

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta apresentação
é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa de
Pediatria no contexto do 16º Congresso Nacional
de Pediatria, para seu uso pessoal, tal como
submetido pelo autor

© 2015 pelo autor



SÃO JOÃO



ACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO E.P.E.

Proteinuria não nefrótica

Tratar ou não tratar?

Ana Teixeira

Unidade Nefrologia Pediátrica
Hospital Pediátrico Integrado

16 CONGRESSO
NACIONAL DE
PEDIATRIA

22-24 OUTUBRO 2015 | ALBUFEIRA

Doença Renal Crônica

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

CAKUT

Doenças renais
hereditárias

Doenças sistêmicas com
envolvimento renal

Doenças glomerulares
primárias

DRC após lesão aguda peri ou
pós-natal

Diabetes
mellitus

Hipertensão
arterial

Obesidade

PROTEINURIA

Marcador de doença renal ativa

Fator de risco independente de evolução de doença renal e de morbilidade cardiovascular

Mecanismos de proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

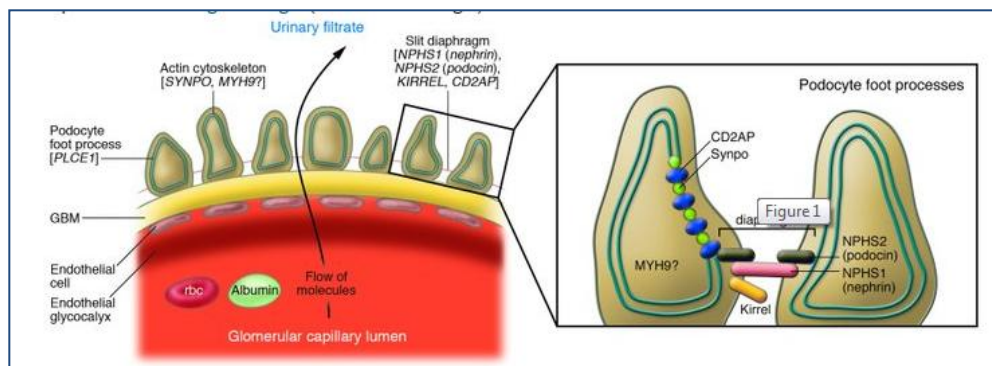
PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Alterações de Estrutura e Função Glomerular



- Infiltração células inflamatórias
- Proliferação células glomerulares
- Alteração da composição da MBG
- Mau funcionamento moléculas associadas aos podócitos

Mecanismos de proteinuria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

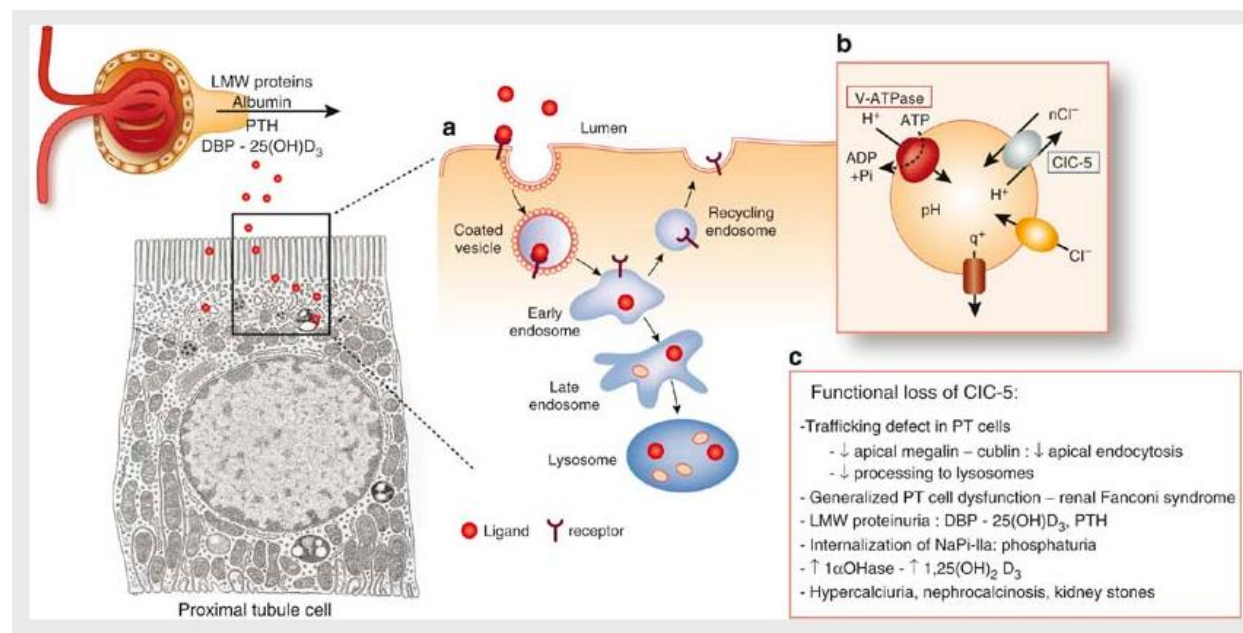
PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Alterações Tubulares



Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

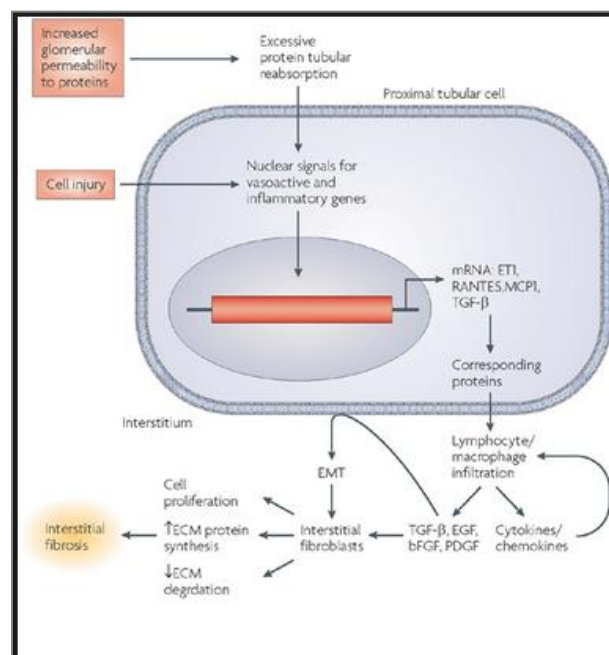
PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- Maioria das nefropatias crônicas, inicialmente de predomínio glomerular, ao longo da sua evolução, acompanham-se, também de lesão tubulointersticial, tendo esta um maior impacto no prognóstico do que a lesão glomerular inicial



