

Lesões Glomerulares

Nefropatia Diabética

Nefropatia Diabética é a causa mais comum de IRC no mundo (no Brasil HAS é a causa mais comum).

Aproximadamente 40% dos pacientes com DM desenvolvem nefropatia.

O desenvolvimento da nefropatia está relacionado aos fatores de risco, como altos níveis glicêmicos, dislipidemia, tabagismo, história familiar de nefropatia diabética e polimorfismos genéticos que afetam a atividade do eixo R-A-A.

Alterações morfológicas se desenvolvem com 1 a 2 anos de início da diabetes, ocorrendo **espessamento da membrana glomerular basal**, com perda da barreira de filtração de cargas negativas. Deste modo, ocorre o aumento da filtração de proteínas, principalmente as de carga negativa (albumina).

A **expansão mesangial** devido ao acúmulo de matriz extracelular se correlaciona diretamente com as manifestações clínicas da nefropatia diabética.

A glomerulosclerose é outra alteração histológica vista nestes pacientes, sendo sua intensidade diretamente proporcional ao grau de nefropatia.

Uma anormalidade tardia pode se apresentar de aparência nodular chamada de lesão de **Kimmelstiel-Wilson**, estando frequentemente associada a depósitos hialinos nos capilares glomerulares (refletindo a passagem de proteínas plasmáticas, como albumina, fibrina, imunoglobulina e complemento por dentro da parede dos vasos). Esta lesão é característica da nefropatia diabética.

Mecanismos de lesão renal

Os mecanismos de lesão renal são diversos, porém os mais importantes são:

Hiperfiltração glomerular: O grau de hiperfiltração se correlaciona com o risco subsequente de nefropatia clinicamente significativa. Esta lesão é corroborada pelo aparente benefício de bloqueio do sistema R-A-A na evolução da nefropatia diabética. Os bloqueadores do RAA diminuem a vasoconstrição da artéria eferente reduzindo o hiperfluxo glomerular.

Hiperglicemia e os produtos finais da glicação avançada (AGEs): a hiperglicemia pode

diretamente induzir a expansão mesangial e injúria renal. Pacientes com hiperglicemia crônica apresentam níveis elevados de produtos finais da glicação avançada, que levarão ao acúmulo nos tecidos contribuindo para agressão renal e complicações microvasculares.

Mecanismo de lesão renal mais precoce: Hiperfiltração

Lesão mais comum: Glomerulosclerose difusa

Lesão mais específica: Glomerulosclerose FOCAL (Kimmelstiel - Wilson)

Manifestações

A manifestação inicial da nefropatia é o aumento de albuminúria, detectada por método de radioimunoensaio. Albuminúria entre 30-300mg/24h é chamada de microalbuminúria. A microalbuminúria costuma aparecer após 5 a 10 anos de doença tanto na DM1 quanto na DM2. Como na DM1 o início dos sintomas e o diagnóstico são precoces, recomenda-se a dosagem de albuminúria 5 anos após início do diagnóstico. Já na DM2 recomenda-se dosar albuminúria logo após o diagnóstico, já que o tempo de evolução nestes doentes é incerto.

Dos pacientes com DM1 que apresentam nefropatia, 90% apresentam retinopatia diabética. Desse modo, pacientes DM1 que apresentam nefropatia, porém, sem retinopatia, outra etiologia deve ser procurada.

O tempo de evolução do início de microalbuminúria para insuficiência renal terminal, em geral é de 10 à 20 anos.

Manejo

As medidas mais importantes são controle pressórico, dos níveis glicêmicos e o uso de bloqueadores do sistema RAA (IECAs e BRAs), independente do alvo pressórico.

