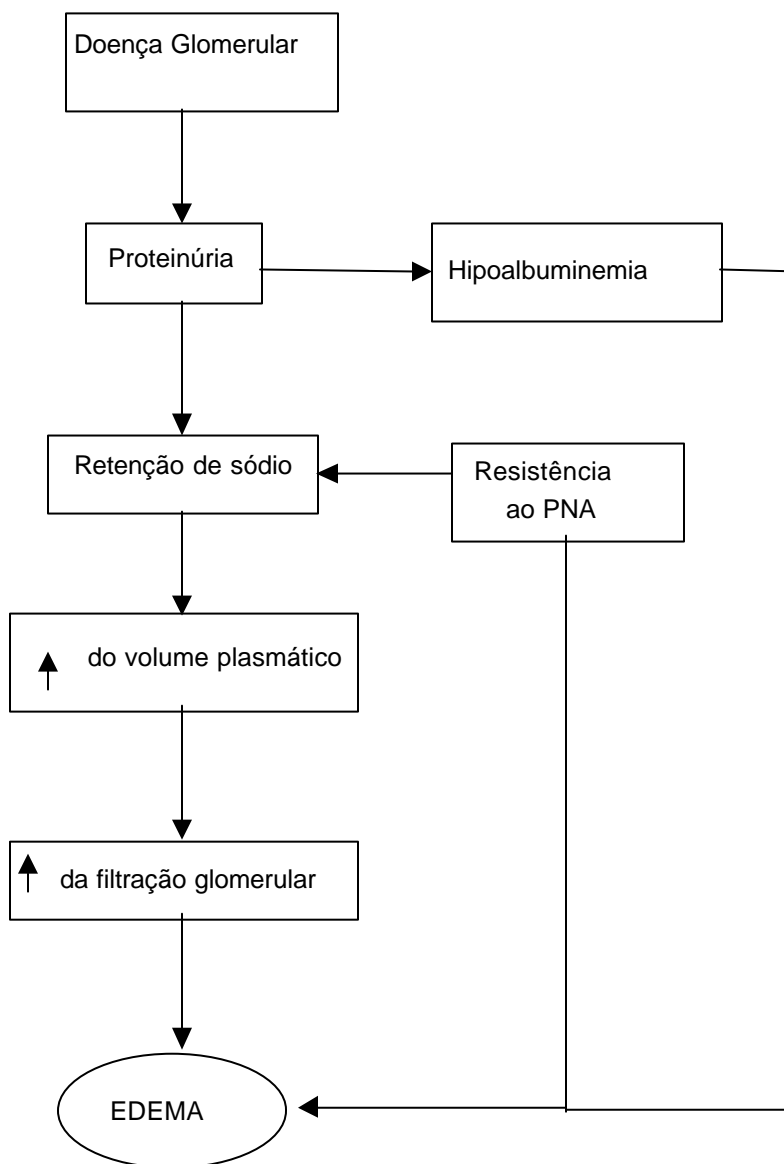
Diversas evidências têm sido descritas contra a existência do mecanismo de hipovolemia como causa do edema na SN (1,5). Em crianças, a hipovolemia é mais comum (7), mas em adultos predomina a normo ou a hipervolemia (8), o que é mais consistente com o aumento do PNA observado no mecanismo de *overflowing*. Igualmente, o bloqueio do eixo RAA não desencadeia natriurese, o que deveria ocorrer se a retenção de sódio estivesse associada ao sistema RAA (1).

Está bem estabelecido que a retenção de sódio ocorre na fase inicial da SN, e que precede a hipoalbuminemia e a redução da pressão oncótica. Neste período, a quantidade de sódio excretada na urina é muito baixa, em níveis que variam de 10 a 20 mEq/dia (0,5 a 1,0 grama) (1). Este balanço positivo de sódio se traduz clinicamente por edema e aumento de peso, e a magnitude da retenção de sódio apresenta maior correlação com o grau de

**Tabela 2.** Exemplos de intervenções em pacientes adultos com síndrome nefrótica

Patologias	Intervenções
Hepatites B e C	Interferon
Nefropatia do HIV	Anti-retrovirais
Infecções	Antimicrobianos
Carcinomas, linfomas	Cirurgia, quimioterapia, etc.
Drogas que induzem SN	Suspensão da droga
LES com síndrome nefrótica	Metilprednisolona + prednisona 60-90 dias (Imunossupressão prolongada)
GESF e AGM	Prednisona 2 a 6 meses
GNMI (esquema Ponticelli)	Prednisona alternado com clorambucil por 6 meses
Outras glomerulopatias imunossupressores	Vários esquemas com prednisona e outros

SN = síndrome nefrótica; LES = lúpus eritematoso sistêmico; GESF = glomeruloesclerose segmentar e focal; AGM = alterações glomerulares mínimas; GNMI = glomerulonefrite membranosa Idiopática.