- Geração de radicais livres de oxigênio
- Produção citocinas pró-inflamatórias
- Passagem de mediadores da inflamação ligados a albumina
- Quimioatração de monócitos

Alterações pró-inflamatórias e pró-fibróticas
Lesão tubulointersticial crônica

Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

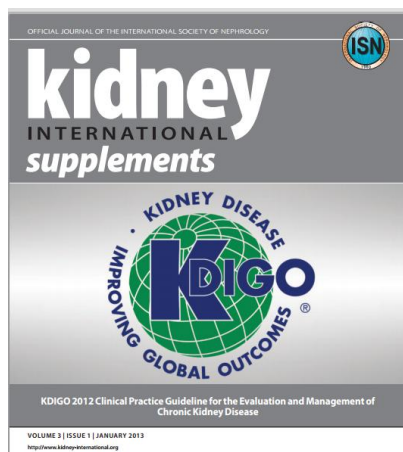
DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/dmL	30-300 mg/g 3-30 mg/dmL	>300 mg/g >30 mg/dmL
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

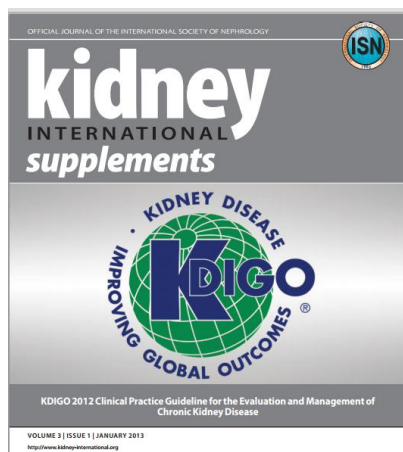
DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



Summary of relative risks from categorical meta-analysis (logistic included) (Peto et al 2008)

All-cause mortality

	ACR <30	ACR 30-59	ACR 60-89	ACR ≥90
eGFR ≥100	1.1	1.5	2.2	5.8
eGFR 90-100	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-89	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-74	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-59	1.3	1.7	2.3	3.6
eGFR 30-44	1.9	2.9	3.3	4.9
eGFR 15-29	5.3	3.6	4.7	6.6

Cardiovascular mortality

	ACR <30	ACR 30-59	ACR 60-89	ACR ≥90
eGFR ≥100	0.9	1.3	2.0	2.1
eGFR 90-100	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-89	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-74	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-59	1.5	2.3	3.8	4.3
eGFR 30-44	2.2	2.7	3.4	5.3
eGFR 15-29	14	7.9	4.8	8.1

Kidney failure (ESRD)

	ACR <30	ACR 30-59	ACR 60-89	ACR ≥90
eGFR ≥100	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90-100	Ref	Ref	11	20
eGFR 75-89	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60-74	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45-59	5.2	22	48	147
eGFR 30-44	56	74	294	763
eGFR 15-29	433	1048	1058	2286

Acute kidney injury (AKI)

	ACR <30	ACR 30-59	ACR 60-89	ACR ≥90
eGFR ≥100	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90-100	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75-89	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60-74	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45-59	2.3	4.9	6.4	5.8
eGFR 30-44	7.3	18	12	20
eGFR 15-29	17	17	21	29

Progressive CKD

	ACR <30	ACR 30-59	ACR 60-89	ACR ≥90
eGFR ≥100	Ref	Ref	0.4	9.0
eGFR 90-100	Ref	Ref	0.9	9.3
eGFR 75-89	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60-74	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45-59	3.1	4.0	8.4	57
eGFR 30-44	3.8	19	15	22
eGFR 15-29	4.8	12	21	7.7



SÃO JOÃO



Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Editorial

Proteinuria: Not a Small Problem in the Little Ones

Franz Schaefer

*Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University of Heidelberg,
Heidelberg, Germany*

Clin J Am Soc Nephrol 4: 696–697, 2009. doi: 10.2215/CJN.00950209

- Maior risco de doença cardiovascular em crianças
 - Fator de risco de aterosclerose e outras alterações metabólicas – hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipercoagulabilidade
 - Coexistência de HTA, insuficiência renal e terapêutica crônica com corticóides



SÃO JOÃO



Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Association of Proteinuria with Race, Cause of Chronic Kidney Disease, and Glomerular Filtration Rate in the Chronic Kidney Disease in Children Study

Craig S. Wong,^{*} Christopher B. Pierce,[†] Stephen R. Cole,[†] Bradley A. Warady,[‡] Robert H.K. Mak,[§] Nadine M. Benador,[§] Fredrick Kaskel,^{||} Susan L. Furth,[†] and George J. Schwartz,[¶] on behalf of the CKiD investigators

- Estudo prospetivo, observacional (43 centros pediátricos EUA)
- Coorte 419 crianças com DRC ligeira a moderada (TFG 30-90 ml/m²/min)
- Idade 1-16 anos
- Seguimento durante 5 anos

Efeito deletério da proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Table 2. Patient characteristics and change in proteinuria^a

	Percent difference in Up/c			
	Unadjusted, n = 419		Adjusted ^b , n = 402	
	Estimate [95% CI]	P value	Estimate [95% CI]	P value
iGFR, per 10% Decrease	14% [10%, 18%]	<0.01	17% [13%, 21%]	<0.01
Age, per 2-yr Increase	8% [1%, 14%]	0.01	6% [0%, 12%]	0.07
Male <i>versus</i> female Sex	-2% [-24%, 27%]	0.88	12% [-12%, 41%]	0.36
Non-Caucasian <i>versus</i> Caucasian race *	39% [6%, 81%]	0.02	40% [9%, 80%]	0.01
BMI SDS, z-score, per 1 unit increase ^c	3% [-8%, 15%]	0.60	3% [-6%, 14%]	0.52
Glomerular <i>versus</i> non-glomerular CKD diagnosis	140% [79%, 221%]	<0.01	134% [73%, 219%]	<0.01
ACE and/or ARB use	8% [-16%, 38%]	0.57	-16% [-34%, 7%]	0.16

Table 3. Proteinuria by CKD diagnosis and ACEI/ARB use

CKD diagnosis	ACEI/ARB use/% (N)	Median Up/c	Level of proteinuria		
			Normal (n = 101)	Significant (n = 258)	Nephrotic (n = 60)
Glomerular n = 91	No/20% (18)	3.78	11% (2)	22% (4)	67% (12)
	Yes/80% (73)	0.93	14% (10)	63% (46)	23% (17)
Non-Glomerular n = 328	No/53% (173)	0.45	28% (48)	64% (110)	9% (15)
	Yes/47% (155)	0.42	26% (41)	63% (98)	10% (16)