Para memorizar:

Estágio inicial (microalbuminúria: 30-300mg): Controle glicêmico + IECA ou Sartans, alvo de PA <130x80mmHg

Estágio avançado: Controle glicêmico + IECA ou Sartans, alvo de PA <125x75mmHg se proteinúria >1g, dieta: 0,8-1g de proteína/kg/dia

Diabetes e Acidose tubular tipo IV

Baixos níveis plasmáticos de renina são comuns em pacientes diabéticos, em parte pela deficiência de conversão da Pro-renina em renina ativa. Além disso, a expansão de volume induzida pela diabetes e outras doenças renais crônicas podem contribuir para liberação de peptídeo atrial natriurético, que suprime os níveis de renina e aldosterona. A deficiência da ação da aldosterona leva a não secreção de potássio no túbulo coletor, aumentando o seu acúmulo, e levando à hipercalemia e acidose metabólica com anion gap normal. Esta tubulopatia é chamada de acidose tubular do tipo IV, no qual a Diabetes é uma causa bastante comum.

Síndrome Nefrítica

Em geral a síndrome nefrítica se caracteriza por uma inflamação dos glomérulos.

A síndrome se manifesta com proteinúria de 1 a 2g/24h, hematúria com cilindros hemáticos, piúria, hipertensão e retenção de líquidos, associado ao aumento de creatinina e redução da taxa de filtração glomerular.

Se a inflamação se desenvolve lentamente, a creatinina sérica se eleva gradualmente em semanas, porém se a creatinina se elevar rapidamente em poucos dias, chamamos de glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)

Portanto, dividiremos didaticamente, em causas de síndrome nefrítica aguda clássica e causas de GNRP.

Manifestações Clínicas

Hematúria + Edema + Hipertensão arterial + Oligúria

Os mecanismos que explicam as manifestações são: inflamação glomerular (glomerulite), oligúria, congestão, hipertensão e edema. Além desses achados temos a hematúria que caracteriza a síndrome nefrítica.

Diagnóstico

Para confirmamos o diagnóstico da síndrome, basta ter os sinais e sintomas e a presença de hematúria de origem glomerular, definida pela presença de **cilindros hemáticos e hemácias dismórficas**.

Causas de Síndrome nefrítica

Dividiremos em primárias e secundárias a algum processo infeccioso/inflamatório.

Primárias:

Doença de Berger (nefropatia por IgA)

Glomerulonefrite mesangiocapilar

Outras Glomerulonefrites (proliferativa mesangial, imunocomplexos idiopática)

Secundárias:

Pós-infecciosas: **Glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE)**, endocardite bacteriana subaguda, malária (*P.falciparum*), sífilis, abscessos, HBV, HIV, HCV, sepsis, influenza toxoplasmose.

Sistêmicas: **Nefrite lúpica, crioglobulinemia, vasculite** (granulomatose de Wegener, poliangeíte microscópica, Churg-Strauss, púrpuras de Henoch-Schönlein), neoplasias.

Abordaremos apenas as causas que mais caem em prova:

Glomerulonefrite pós-estreptocócica (GNPE)

Decorrente de sequelas de cepas nefritogênicas do **Streptococcus do grupo Beta hemolítico** (Faixa etária de 5-12 anos em geral)

Pode se originar de faringoamigdalite ou piodermite

O período de incubação é bem maior na infecção cutânea, pois as barreiras são maiores (células de defesa, presença de colesterol que inibe a ação dos Antistreptolisina) sendo de 3 a 6 semanas, enquanto na faringoamigdalite é de 1-2 semanas.

Diagnóstico

Presença de faringite ou piodermite (com período de incubação compatível)

Presença de anticorpos Estreptocócicos (principalmente ASLO e Anti-DNase). Lembrar que a ASLO vem negativa em 50% dos casos, assim devemos solicitar anti-DNase B

Queda transitória de complemento (**C3**) com recuperação em 6 semanas.

Quando biopsiar?

Quando não houver recuperação, relativamente rápida, dos sinais e sintomas da doença

ou tiver curso de alta velocidade. Exemplos:

- Anúria/Insuficiência renal acelerada
- Oligúria >1 semana
- Hipocomplementemia > 6 semanas
- Proteinúria nefrótica por mais de 4 semanas
- Evidência clínica e laboratorial de doença sistêmica

Prognóstico

Em geral, 95% se recuperam, porém os **adultos** têm pior prognóstico.