**Figura 1.** Mecanismo de "enchimento demasiado" (*overflow*) no edema da síndrome nefrótica; PNA: peptídeo natriurético atrial.

proteinúria do que com o volume intravascular ou com o nível de albumina sérica (9). Adicionalmente, na fase inicial de remissão da SN, ocorre natriurese antes da reversão da proteinúria, o que é mais compatível com uma retenção primária de sódio pelo rim. Em crianças, entretanto, a hipovolemia estabelece-se nas fases iniciais da SN, quando a perda urinária de albumina excede a capacidade de mobilização de albumina do extravascular e

também de sua síntese hepática (1,7).

### **Tratamento do edema nefrótico**

O edema nefrótico somente será controlado se obtivermos um balanço negativo de sódio com o uso racional e judicioso de dieta hipossódica e de diuréticos. A indução de balanço negativo de sódio com diuréticos é extremamente facilitada pelo uso de dietas com

2 a 3 gramas de sal por dia (1). Em alguns pacientes, o edema pode ser discreto, sem ascite ou derrame pleural e, nestes casos, podem ser suficientes uma restrição moderada de sódio (aproximadamente 4 gramas de sal por dia) e o uso de diuréticos tiazídicos (4).

O efeito diurético do furosemide é dependente da ligação da droga a um transportador específico de sódio localizado na alça de Henle, resultando em inibição deste. Como 90% do furosemide se liga às proteínas, atinge a luz tubular por secreção a nível de túbulo proximal, e não por filtração glomerular (9). Esse fármaco tem uma meia-vida curta, e o seu efeito diurético dura de 6 a 8 horas em pacientes com função renal normal. Nos pacientes com SN e diminuição da função renal, ocorre uma importante redução da resposta diurética, menor excreção urinária da droga e um aumento de seu período de ação (10). A hipoalbuminemia diminui a secreção tubular do furosemide; como consequência, há redução de seu efeito natriurético. A ação diurética também é limitada por sua ligação com as proteínas tubulares, mas este efeito pode ser inibido pela administração concomitante de warfarin ou sulfisoxazole (11,12).

Em pacientes com função renal normal, a dose inicial de furosemide é de 40 mg endovenoso (EV) ou 80 mg via oral (VO). Se houver edema severo, inicia-se com administração EV; se houver insuficiência renal, a dose pode ser dobrada. Caso não se obtenha uma resposta satisfatória, a dose inicial pode ser repetida até 3 ou 4 vezes por dia. Doses de furosemide entre 160 e 240 mg por dia podem ser necessárias em pacientes com filtração glomerular (FG) entre 20 e 50ml/min. Se houver insuficiência renal avançada (FG < 20ml/min) podemos utilizar doses de 360 a 400mg por dia (10).

Na maioria dos pacientes, a redução do edema deve ser lenta e gradual. O melhor parâmetro para a avaliação da resposta terapêutica é o controle diário do peso, o qual deve ser reduzido em 0,5 a 2,0 kg por dia (1). Perdas de peso maiores do que esta podem causar ou acentuar a hipovolemia, desencadear insuficiência renal e hemoconcentração, aumentando o risco de tromboembolismo.

### **Pacientes nefróticos com edema refratário**

Alguns pacientes permanecem edemaciados apesar das medidas citadas anteriormente. As causas da resistência ao tratamento diurético podem ser divididas em 3 grupos: a) fatores relacionados ao pacientes; b) alterações farmacocinéticas; e c) alterações farmacodinâmicas, como mostra a tabela 3.

Dentre as causas relacionadas ao paciente estão a não adesão à dieta hipossódica, dose e/ou frequência de administração do diurético inadequadas e o uso concomitante de drogas que antagonizam a ação diurética (9). Uma vez que o furosemide tem duração de ação de 6 a 8 horas, o mesmo deve ser usado em 2 a 3 doses diárias (1). Drogas, como a fenitoína, os antiinflamatórios não esteróides (AINEs) e os agentes uricosúricos (como a indometacina e o probenecide) antagonizam o efeito dos diuréticos de alça, devendo-se avaliar a possibilidade de suspensão dessas drogas.