Table 4. ACE or ARB Use and Difference in Proteinuria by CKD Diagnosis^a

ACE or ARB yes <i>versus</i> no	Percent difference in Up/c					
	Unadjusted [95% CI]			Adjusted ^b [95% CI]		
	Exp ^c β	P value ^c		Exp ^c β	P value ^c	
	n = 419			n = 419		
Glomerular Dx	-63% [-81%, -30%]	0.37	<0.01	-54% [-75%, -15%]	0.46	0.04
Non-Glomerular Dx	2% [-22%, 33%]	1.02		-9% [-29%, 18%]	0.91	
Interaction		0.36			0.51	



SÃO JOÃO



Excreção de proteínas

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

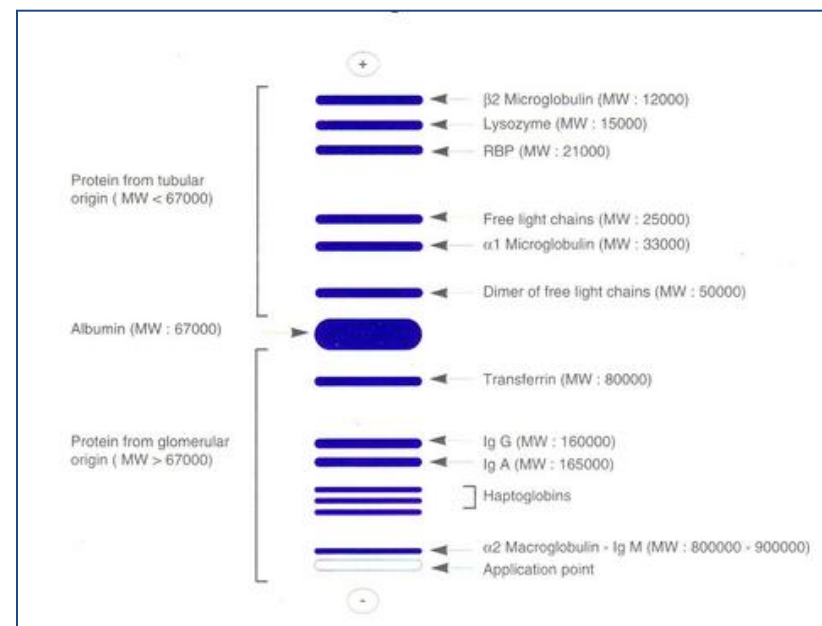
TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Proteinuria fisiológica
< 100 mg/m²/dia (4 mg/m²/hora)

50% Proteínas Tamm-Horsfall

<30% Albumina



Deteção de proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- Tira-teste urinária

- Reação colorimétrica (azul bromotetrafenol tamponado pH3)
- Muito sensível na deteção de proteínas de carga negativa (albumina)
- Pouco sensível na deteção de globulinas e outras proteínas de menor peso molecular
- Dependente da concentração urinária



- Falsos Positivos

- Urina muito concentrada
- pH alcalino (>8)
- Hematúria franca ou outros corantes (bilirrubina)
- Fármacos (nitrofurantoína, ribofavina, ciporfloxacina, quinino, cloroquina)
- Desinfetantes (clorohexidina)
- Após administração de contraste IV

Proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- Prevalência 5-15% (avaliação isolada)
- Avaliações subsequentes (10.7% vs 0.1%)
- Tira-teste com proteínas > vestígios (>30mg/dL)
 - Avaliação quantitativa
 - Sedimento urinário
 - Determinação Proteínas/Creatinina
- Urina 24H vs 1ª amostra da manhã
 - Eliminação variável de proteínas
 - Hidratação
 - Atividade física
 - Ingestão proteica
 - Avaliação proteinúria ortostática



SÃO JOÃO



Proteinuria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- Proteinuria
 - Proteínas/creatinina > 0.5 (6-24 meses)
 - Proteínas/creatinina > 0.2 (crianças > 24 meses)
 - Proteínas/creatinina > 0.13 (adolescentes M)
- Conservação
 - Estável 7 dias (2-8°C)
 - Congelar (< 70°)
 - Descongelação em temperatura ambiente
 - Homogeneização (precipitados / adsorção)
 - Urina 24H (colheita com refrigeração)

Proteinuria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

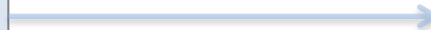
PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Proteinuria transitória



Febre
Infecção trato urinário
Stress
Desidratação
Exercício físico intenso

Proteinuria ortostática

Proteinuria persistente

Proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Proteinúria transitória

Proteinúria ortostática



Prevalência 6-20%

Coorte 910 crianças (6-18 anos)

Excreção proteínas 170 mg/m²/dia (341 mg/m²/dia)

80% rapazes (>10 anos)

Prevalência aumenta em paralelo com aumento IMC

Proteinúria persistente



SÃO JOÃO



Proteinúria ortostática – Patofisiologia

INTRODUÇÃO

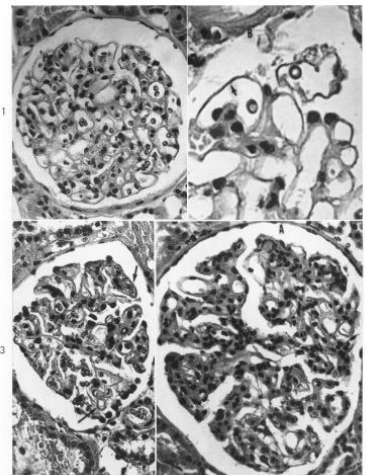
DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

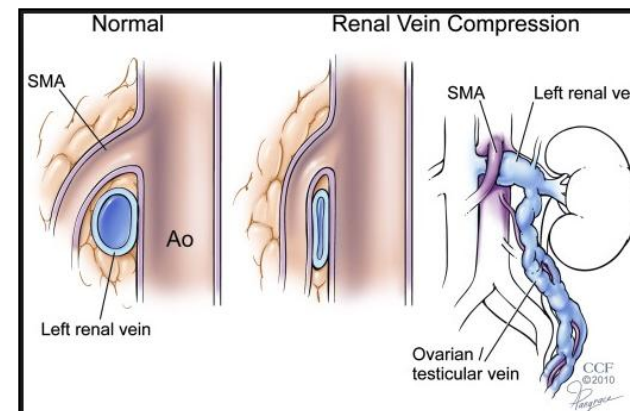
CONCLUSÕES



Espessamento paredes capilares

Hipercelularidade focal

Espessamento capsular



Constricção veia renal

Congestão renal

↑ Angiotensina II

Constricção arteríola eferente

Variante normal – aumento da filtração glomerular de proteínas durante o ortostatismo