Tratamento

Não há tratamento específico, ele é dirigido para o controle de hipertensão e edema, com anti-hipertensivos (principalmente diuréticos)

Não está indicado o uso de corticóides

Doença de Berger / Nefropatia por IgA

Manifestações

Hematúria macroscópica intermitente ou hematúria microscópica persistente (descobre ocasionalmente).

Idade: 15-40a.

Pode fazer síndrome nefrítica em <10% dos casos.

Não apresenta queda de complemento.

Tratamento

Não tratar, apenas se manifestações graves (imunossupressores e corticóides)

Como diferenciar Nefropatia por IgA de GNPE?

Lembre-se que não há queda de complemento na nefropatia por IgA.

Glomerulonefrites rapidamente progressiva (GNrP)

São glomerulonefrites difusas com curso altamente agressivo e com progressão muito rápida. Podem evoluir para rim terminal em semanas a meses.

São marcadas por alterações na cápsula de bowman formando os **CRESCENTES**, que são processos inflamatórios que vão crescendo dentro da cápsula sem parar, lesionando estruturas adjacentes por compressão.

Muitas glomerulopatias podem evoluir com a forma rapidamente progressiva, mas temos alguns tipos em que esta evolução é característica.

Faremos uma breve explicação dos 3 tipos e suas características marcantes:

Tipo1/ Doença da membrana basal glomerular (Síndrome de Goodpasture)

Caracterizada pela presença de depósitos de anticorpo anti-MBG na membrana basal (alveolar e glomerular), sendo uma causa de síndrome pulmão-rim.

Manifestação clínica

Hemorragia pulmonar + glomerulonefrite

Diagnóstico

Detecção de anti-MBG no soro e no rim (biópsia).

Biópsia apresenta padrão LINEAR na imunofluorescência e crescentes em mais de 50% dos glomérulos.

Tratamento

Plasmaferese

Prednisona

Ciclofosfamida(ou azatioprina)

Devemos titular antiMBG para ver resposta terapêutica.

Sobrevida inferior a 10% se necessitarem de diálise antes da terapia

Sobrevida de 90% se tratamento iniciado antes da crea-tinina ultrapassar 5mg/dl

Tipo2 / GNRP por Imunocomplexos

45% das GNRPs

Pode ser idiopática, pós-infecciosa ou sistêmica.

LES

GNDA, outras GN imunes

Tratamento com corticóides e imunossupressores

Tipo3 / GNRP Pauci-Imunes

45% das GNRPs

Mais comum das GNRPs nos idosos

Caracterizada pela presença de anticorpo anti citoplasma de neutrófilo (ANCA)

p-ANCA: Pauci-Imune idiopática ou Poliangeíte mi-crocópica

c-ANCA: Granulomatose de Wegener

Síndrome Nefrótica

A síndrome nefrótica pode ser primária ou secundária.

Dentre as formas primárias, destacam-se:

Doença por lesão mínima (principal em crianças),

Glomerulosclerose segmentar e focal - GESF (principal em adultos),

Glomerulopatia membranosa e a glomerulonefrite membranoproliferativa.

Dentre as formas secundárias, as principais são:

Nefropatia diabética;

Amiloidose.

A síndrome nefrótica, diferente de outras síndromes clínicas, é definida por um achado laboratorial: a presença de proteinúria superior a $3,5 \text{ g}/1,73\text{m}^2/24\text{h}$ (na prática, superior a $3 - 3,5 \text{ g}/24\text{h}$). Essa proteinúria significativa se deve a uma alteração de permeabilidade da barreira de filtração glomerular às proteínas.

Os achados que também podem estar presentes no **quadro clínico** são:

Hipoalbuminemia: Se deve à perda renal de proteína e à incapacidade de reposição hepática suficiente.