As alterações farmacocinéticas incluem: 1) diminuição da biodisponibilidade devido à menor absorção gastrointestinal pelo edema da mucosa e ao aumento do metabolismo não renal; 2) aumento do volume de distribuição devido à hipoalbuminemia; 3) ligação do furosemide à albumina na luz tubular, competindo com a ligação à molécula alvo, o co-transportador Na/K/2Cl (12,13). Por exemplo, se a concentração de albumina urinária exceder 4g/l, 66% do diurético que alcança o fluido tubular estará ligado à albumina; conseqüentemente, serão necessárias doses 2 a 3 vezes maiores do que as usuais para se obter quantidades adequadas do fármaco no sítio de ação (10). A ligação do furosemide à albumina pode ser inibida com a administração concomitante de warfarin ou sulfisoxazole (12), porém em um ensaio clínico randomizado (14) não houve benefício do uso concomitante de sulfisoxazole com o furosemide.

Para pacientes com edema refratário aos esquemas terapêuticos citados, alguns autores sugerem a expansão do volume plasmático com albumina humana (200 ml de albumina a 20% durante 60 minutos, seguido de 80 a 160 mg de furosemide EV). No entanto, o efeito na excreção de sódio é modesto e transitório (15),

**Tabela 3.** Causas de edema refratário na síndrome nefrótica

---

Fatores relacionados ao paciente
Não adesão à dieta hipossódica
Dose e/ou frequência de diurético inadequadas
Uso concomitante de drogas que antagonizam a ação dos diuréticos
Alterações farmacocinéticas
Diminuição da biodisponibilidade dos diuréticos (menor absorção, aumento do metabolismo não renal)
Aumento do volume de distribuição (hipoalbuminemia)
Ligação do furosemide à albumina intratubular (não inibição do co-transporte de Na/K/2Cl)
Alterações farmacodinâmicas
Hiporesponsividade tubular intrínseca
Adaptação do néfron distal ao uso crônico de diuréticos (hipertrofia reabsortiva)
Diminuição da filtração glomerular (menor secreção do diurético)

---

já que toda a albumina infundida é excretada em 24 a 48 horas. Além disso, a infusão de colóide pode provocar um aumento súbito na pressão arterial e desencadear edema pulmonar agudo em pacientes já hipervolêmicos (1).

As alterações farmacodinâmicas envolvidas na resistência aos diuréticos incluem: 1) hiporesponsividade tubular intrínseca que pode ocorrer em alguns pacientes; 2) adaptação do néfron distal pelo uso crônico de diuréticos de alça (hipertrofia reabsortiva); e 3) diminuição da FG, quando então menos sódio será filtrado e menos diurético será secretado (9,13).

A efetividade dos diuréticos de alça está diretamente relacionada à quantidade de sua excreção na urina, e não aos níveis séricos (9). Nos pacientes com função renal normal, 50% da dose é excretada na urina em 24 horas, enquanto que nos pacientes com insuficiência renal, esta quantidade é aproximadamente de 10%. As alterações na farmacodinâmica podem ser corrigidas pelo aumento da

concentração do diurético no fluido tubular, administrando-se doses maiores, tanto por oral quanto parenteral (9). A hipertrofia reabsortiva pode ser contrabalançada com o uso concomitante de diuréticos com ação no túbulo distal, como a hidroclorotiazida. É importante salientar que tal regime pode provocar hipocalemia, podendo-se então associar diuréticos poupadores de potássio. Quando a FG é inferior a 30 ml/min, prefere-se a infusão contínua de um diurético de alça como o furosemide, que parece ser superior à administração oral e endovenosa em *bolus* (9,16).

A associação de diuréticos com ação em diferentes sítios do néfron, como os tiazídicos (túbulo distal) e os diuréticos de alça (alça ascendente de Henle), potencializa o efeito natriurético e pode controlar o edema em casos severos e refratários, mesmo quando a filtração glomerular está abaixo de 30 ml/min (9,10).

Um fluxograma para o manejo clínico de pacientes com edema nefrótico, incluindo o edema severo e refratário, é apresentado na

figura 2.