SÃO JOÃO



Proteinúria ortostática

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Diagnóstico: Avaliação Proteínas/creatinina normal (1ª urina manhã)

- Esvaziar bexiga antes de deitar
- Manter-se deitado durante a noite
- Recolher urina logo após levantar

Seguimento

- Avaliação função renal, sedimento urinário e PA anual

Prognóstico favorável

- Seguimento 20-40 anos (sem alteração função renal / DRC evolutiva)
- Pode desaparecer no início da vida adulta – até 25 anos de idade



SÃO JOÃO



Confirmação de proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Proteinúria transitória

Proteinúria ortostática

Proteinúria persistente

Anamnese e exame objetivo

Avaliação PA, edema, pele, articulações, crescimento estatura-ponderal

Avaliação analítica: Função renal, Ionograma, Ácido-base, Albumina, Proteínas. Colesterol, Complemento, ANAs, AntiDNAs, Serologias *M. pneumoniae*, Hepatite B, C e VIH

Ecografia renal

Cintigrafia renal

Biopsia renal – quando?

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Avaliação e diagnóstico histológico

Prognóstico

Início terapêutica dirigida / renoproteção

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 3186–3190

doi: 10.1093/ndt/gfr750

Advance Access publication 9 January 2012

Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria

Taketsugu Hama¹, Koichi Nakanishi¹, Yuko Shima¹, Hironobu Mukaiyama¹, Hiroko Togawa¹, Ryojiro Tanaka², Kiyoshi Hamahira³, Hiroshi Kaito⁴, Kazumoto Iijima⁴ and Norishige Yoshikawa¹

- Avaliação retrospectiva 1167 doentes – 700 crianças
- Setembro 2000 – Abril 2010
- 44 com proteinúria assintomática e isolada (rastreamento em idade escolar)
- Avaliação limite proteínas/creatinina
 - Grupo 1: 0.2-0.5
 - Grupo 2: ≥ 0.5



SÃO JOÃO



Biopsia renal – quando?

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Table 1. Baseline characteristics in both groups^a

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 29)	P
Female/male	8/7	15/14	0.9
Age at discovery (year)	10.1 ± 3.4	8.5 ± 3.8	0.1
Found by school-screening program	14 (93.3%)	25 (86.2%)	0.7
Total protein (g/dL)	6.9 ± 0.6	6.9 ± 0.7	0.9
Albumin (g/dL)	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.6	0.1
Age at initial biopsy (year)	13.7 ± 2.7	10.9 ± 3.9	0.01
Time from discovery of proteinuria to initial biopsy (year)	3.1 ± 2.6	1.9 ± 2.6	0.08
Proteinuria at initial biopsy (g/g)	0.27 ± 0.12	1.1 ± 1.3	<0.001
Estimated GFR at initial biopsy (mL/min/1.73m ²)	125 ± 18	122 ± 19	0.4

^aData are mean ± SD where appropriate.

Table 2. Pathological diagnosis

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 29)
MGA	14	17
Others	1	12
FSGS	1	5
Mesangial proliferative glomerulonephritis (non-IgA)		4
IgA nephropathy		1
Membranous nephropathy		1
IgG nephropathy		1

P=0.02

Table 3. Clinical status at the latest follow-up

	Group 1 (n = 15)	Group 2 (n = 29)
No proteinuria	8 (53%)	20 (69%)
Mild proteinuria	7 (47%)	7 (24%)
Heavy proteinuria		1 (3%)
Renal insufficiency		
ESRD		1 (3%)

Seguimento 4.4±2.2 e 3.4±2.3 anos

Proteínas/creatinina ≥ 0.5

Taal MW, Brenner MM. **Renal risk scores: progress and prospects.** Kidney International 2008; 73:1216-9

Hirado D, Fuginaga S, Shinozaki T, Endo A, Watanabe T, Murakami H, Ida H

Optimal urinary protein-to-creatinine ratio as a renal biopsy criterion in children with asymptomatic proteinuria.

Clin Nephrol 2014; 82(2):115-21

Monitorização e seguimento

INTRODUÇÃO

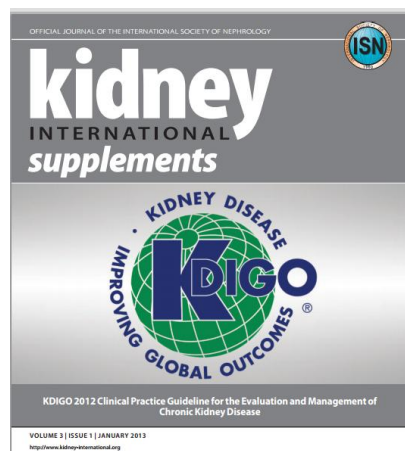
DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



Guide to Frequency of Monitoring
(number of times per year) by
GFR and Albuminuria Category

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60–89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15–29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

GFR and albuminuria grid to reflect the risk of progression by intensity of coloring (green, yellow, orange, red, deep red). The numbers in the boxes are a guide to the frequency of monitoring (number of times per year).

Tratamento

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

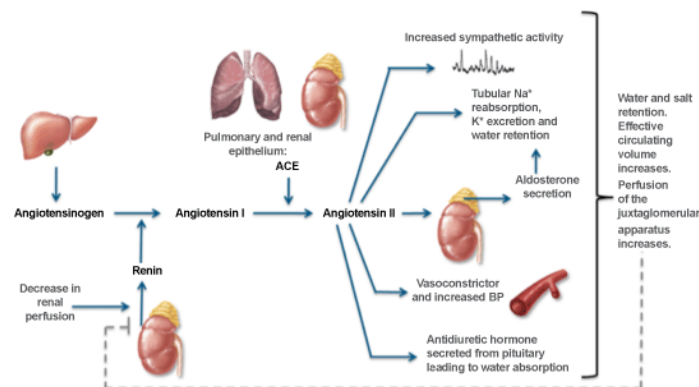
PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- Sem evidência que suporte a restrição de proteínas na dieta
- Evicção de dieta com excesso de proteínas
- **Quantidade diária recomendada de acordo com a idade**
- **Controlo da PA e tratamento com fármacos inibidores do SRAA (IECA, ARA)**
 - Efeito antiproteinúrico e renoprotetor, independente do seu efeito na PA
 - Ação anti-inflamatória e anti-fibrótica