Edema: Ocasionado pela diminuição da pressão oncótica intravascular, que leva à redução do volume plasmático por extravasamento e à consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em retenção hidrossalina.

Hiperlipidemia e lipidúria: O aumento de lipídeos circulantes é explicado pelo aumento da síntese hepática de lipoproteínas, em resposta à redução da pressão oncótica intravascular.

Hipercoagulabilidade: Justificada principalmente pela perda urinária aumentada de antitrombina III, podendo levar à trombose de veia renal e embolia pulmonar.

Infecções: Uma complicação frequente da síndrome nefrótica é o desenvolvimento de infecções, devido ao aumento da perda urinária de imunoglobulinas, o que leva a um nível muito baixo de IgG circulante.

Achados Laboratoriais

EAS

O screening com a fita do EAS é o primeiro exame a ser realizado para detectar proteinúria. Entretanto, a fita detecta apenas a presença de albumina. A adição de ácido sulfossalicílico permite a detecção de paraproteínas. Este dado é importante no diagnóstico de mieloma múltiplo por exemplo, onde a fita do EAS será negativa para proteínas, porém com a adição de ac.sulfossalicílico será positivo, revelando a perda de proteína, que não a albumina, no caso do Mieloma seria a proteína de Bence-Jones (cadeia leve).

A razão de proteína e creatinina na urina (spot urinário) permite identificar aproximadamente a quantidade de proteína excretada em 24h.

Outro achado que podemos visualizar é a lipidúria.

Laboratório

A síndrome nefrótica resulta em hipoalbuminemia (<3g/L) e hipoproteinemia (<6g/L). A hiperlipidemia ocorre em mais de 50% dos pacientes. A queda da pressão oncótica deflagra o **aumento de produção hepática de lipídeos** (colesterol e apolipoproteína B). Há também redução no clearance de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL),

causando hipertrigliceridemia. O VHS pode estar elevado pela alteração da composição do plasma como o **aumento de níveis de fibrinogenio**.

Em geral a síndrome nefrótica não consome complemento, com exceção da glomerulonefrite membranoproliferativa.

Proteínas perdidas e correlações clínicas

Antitrombina III: Predispõe eventos tromboembólicos (assim como ptn C e S)

Glóbulina de ligação de tiroxina: reduz t4total

Proteína fixadora de vitD: o metabólito ativo costuma estar normal, mas em alguns casos cursam com deficiência de cálcio, hiperparatireoidismo e doença óssea

Transferrina: pode levar à anemia hipo-micro re-sistente ao sulfato ferroso

Imunoglobulinas e fatores do complemento: perda de IgG aliado a 2 fatores do complemento (fator B e properdina) predispondo à bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, que *predispõe à PBE*.

Formas primárias de síndrome nefrótica

- 1- Lesão Mínima
- 2- Glomerulosclerose focal e segmentar (GESF)
- 3- Glomerulonefrite proliferativa mesangial
- 4- Nefropatia membranosa
- 5- Glomerulonefrite mesangiocapilar

Dentre as formas primárias, comentaremos apenas as que caem em prova.

Lesão mínima

1. 80% das causas de síndrome nefrótica em crianças.
2. 20% de todas as causas em adultos.
3. É visualizada apenas na **microscopia eletrônica** (não visualiza na microscopia ótica), porque a lesão é mínima, porém o termo não tem relação com a gravidade.
4. Fusão e retração dos processos podocitários.
5. Clínica de proteinúria intermitente

Tratamento:

2. Resposta dramática à **corticoterapia - 90% melhoram.**

E como cai em prova?

Normalmente a questão apresenta uma criança (de 2-6 anos) que surge súbitamente com edema de face e em outras regiões (síndrome edemigênica), o EAS mostra proteinúria superior a 3+. Caso clássico de síndrome nefrótica por doença de lesão mínima. Lembre-se que, como é um caso muito típico não é necessário biópsia renal, inicie corticóide e verá uma resposta clínica muito boa.

Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GESF)

Acomete menos de 50% dos glomérulos

Pode ser primária ou estar associada à muitas doenças sistêmicas, principalmente **anemia falciforme, HAS, obesidade, HIV, refluxo vesicoureteral, uso de heroína.**

Nefropatia membranosa

1. 2ª forma mais comum no adulto (em brancos e idosos permanece como a mais comum)
2. Fisiopatologia: espessamento da membrana basal
3. Associações: pode estar relacionada ao IECA, hepatite B, sais de ouro, D-penicilamina ou LES. Pode ser sinal de uma **neoplasia oculta**.
4. A nefropatia membranosa pode preceder, surgir concomitantemente ou depois do diagnóstico de câncer.

Formas secundárias da síndrome nefrótica

Falaremos somente da amiloidose.

A nefropatia diabética já foi comentada, no capítulo de nefropatia diabética.

Amiloidose

A amiloidose é uma doença multissistêmica caracterizada por deposição de proteína amilóide nos tecidos. O quadro clínico varia de acordo com o local da deposição, bem como do tipo da doença e pode incluir insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica,

neuropatia periférica, hepatopatia, artrite e lesões de pele.

Pode ser primária, secundária a vários processos patológicos ou hereditário.

A amiloidose renal primária pode ocorrer na ausência de doenças sistêmicas ou associado ao Mieloma Múltiplo. No caso, ambas são discrasias de plasmócitos, apresentando superprodução de imunoglobulinas de cadeia leve (proteína amilóide). A eletroforese de proteína sérica e urinária são importantes para definir o tipo de proteína de cadeia leve presente.

A amiloidose renal secundária é decorrente de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal ou infecções crônicas. Nestes casos, ocorre uma produção de proteína de fase aguda amilóide A, sintetizada pelo fígado e depositada nos tecidos.

Diagnóstico:

Por ser uma doença de depósito, teremos rins de tamanho aumentado, e na biópsia os glomérulos serão preenchidos por depósitos amorfos que serão visualizados pelo **corante vermelho do congo**, mostrando birrefringência verde.

Trombose De Veia Renal

Manifestações:

Dor em flancos

Varicocele do lado esquerdo (veia testicular esquerda drena direto para v. Renais)

Hematúria macroscópica e aumento da proteinúria

Redução inexplicada do debito urinário

Assimetria no tamanho ou função dos rins

A amiloidose, nefropatia membranosa e glomerulonefrite membranoproliferativa são as mais associadas à trombose de veia renal.

Vale lembrar também que a síndrome nefrótica é a principal causa de trombose de veia cava inferior (uma condição rara).

Distúrbios Tubulares Específicos

Vamos dividir os distúrbios tubulares de acordo com o segmento do néfron acometido (proximal, alça de henle e distal). Um assunto bastante cobrado em prova é a acidose tubular renal. São 4 tipos e vamos comentar conforme a segmentação do nefron.

Néfron Proximal/ Túbulo Contorcido Distal

O néfron proximal é responsável pela reabsorção dos 2/3 do filtrado.

Os componentes absorvidos neste segmento são: Glicose, fosfato, aminoácidos, ácido úrico e bicarbonato.

Desta forma, o que evidencia um acometimento desse segmento é a presença aumentada destes solutos na urina, sem elevação sérica que justifique.

Os distúrbios do néfron proximal podem ser isolados (para cada soluto absorvido) ou total (quando todos são afetados), sendo esse último chamado de **síndrome de Fanconi**. O distúrbio isolado que mais cai em prova é a acidose tubular renal do tipo II (proximal).

ATR II

Ocorre uma **deficiência parcial** na reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal.

Ocorre na verdade uma diminuição do limiar de reabsorção de bicarbonato.

Em indivíduos normais, quando a concentração de bicarbonato sérico está em torno de 24mEq/L, praticamente 90% é reabsorvido no túbulo proximal (e o restante por outros segmentos), não excretando praticamente nada na urina.