### **Medidas para reduzir a proteinúria**

Até 15% dos pacientes adultos com SN por glomerulopatia primária podem ter remissão espontânea em semanas ou meses. Por outro lado, uma resposta total (desaparecimento do edema com proteinúria < 0,2 gramas em 24 horas) ou parcial (desaparecimento do edema, melhora da albumina e proteinúria de 24 horas entre 0,2 e 3,5 g/1,73m<sup>2</sup>) pode ser obtida entre 40% e 90% dos casos através do uso de drogas imunossupressoras em vários tipos de glomerulopatias. Nos demais, a persistência da proteinúria por períodos prolongados pode contribuir indiretamente para a progressão da doença renal pela manutenção da dislipidemia e de um estado de hipercoagulabilidade (3). Nestes pacientes, além do controle da proteinúria, devemos intervir com rigor nos seguintes fatores: hipertensão arterial, glicemia, dislipidemia e obesidade.

As principais medidas para redução da proteinúria são: a) inibidor da enzima de conversão da angiotensina; b) dieta hipoproteica; c) anti-inflamatórios não esteróides.

#### ***Inibidores da enzima de conversão da angiotensina***

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) podem reduzir a proteinúria em até 50% dos pacientes com função renal e volume plasmático efetivo normais (18). Está bem documentado que estas drogas reduzem a proteinúria e retardam a progressão da doença renal crônica quando estabelecida (18,19,21,22). Esta classe de drogas diminui a pressão intraglomerular e adicionalmente reduz a proliferação celular e a formação de matriz mesangial (19). Entretanto, não existe correlação evidente entre os efeitos hemodinâmicos dos inibidores da ECA e a redução da proteinúria (20). O efeito anti-hipertensivo é obtido em algumas horas enquanto que o efeito anti-proteinúrico máximo pode ocorrer somente após 1 mês de tratamento, sugerindo assim um mecanismo não hemodinâmico. O efeito antiproteinúrico é

dose-dependente e ocorre mesmo com níveis normais de pressão arterial (21-23). Experimentos em animais mostraram que o aumento da atividade das cininas contribui para a ação anti-proteinúrica (24), mas em humanos apenas a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona está bem demonstrado (25). O efeito anti-proteinúrico dos inibidores da ECA é exacerbado pelo uso concomitante de dieta hipossódica e hipoproteica, e também com a administração de diuréticos (26,27).

Em pacientes sem hipertensão arterial, a dose inicial recomendada de enalapril é 2,5 a 5 mg/dia, podendo ser aumentada até 10 a 20 mg/dia para se obter o efeito desejado. Em pacientes hipertensos, a dose inicial pode ser maior (10 a 20 mg/dia). É fundamental a aderência a uma dieta hipossódica. Em muitos pacientes, uma dose de 5 mg de lisinopril pode ser efetiva em reduzir a proteinúria, mas em alguns casos doses maiores podem ser necessárias. Não existem evidências de que o lisinopril seja superior ao enalapril na redução da proteinúria, e o efeito destas drogas é semelhante em adultos e crianças (28,29).

#### ***Dieta hipoproteica***

Há algumas décadas se recomendavam dietas hiperproteicas para todos os pacientes com SN. Entretanto, esta conduta é ineficaz para elevar os níveis de albumina e, por outro lado, ocasiona um aumento da proteinúria com agravamento do dano renal (30,31). Nestes casos, o aumento da proteinúria é dependente de uma elevação da filtração glomerular ocasionada pelas dietas hiperproteicas. Já o uso de dieta hipoproteica e isocalórica, com 0,6 a 0,8 g/kg/dia de proteínas, não tem sido eficaz em reduzir significativamente a proteinúria, a não ser que se associem inibidores da enzima de conversão (21,22,32). D'Amico et al. (33), usando dietas com baixo conteúdo lipídico e com 0,7 g/kg/dia de proteína de soja, observaram importante redução da proteinúria e dos lipídios séricos. Entretanto, dietas com restrição proteica podem causar desnutrição caso não se forneça um aporte calórico adequado. Atualmente, a maioria dos nefrologistas recomenda uma dieta com 35

Kcal/kg/dia e uma quantidade de proteínas de 0,8 a 1 g/kg/dia para adultos, e 1,2 g/kg/dia para crianças. Restrição proteica entre 0,6 a 0,8 g/kg/dia seria indicada para os pacientes com perda de função renal, com depuração da creatinina endógena inferior a 55 ml/min (28,32).