Tratamento proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Randomized, Double-Blind, Controlled Study of Losartan in Children with Proteinuria

Nicholas J. A. Webb,^{*} Chun Lam,[†] Tom Loeys,[‡] Shahnaz Shahinfar,[§] Juergen Strehlau,^{||}
Thomas G. Wells,^{||} Emanuela Santoro,^{†**} Denise Manas,^{†**} and Gilbert W. Gleim[†]

Clin J Am Soc Nephrol 5: 417–424, 2010. doi: 10.2215/CJN.06620909

- Multicêntrico, multinacional (50 centros, 19 países)
- Duplamente cego, randomizado
- 306 crianças e adolescentes (1-17 anos)
- DRC (TFG > 30) e proteinúria >0.3 g/g
- 2 Grupos
 - Grupo 1 (normotensos): Losartan vs placebo
 - Grupo 2 (hipertensos): Losartan vs amlodipina
 - Losartan 0.7-1.4 mg/kg/dia
 - Amlodipina (0.05-0.1 mg/kg/dia) (máx 5 mg)
 - Titulação em 2 semanas
 - Duração 12 semanas



SÃO JOÃO



Tratamento proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

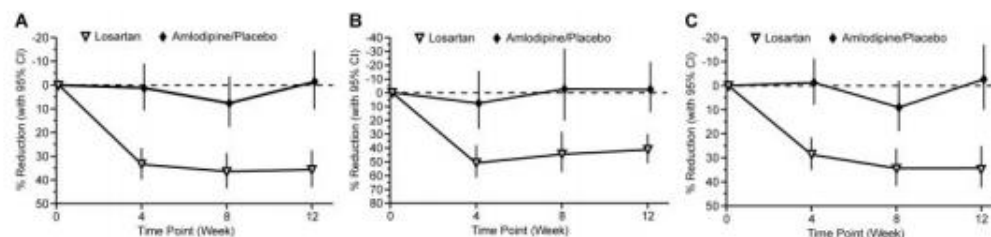
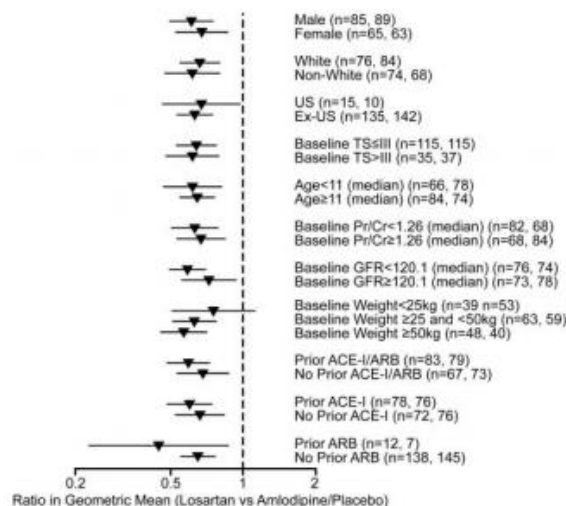


Figure 3. Change from baseline in protein/creatinine ratio (g/g) at week 12 in (A) hypertensive and normotensive children ($n = 302$), (B) hypertensive children ($n = 59$), and (C) normotensive children ($n = 243$).



- **Redução proteinúria** em todos os doentes tratados com losartan, hipertensos e normotensos
- Losartan 35.8% ↓ ; Amlodipina/placebo 1.4% ↑
- Independente da idade, género, raça, estadio Tanner, peso, terapêutica anterior com IECA/ARA
- Independente da etiologia DRC



SÃO JOÃO



Tratamento proteinúria

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

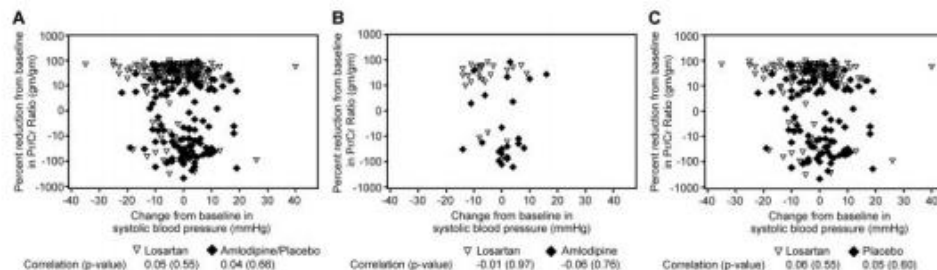


Figure 5. Relationship between reduction in proteinuria and systolic BP in (A) hypertensive and normotensive children ($n = 302$), (B) hypertensive children ($n = 59$), and (C) normotensive children ($n = 243$).

- **Efeito na Pressão Arterial**
 - **Grupo 1:** TAS Losartan 3.7 mmHg vs Placebo 0.1 mmHg (↑)
TAD Losartan 3.4 mmHg vs Placebo 0.6 mmHg (↑)
 - **Grupo 2:** TAS Losartan 5.5 mmHg vs Amlodipina 0.1 mmHg
TAD Losartan 3.8 mmHg vs Amlodipina 0.8 mmHg
- **Função renal**
 - **Grupo 1:** Creatinina 0.826 mg/dL – 0.862 mg/dL
 - **Grupo 2:** Creatinina 0.852 mg/dL – 0.925 mg/dL
- **Potássio**
 - **Grupo 1:** 4.30-4.38: **Grupo 2:** 4.36-4.32

Clin J Am Soc Nephrol 5: 417-424, 2010. doi: 10.2215/CJN.06620909

Controlo Pressão Arterial

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children

The ESCAPE Trial Group*

- Estudo multicêntrico, prospetivo (33 centros europeus)
- 385 crianças e adolescentes (3-18 anos)
- DRC estadio II-IV (TFG 15-85ml/min/1.73m²)
- 2 grupos
 - Grupo 1: Controlo intensivo PA (PAM <P50, avaliação 24H)
 - Grupo 2: Controlo convencional PA (PAM P50-95, avaliação 24H)
- Tratamento com ramipril 1.25-6 mg/m² + outros antiHTA para PA alvo
- Seguimento durante 60 meses
- Objetivo 1º: Tempo declínio 50% TFG ou evolução para IRCT
- Objetivos 2º: Evolução PA, TFG, proteinúria