Na ATR II o túbulo não é capaz de reabsorver todo o bicarbonato no filtrado, ocorrendo perda pela urina (pH urinário inicialmente alto) e acidose metabólica. Contudo quando o bicarbonato sérico cai para níveis abaixo de 15-20mEq/L, o túbulo consegue reabsorver todo o bicarbonato filtrado, levando à estabilização da acidose metabólica (pH urinário baixo). Como a ATR II é diagnosticada na maior parte das vezes quando já ocorreu estabilização, o pH urinário será menor que 5.3 (ao contrário da ATR I) e a acidose metabólica com HCO₃ entre 15-20 mEq/L.

Diagnóstico:

Teste do bicarbonato: administra-se esta base com o intuito de aumentar a concentração de HCO_3 sérico, levando à perda da capacidade de absorver totalmente o bicarbonato e elevação do bicarbonato na urina. Assim o pH urinário ficará alto (>7.5) e aumentará a fração excretória de bicarbonato ($>15\%$).

Síndrome de Fanconi:

Deficiência de absorção de todos os solutos.

Teremos: **Glicosúria (com normoglicemia) + Aminoacidúria + Bicarbonatúria (ATR II) + Hiperfosfatúria com hipofosfatemia + Hiperuricosúria com hipouricemia.**

Não podemos esquecer que o Mieloma múltiplo é a principal causa.

Alça de Henle

O acometimento da alça de henle causa deficiência na reabsorção de Na, levando à poliúria, hipercalcúria, alcalose e hipocalemia. Em situações crônicas, a repercussão é uma tendência à hipovolemia que ativará o **sistema RAA, com consequente Hiperaldosteronismo crônico e hipertrofia do aparelho justaglomerular.**

O segmento pode ser acometido principalmente em 2 ocasiões: **intoxicação por furosemida** (diurético de alça) ou distúrbio congênito - **Síndrome de Bartter.**

Vamos lembrar que, a hipercalcúria pode levar à nefrolitíase e nefrocalcinose.

O tratamento da síndrome de Bartter deve ser feito com AINES e antagonistas da aldosterona (espironolactona e amiloride).

Obs: Mnemônico para lembrar que BARTTER = Acometimento da alça de Henle.

“Enle BARTE com a Alça”.

Néfron Distal

Túbulo contorcido distal:

O acometimento deste túbulo causa deficiência na reabsorção de Na pelo cotransporte

Na-Cl. Teremos como manifestação principal a alcalose metabólica, hipocalemia e **hipomagnesemia grave**.

O distúrbio pode ser pela intoxicação por diurético tiazídico ou congênito - Síndrome de GITELMAN.

Na síndrome de Gitelman as manifestações são menos graves do que Bartter, assim o diagnóstico ocorre em idades um pouco mais avançadas (adolescentes).

O tratamento é a reposição diária de eletrólitos.

Lembre-se que uso de diuréticos leva a **ALCALOSE METABÓLICA**.

Túbulo coletor:

Iremos dividir basicamente em acidose tubular (ATR) do tipo I e IV.

Para entendermos as acidoses tubulares distais devemos entender a ação da aldosterona no túbulo coletor.

A aldosterona leva à reabsorção de Na com secreção de K⁺ e H⁺, desta forma o hipoaldosteronismo levará à redução da excreção de K⁺ com consequente hipercalemia e redução na excreção de H⁺ com acidose metabólica.

ATR TIPO I / DISTAL

O quadro abaixo resume bem o que ocorre na ATR I. O túbulo coletor reduz a secreção de H⁺, por disfunção da H⁺-ATPase levando a uma **acidose metabólica importante**, porém com uma urina com **pH acima de 5,3 (alcalina)**. Como há um aumento compensatório da troca de K em resposta à queda da troca Na⁺ com H⁺, teremos **Hipocalemia**.

As causas mais comuns são doenças auto-imunes (**Sjogren e artrite reumatóide**), hipercalcúria crônica e por drogas como ciclofosfamida, tolueno.