#### **Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)**

Os AINEs podem reduzir a proteinúria em níveis comparáveis aos inibidores da ECA. O mecanismo proposto é a inibição da síntese de prostaglandinas (34). O efeito dos AINEs é mais rápido do que o produzido pelos inibidores da ECA, podendo ocorrer entre 1 e 3 dias, mas pode estar associado à redução da FG e do fluxo sanguíneo renal efetivo (35). A depleção de sódio aumenta o efeito anti-proteinúrico dos AINEs mas também acarreta redução da FG. A indometacina em associação com o lisinopril tem um efeito anti-proteinúrico aditivo, mas pode produzir efeitos colaterais importantes como redução da FG e hipercalcemia severa (35). O uso de AINEs, principalmente a Indometacina, deve ser reservado para pacientes que não responderam a nenhuma medida prévia, e com um controle rigoroso da função renal e dos eletrólitos.

#### **Dislipidemia na síndrome nefrótica**

A hiperlipidemia na SN é caracterizada pelo aumento dos níveis séricos de colesterol total, da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e da lipoproteína a [Lp(a)], com níveis normais ou levemente reduzidos da lipoproteína de alta densidade (HDL), especialmente a fração HDL2 (28). Os triglicerídeos aumentam mais tardiamente no curso da doença.

Atualmente sabe-se que os mecanismos da dislipidemia na SN são complexos, e parece que a longo prazo a hipoalbuminemia *per se* e a síntese hepática aumentada de lipoproteínas são insuficientes para explicar todas as alterações envolvidas.

O aumento dos triglicerídeos, da VLDL e da lipoproteína de densidade intermediária (IDL) resulta da diminuição de sua depuração, em parte decorrente da menor ligação da lipase lipoproteica (LLP) ao endotélio vascular e da

redução de apolipoproteína C-II, ativadora da LLP (36). Além da síntese de LDL estar aumentada, existe uma deficiência de seus receptores no fígado e também da enzima lipase hepática, resultando em menor captação e catabolismo do LDL colesterol (37,38). A concentração de HDL usualmente é normal, mas com a inibição da enzima lecitina-colesterol aciltransferase, ocorre uma maturação deficiente de HDL para HDL2, prejudicando a remoção do colesterol tecidual para metabolização hepática (36). O aumento da Lp(a) decorre unicamente de sua maior síntese, mas a sua associação com aterogênese ainda é incerta na SN (39).

O conceito de aterosclerose acelerada e maior incidência de doença vascular isquêmica na SN tem sido difundido, mas a falta de estudos controlados que avaliem o efeito isolado da hiperlipidemia impede conclusões definitivas sobre esta possível associação (28). Entretanto, os efeitos da hipercolesterolemia como causa de injúria glomerular têm sido demonstrados, como ativação da resposta inflamatória envolvendo macrófagos e moléculas de adesão (40) e proliferação de células mesangiais (41).

O tratamento da hiperlipidemia na SN envolve a restrição dietética de gorduras saturadas, mas a dieta isoladamente não é uma medida eficaz para controle do colesterol e dos triglicerídeos. O uso de drogas hipolipemiantes como as estatinas, que reduzem a síntese de colesterol pela inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, tem se mostrado eficaz e seguro no controle da hiperlipidemia secundária à SN (42-44). Alguns autores, entretanto, contraindicam o uso indiscriminado desses agentes na SN, uma vez que alguns pacientes podem ter remissões espontâneas da proteinúria ou resposta induzida por imunossupressores, revertendo por isso a hiperlipidemia (28). Assim o tratamento da dislipidemia pode ser retardado por alguns meses, quando houver, por exemplo, evidências clínicas e laboratoriais de uma eventual remissão espontânea ou induzida por drogas. Por outro lado, o tratamento com estatinas deve ser indicado prontamente no paciente com outros fatores de risco cardiovascular ou se existir resistência ao tratamento