SÃO JOÃO



Controlo Pressão Arterial

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Intensified Blood-Pressure Control (N=189)	Conventional Blood-Pressure Control (N=196)	P Value
Age (yr)	11.5±4.1	11.5±4.0	0.91
Male sex (%)	56.6	62.2	0.20
Underlying renal disorder (% of patients)			0.71
Glomerulopathies	14	12	
Hypoplasia–dysplasia	66	71	
Other	20	17	
Duration of chronic kidney disease (yr)	6.4±4.4	6.7±4.5	0.69
24-hour mean arterial pressure			
mm Hg	89.5±10.3	89.5±9.5	0.46
Standard-deviation score	1.53±2.15	1.45±1.61	0.93
>95th percentile of mean arterial pressure (%)	37.6	40.8	0.47
ACE-inhibitor washout required (%)	32.8	35.5	0.63
Antihypertensive treatment other than ramipril (% of patients)			
No. of medications			0.21
None	67	67	
1	19	23	
≥2	14	10	
Type of medication			0.65
Diuretic	9	11	
Calcium-channel blocker	18	15	
Beta-blocker	24	21	
Estimated GFR (ml/min/1.73 m ²)	46.4±19.1	45.4±19.9	0.57
Median change in GFR (ml/min/1.73 m ² /yr)	−3.8	−4.5	0.50
GFR reduction >3 ml/yr (%)	48.7	52.0	0.47
24-Hr urinary protein excretion (mg/m ² /day)	978±1603	804±1250	0.33
Urinary protein-to-creatinine ratio†			
Mean	1.40±1.45	1.16±1.32	0.12
Distribution (% of patients)			0.11
<0.5	33	41	
0.5–1.5	18	21	
>1.5	49	38	

Doença renal primária

- Hipoplasia e displasia renal com ou sem RVU (264)
- Glomerulopatias primárias (52)
- Outras nefrouropatias congénitas ou hereditárias (69)



SÃO JOÃO



Controlo Pressão Arterial

INTRODUÇÃO

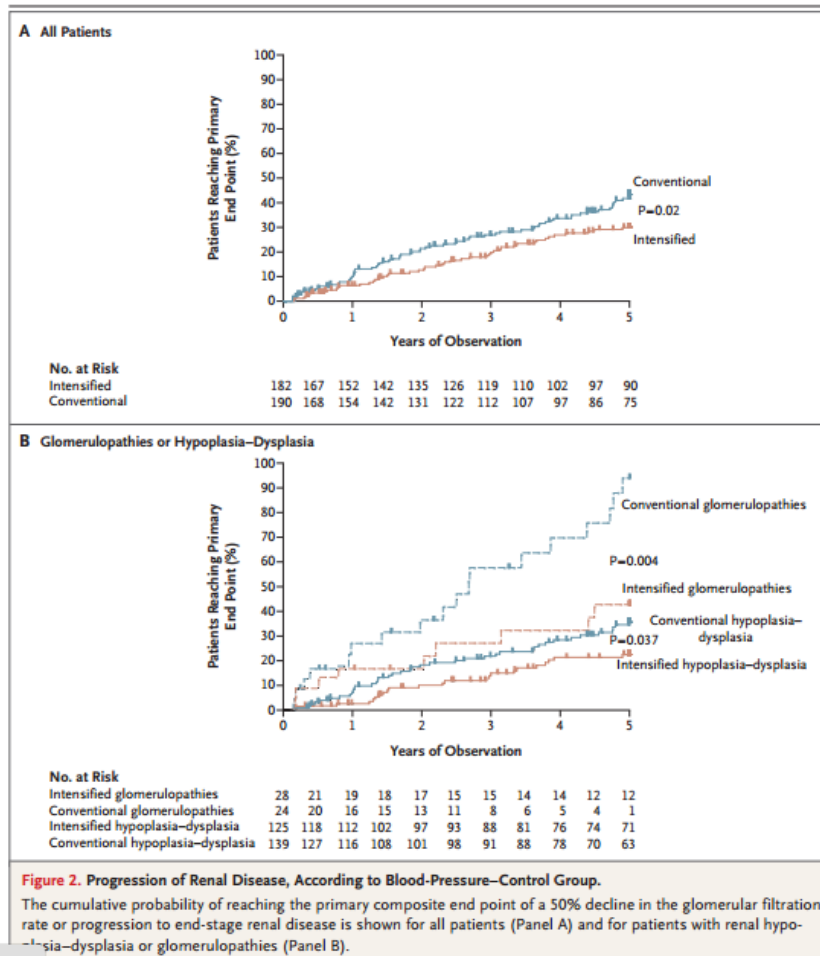
DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



- Evolução IRCT
 - Grupo 1: 46 doentes
 - Grupo 2: 69 doentes
- Atraso progressão para IRCT
 - 70.1% vs 58.3%
 - Redução 35% RR
- Efeito mais significativo nos doentes com hipoplasia e displasia renal e glomerulopatias



SÃO JOÃO



Controlo Pressão Arterial

INTRODUÇÃO

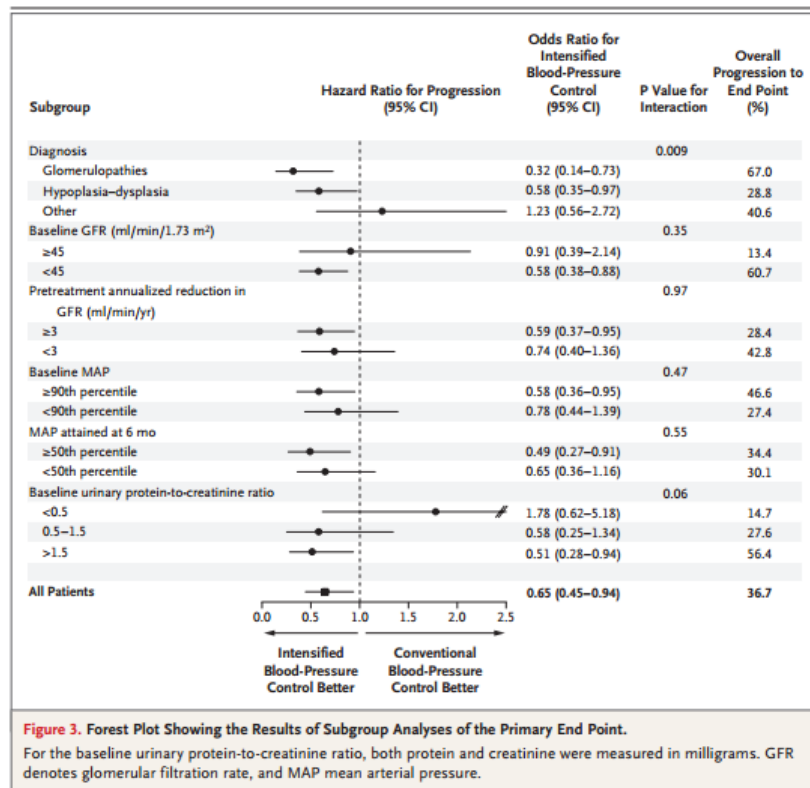
DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