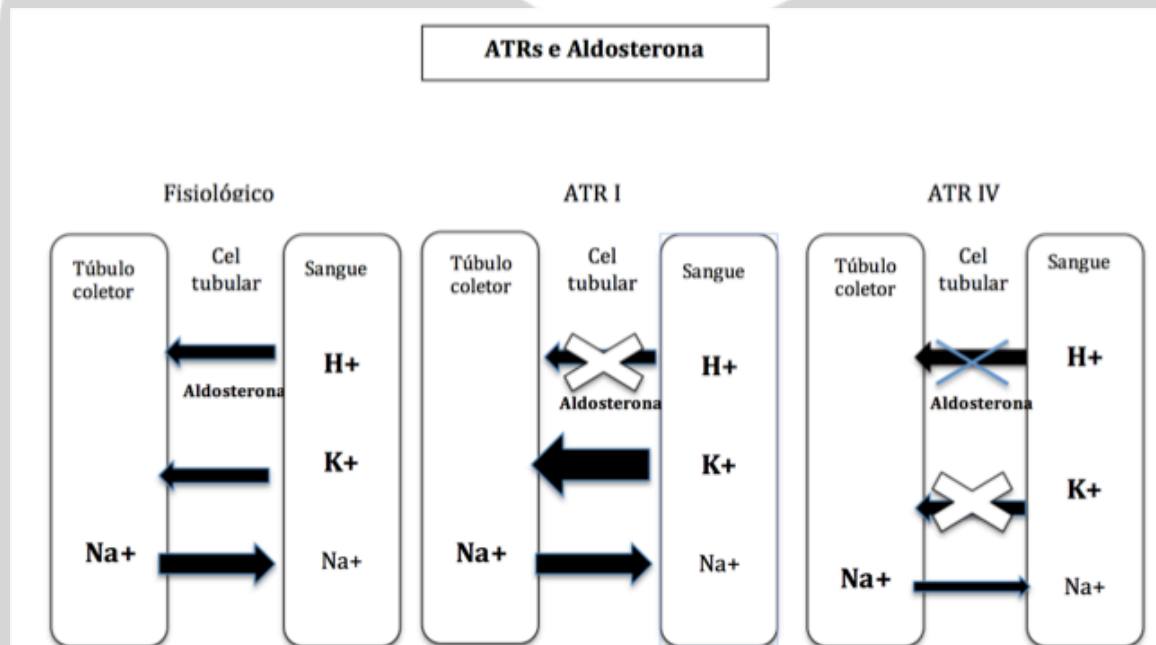
ATR TIPO IV

É a manifestação da síndrome de hipoaldosteronismo, que pode ser por queda de níveis de aldosterona (**doença de Addison**) ou doença tubular (resistência à ação de aldosterona) que cursará com níveis séricos aumentados de aldosterona.

As causas de doença tubular (resistência aldosterona) mais comuns são: nefrite intersticial crônica e intoxicação por antagonistas da aldosterona.

Como a aldosterona leva à secreção de K e H⁺ e reabsorção de Na, sua deficiência causa **HIPERCALEMIA, acidose metabólica leve e nefropatia perdedora de sal**.

Não podemos esquecer como causa a nefropatia diabética que leva ao hipoaldosteronismo hiporeninêmico e cursa com uma **hipercalemia** desproporcional ao grau de IRC.



O primeiro esquema mostra como ocorre o mecanismo de ação da aldosterona no túbulo coletor, levando à absorção de sódio e secreção de potássio e hidrogênio. Na ATR tipo I (segundo esquema) ocorre uma redução na secreção de H⁺ por disfunção da H⁺ ATPase, porém a secreção de K⁺ encontra-se aumentada para compensar a não secreção de H⁺ e manter o equilíbrio de troca com Na⁺, por isso haverá hipocalemia, além de acidose. Na ATR tipo IV (terceiro esquema) descreve-se de fato o hipoaldosteronismo, assim tanto a secreção de H⁺ e K⁺ estão prejudicadas, levando à acidose e retenção de K⁺ (hipercalemia).