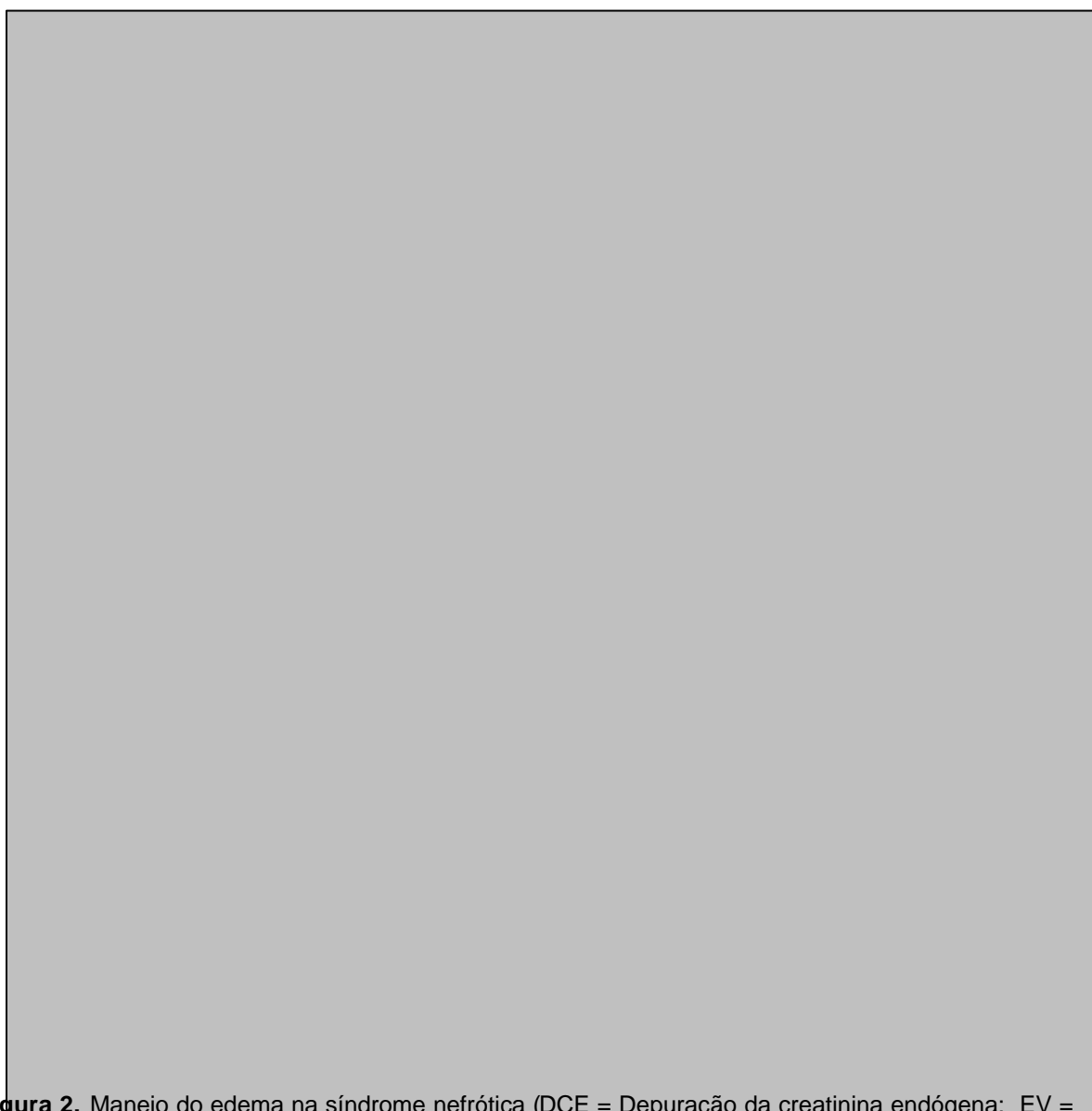
imunossupressor e não reversão da SN (28).

### **Anticoagulação na Síndrome Nefrótica**

A trombose venosa e arterial é uma complicação séria e relativamente freqüente da SN, variando de 10% a 30%, com maior incidência em adultos do que em crianças. A trombose venosa profunda, detectada por ecografia com Doppler, ocorre em cerca de 1/4 dos pacientes nefróticos, e é causa freqüente de embolia pulmonar, descrita em até 12% dos pacientes (28). A trombose de veia renal, mais

comum na glomerulonefrite membranosa, tem uma prevalência de 6% quando o diagnóstico é clínico e de 30% quando é efetuado por venografia (28). Outros sítios de trombose têm sido descritos, como por exemplo, a veia subclávia, veia porta e artérias mesentéricas.