• Outras variáveis associadas a maior progressão:

- TFG < 45 ml/min/1.73m²
- Proteinúria
- PAM 24H
- Idade superior

Controlo Pressão Arterial

INTRODUÇÃO

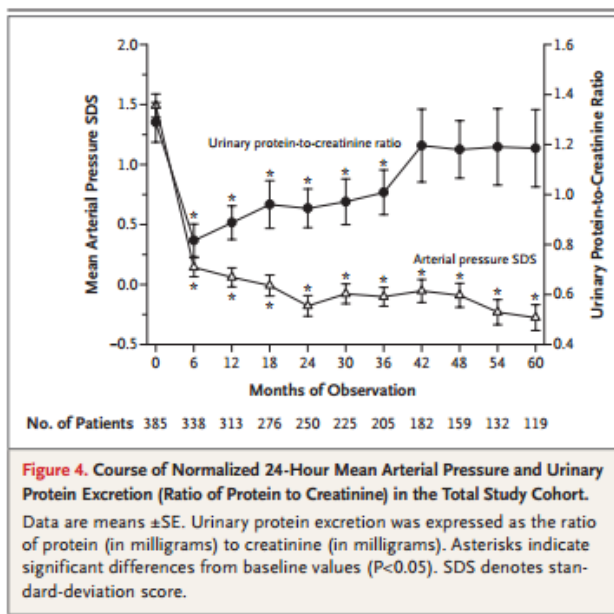
DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



- A redução da proteinúria (50%) nos primeiros 2 meses de terapêutica foi preditivo do atraso de progressão da doença renal ($p=0.005$)
- Apesar da manutenção controlo PA, a proteinúria foi aumentado gradualmente (aldosterone breakthrough)
- Aumento excreção ET1 em paralelo com proteinúria (evolução natural da doença renal)

Tratamento Albuminúria e Renoproteção

META-ANALYSIS

www.jasn.org

Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis

Hiddo J. Lambers Heerspink, Tobias F. Kröpelin, Jarno Hoekman, and Dick de Zeeuw, on behalf of the Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium

J Am Soc Nephrol 26: 2055–2064, 2015

- Pesquisa MEDLINE e EMBASE
- 21 ensaios clínicos publicados 1994-2013
- Informação acerca de 78342 doentes e 4183 eventos IRCT
 - (224-25620 participantes; 2-2141 eventos)
- 12 estudos internacionais multicêntricos
- Avaliar o efeito das várias intervenções terapêuticas na albuminúria – fator preditor da evolução da DRC



SÃO JOÃO



INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

Tratamento Albuminúria e Renoproteção

Table 1. Characteristics of randomized controlled trials reporting the effects of various agents on albuminuria and ESRD

Study Acronym (Year)	Patients (n)	ESRD Events (n)	Inclusion Criteria	Active Treatment	Control	Age (yr)	Female Sex (%)	eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	Albuminuria (mg/g)	Systolic BP (mmHg)	Albuminuria Change (%)
AASK (2001) ²⁸	1094	179	African-American with hypertensive nephrosclerosis	Ramipril	Metoprolol or Amlodipine	54.6	38.8	45.6	120.0	150.4	-23.3
ADVANCE (2001) ¹⁴	11,140	46	Type 2 diabetes at CV risk	Perindopril and Indapamide	Placebo	66.0	42.5	72.2	15.0	145.0	-18.9
APRIS (1999) ²⁹	583	2	Renal insufficiency	Benzazepril	Placebo	51.0	32.0	42.6	1800.0	143.0	-30.4
ALTITUDE (2012) ³⁰	8561	234	Type 2 diabetes at cardiovascular risk	Aldosterone (+ ACEI or ARB)	Placebo (+ ACEI or ARB)	64.5	31.9	57.0	207.0	137.3	-11.0
BENAZEPRIL (2009) ²⁹	224	63	Nondiabetic nephropathy	Benzazepril	Placebo	64.7	49.6	26.1	1300.0	152.4	-28.8
CSS-Captopril (2004) ³¹	409	51	Type 1 diabetes and nephropathy	Captopril	Placebo	34.5	47.0	59.0	236.9	138.5	-25.6
ESCAPE (2009) ³²	385	56	Children with nephropathy	Intensive BP control	Conventional BP control	11.5	40.7	45.9	1200.0	118.3	-16.4
FIELD (2005) ³³	9795	47	Type 2 diabetes at CV risk	Fenofibrate	Placebo	62.2	32.2	92.0	10.0	140.5	-13.9
IDNT (2001) ³⁴	1715	287	Type 2 diabetes and nephropathy	Losartan	Placebo or amlodipine	58.8	32.0	41.1	1900.0	159.0	-28.0
MDRD A (1994) ³⁵	584	58	Nondiabetic nephropathy with GFR 25-35 mL/min	Low protein diet	Conventional protein diet	52.0	40.0	38.6	200.0	131.0	-13.0
MDRD B (1994) ³⁵	255	136	Nondiabetic nephropathy with GFR 13-35 mL/min	Low protein diet	Conventional protein diet	52.0	40.0	18.5	710.0	133.0	-14.6
ONTARGET (2008) ³⁶	25,620	98	CV risk with end organ damage	Telmisartan and ramipril	Ramipril or telmisartan	66.4	26.8	69.2	7.2	141.8	-7.1
ORIENT (2011) ³⁷	566	152	Type 2 diabetes and nephropathy	Oltresartan	Placebo	59.2	30.9	42.9	1695.1	141.2	-32.1
VA-NEPHRON D (2013) ³⁸	1448	70	Type 2 diabetes and nephropathy	Losartan (+ lisinopril)	Placebo (+ lisinopril)	64.6	27.4	53.7	852.0	137.0	-19.6
REIN (1993/1999) ^{39,40}	352	73	Nondiabetic nephropathy	Ramipril	Placebo	49.5	23.6	42.9	3500.0	145.9	-29.3
REIN 2 (2005) ⁴⁰	338	72	Nondiabetic nephropathy	Intensive BP control with felodipine	Conventional BP control	53.8	25.1	35.0	2900.0	136.7	-11.4
RENAAL (2001) ⁴¹	1513	341	Type 2 diabetes and nephropathy	Losartan	Placebo	60.0	36.8	35.0	1389.1	152.5	-31.9
ROAD (2007) ⁴²	339	26	Nondiabetic nephropathy	Antialbuminuric dose of ACEI or ARB	Conventional BP dose of ACEI or ARB	50.9	37.2	30.6	1800.0	150.2	-16.0
SHARP (2011) ⁴³	6247	2141	Diabetic and nondiabetic nephropathy	Simvastatin and ezetimibe	Placebo	62.0	37.4	26.6	206.5	139.0	-1.8
SUN-Macro (2012) ⁴⁴	1248	21	Type 2 diabetes and nephropathy	Salsalate	Placebo	63.0	39.2	31.4	1389.3	138.0	-1.3
TRANSCEND (2008) ⁴⁵	5926	10	Patients intolerant to ACE inhibitors at CV risk	Telmisartan	Placebo	66.9	43.0	71.7	5.9	141.0	-28.0