A fisiopatologia da trombose é complexa e envolve múltiplas alterações (45). A concentração plasmática dos fatores da coagulação está elevada (fator V, VII, X, fibrinogênio e fator de von Willebrand), assim como a de outros zimogenios e co-fatores pró-coagulantes. A perda urinária de proteínas



**Figura 2.** Manejo do edema na síndrome nefrótica (DCE = Depuração da creatinina endógena; EV = endovenoso; VO = Via oral; AINEs = Antiinflamatórios não-esteróides).

regulatórias que inibem a coagulação, como antitrombina III, proteína C e proteína S, contribui para a formação de trombos. Outro fator descrito é o aumento da agregação plaquetária, associada a alterações do metabolismo das prostaglandinas, do tromboxane A e dos lipídios da membrana plaquetária. Alteração da função endotelial, decorrente da hiperlipidemia, também parece influir no processo de trombose.

Diversos fatores físicos que ocorrem em consequência da SN também contribuem para a trombose, como a hipovolemia, a hemoconcentração, o aumento da viscosidade sanguínea e a estase venosa. Drogas como diuréticos (hipovolemia) e corticosteróides estão também associados, estes por induzirem alterações no fator VIII e na protrombina.

A prevenção da trombose na SN envolve o estímulo à atividade física, o uso cuidadoso dos diuréticos e o tratamento imediato das condições que levam à desidratação. O uso de anticoagulação profilática é controverso, em vista dos seus riscos e das dificuldades inerentes ao estado nefrótico (menor ligação das drogas à albumina, como o warfarin, por exemplo) (28). Alguns autores preconizam a anticoagulação oral profilática para todos os pacientes com nefropatia membranosa (46,47), sugerindo que a relação risco/benefício da anticoagulação suplanta o risco de sangramento, por reduzir significativamente eventos tromboembólicos, probabilidade de embolização e mortalidade associada a tromboembolismo.

Tem sido sugerido para pacientes de maior risco – SN severa e prolongada, glomerulonefrite membranosa – anticoagulação com heparina de baixo peso molecular ou o uso de aspirina em baixas doses associada ao dipiridamol, embora não existam estudos controlados com estas formas de profilaxia (28).

É discutível se pacientes com trombose venosa profunda assintomática devem ser anticoagulados, exceto quando a trombose for de veia renal, devido ao alto risco de embolia pulmonar associado (48). Entretanto, trombose sintomática ou episódios de tromboembolismo devem ser tratados com anticoagulação plena por 3 a 6 meses ou enquanto persistir a SN, pelo risco elevado de recidiva da trombose

venosa profunda. Alguns autores preconizam que a anticoagulação pode ser suspensa se a albumina sérica for superior a 2,5 mg/dl (28).

## Referências

1. Orth SR, Ritz E. The Nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338(17):1202-11.
2. Morales, JV. Síndrome nefrótica e as principais glomerulopatias primárias. In: Barros, E, Manfro, RC, Thomé, FS, Gonçalves, LF, editores. *Nefrologia. Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1999. p. 225-40.
3. Keane WF. Complications of nephrotic syndrome in adults. *Basic Nephrology Lecture Series. HDCN - Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology* (Disponível de URL <http://www.hdcn.com/injour.htm>). Janeiro, 1999.
4. Glassock RJ. Symptomatic therapy in treatment of glomerulonephritis. In: Ponticelli C, Glassock RJ, editors. *Treatment of Primary Glomerulonephritis*. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 1-24.
5. Donckerwolck RA, Van de Walle JG. Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(Suppl 58):72-4.
6. Plum J, Mirzaian Y, Grabensee B. Atrial natriuretic peptide, sodium retention, and proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1034-42.
7. Van de Walle JG, Donckerwolcke RA, Van Isselt JN, Derckx FHM, Joles JA, Koomans HA. Volume regulation in children with early relapse of minimal change nephrosis with or without hypovolaemia symptoms. *Lancet* 1995;346:148-52.
8. Geers AB, Koomans HA, Roos JC, Boer P, Dorhout Mees EJ. Functional relationships in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1984;26:324-30.
9. Glassock R. Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(Suppl):75-9.
10. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-95.
11. Kirchner K. Mechanisms of diuretic resistance in nephrotic syndrome. In: Puschett J, Greenberg A, editors. *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 435-44.
12. Kirchner K, Voelker J, Brater D. Binding inhibitors

- restore furosemide potency in tubule fluid containing albumin. *Kidney Int* 1991;40:418-24.
13. Ellison DH. Diuretic resistance: Physiology and therapeutics. *Sem Nephrol* 1999;16(6):581-97.
  14. Agarwal R, Gorski JC, Sundblad K, Brater DC. Urinary protein binding does not affect response to furosemide in patients with nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1100-05.
  15. Fliser D, Zurbrüggen I, Mutschler E, Bischoff I, Nussberger J, Franek E, et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55:629-34.
  16. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:365-6.
  17. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1155-65.
  18. Fabbri A, Cocchi R, Degli Esposti E, Lucatello A, Sturani A, Tampieri G. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors in patients with primary glomerular disease and normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1990;(Suppl 1):81.
  19. Cattran DC. Role of ACE inhibitors in the management of IgA nephropathy. *Conferência HDCN - Hypertension, Dialysis and Clinical Nephrology* (Disponível de URL: <http://www.hdcn.com/injour.htm>). Maio, 1998.
  20. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993;44:579-84.
  21. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
  22. Hemmelder MH, de Zeeuw D, Gansevoort RT, de Jong PE. Blood pressure reduction initiates the antiproteinuric effects of ACE inhibition. *Kidney Int* 1996;49:174-80.
  23. Weidmann P, Boehlen LM, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:582-4.
  24. Hutchison FN, Cui X, Webster SK. The antiproteinuric action of angiotensin-converting enzyme is dependent on kinin. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1216-22.
  25. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994;45:861-7.
  26. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:497-504.
  27. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272-9.
  28. Cameron JS. The nephrotic syndrome: management, complications, and pathophysiology. In: Davison AM, Cameron JS, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 1998. p. 461-92.
  29. Trachtman H and Gauthier B. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal insufficiency. *J Pediatr* 1988;112:295-8.
  30. Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchison FN. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986;29:572-7.
  31. Al-Bander H, Kaysen GA. Ineffectiveness of dietary protein augmentation in the management of the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5:482-6.
  32. Don RR, Kaysen GA, Hutchison FN, Schambelan M. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and dietary protein restriction in the treatment of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1991;17:10-17.
  33. D'Amico G, Gentile MG, Manna G, Fellin G, Ciceri R, Cofano F, Petrini C, et al. Effect of vegetarian soy diet on hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1992;339:1131-4.
  34. O'Meara YM, Levine JS. Management of complications of Nephrotic Syndrome. In: Brady HR, Wilcox CS, editors. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 217-24.
  35. Heeg JE, de Jong PE, Vriesendorp R, de Zeeuw D. Additive antiproteinuric effect of the NSAID indometacin and the ACE inhibitor lisinopril. *Am*

- J Nephrol 1990;10(Suppl 1):94.
36. Kaysen GA, De Sain-Van der Velden. New insights into lipid metabolism in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S18-S21.
  37. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. *Kidney Int* 1996;50(3):887-93.
  38. Liang K, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic lipase expression in experimental nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1997;51(6):1933-97.
  39. Wanner C, Rader D, Bartens W, Krämer J, Brewer HB, Schollmeyer P. Elevated plasma lipoprotein(a) in patients with the nephrotic syndrome. *Ann Int Med* 1993;119:263-9.
  40. Hattori M, Nikolic-Paterson DJ, Miyazaki K, Isbel NM, Lan HY, Atkins RC, et al. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S47-S50.
  41. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S51-S3.
  42. Olbriicht CJ, Warner C, Thiery J, Basten A. Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999;55(71 Suppl):S113-6.
  43. Matzkies FK, Bahner U, Teschner M, Hohage H, Heidland A, Schaefer RM. Efficiency of 1-year treatment with fluvastatin in hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1999;19(4):494.
  44. Toto RD, Grundy SM, Veja GL. Pravastatin treatment of very low density, intermediate density and low density lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia secondary to the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2000;20(1):12-7.
  45. Kaizy K, Etoh S. Nephrotic syndrome and anticoagulant therapy. *Intern Med* 1998;37(2):210-2.
  46. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993;63:249-54.
  47. Sarasin FP, Schifferli, JA. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994;45(2):578-85.
  48. Kanfer A. Prophylactic anticoagulation for renal vein thrombosis. *J Nephrol* 1994;7:251-3.