Tratamento Albuminúria e Renoproteção

INTRODUÇÃO

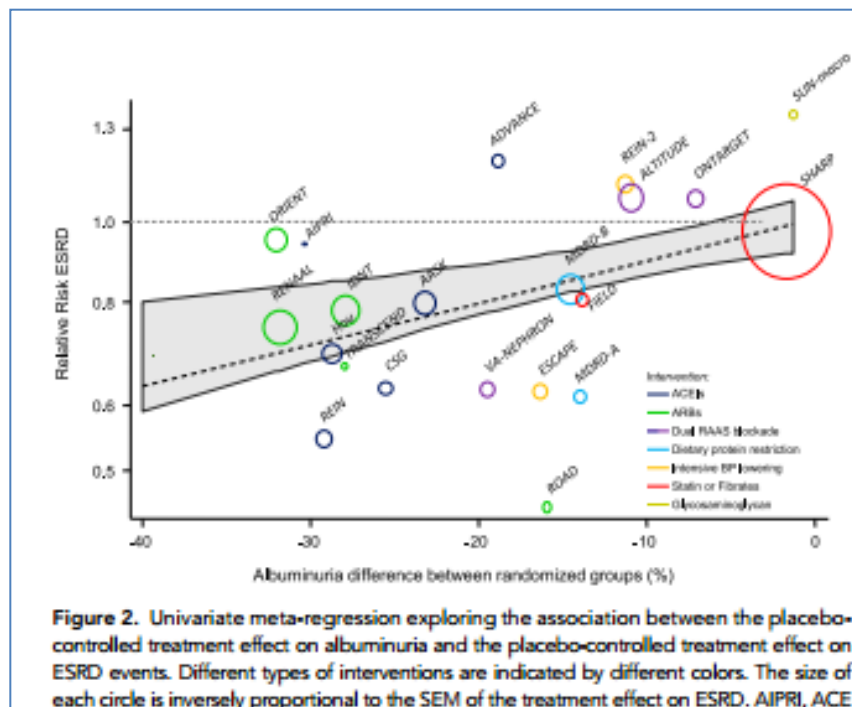
DOENÇA RENAL

PROTEINÚRIA

BIÓPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES



- Em cada estudo, quanto maior a diferença albuminúria entre os grupos estudados, maior o efeito protetor eventos IRCT
- 30% redução albuminúria traduziu-se em 23% redução risco IRCT

Grande variedade modalidade intervenção

Tratamento Albuminúria e Renoproteção

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

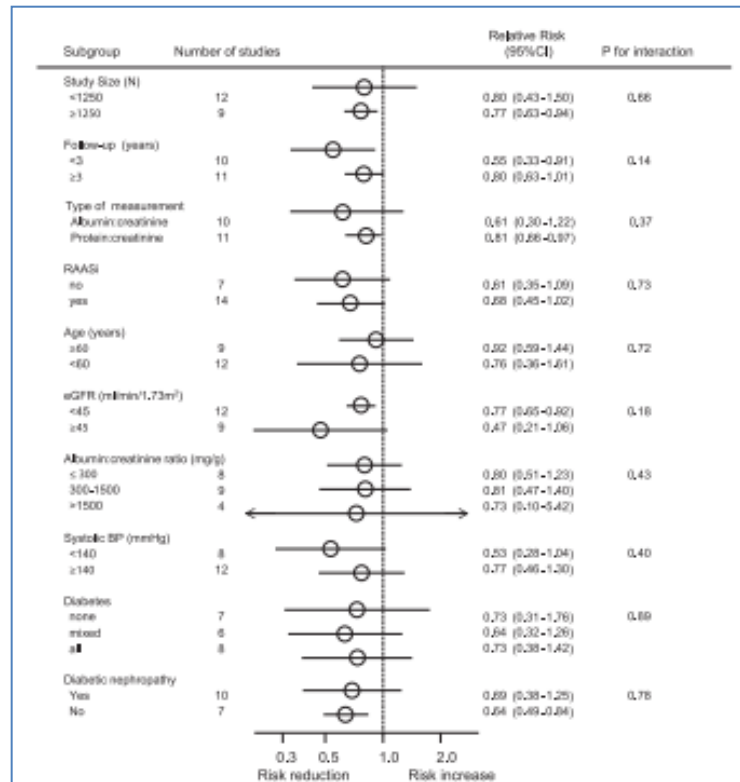


Figure 3. Subgroup analysis for the effect of various interventions on albuminuria and ESRD events. Circles represent estimates of treatment effect on ESRD per 30% reduction in albuminuria. The horizontal line represents the 95% CI. The P interaction tested the consistency of the association in subgroups. RAASi, RAAS inhibitor.

- A associação entre redução albuminúria e redução de risco IRCT manteve-se nas várias análises destes subgrupos
- Não havendo diferença estatisticamente significativa nesta associação em relação a:
 - Tempo de seguimento
 - Tamanho da amostra
 - Albuminúria inicial
 - TFG
 - PAS
 - Nefropatia diabética vs não diabética

Discussão e Conclusões

INTRODUÇÃO

DOENÇA RENAL

PROTEINURIA

BIOPSIA RENAL

TRATAMENTO

CONCLUSÕES

- A proteinúria não nefrótica é uma causa frequente de referência à Consulta de Pediatria e de Nefrologia Pediátrica
- Importante a avaliação da persistência e outras possíveis situações relacionadas
- Constitui marcador de doença renal ativa e de progressão de doença renal
- Vários estudos e meta-análise demonstraram que a redução da proteinúria (e controlo da pressão arterial) se associou a redução de risco de evolução para IRCT
- E nos doentes com proteinúria insipiente? Com microalbuminúria transitória, sem fator desencadeante aparente? DRC estadio 1?



SÃO JOÃO

