

TODA PROTEINÚRIA É NEFRÓTICA?

COMO DIAGNOSTICAR E TRATAR ADEQUADAMENTE



Luciana de Santis Feltran
Hospital Samaritano de São Paulo
Hospital do Rim e Hipertensão

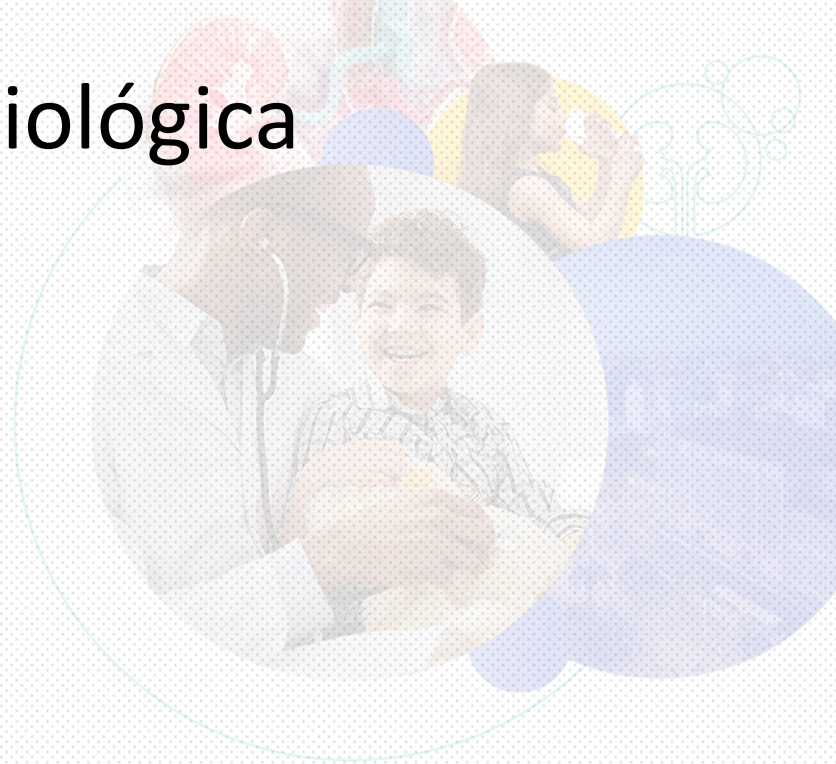
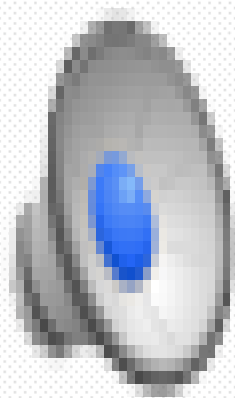
www.conepmt.com.br

glfeltran@uol.com.br



IPNA TEACHING
COURSE

Proteinúria fisiológica



Prof. Piero Stratta

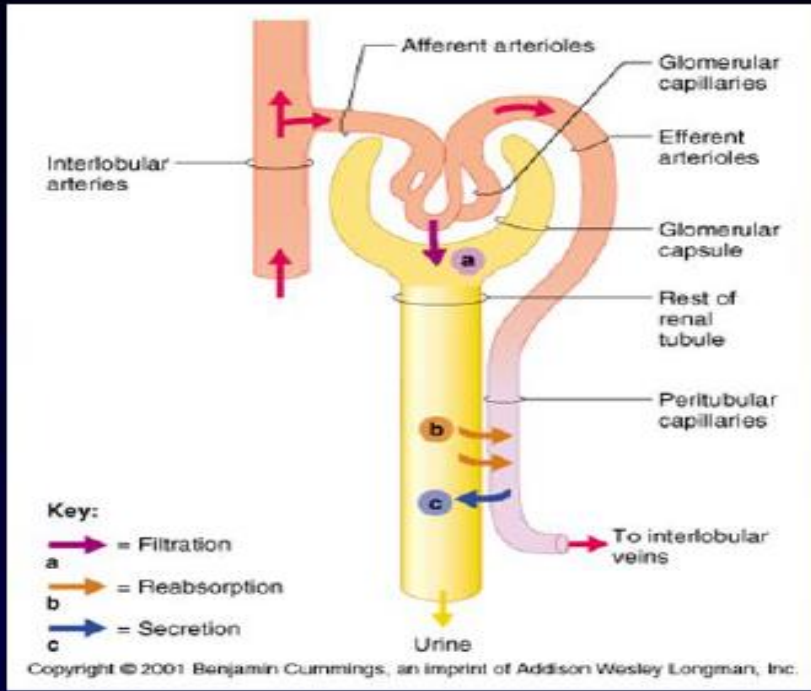
Youtube.com

www.conepmt.com.br



IPNA TEACHING COURSE
INSTITUTO PORTUGUÊS DE NEFROLOGIA E TRANSPLANTE

Como a proteína chega na urina?



Urina muito pouca proteína

Filtração Glomerular

Proteínas do plasma
(albumina)

Reabsorção Tubular

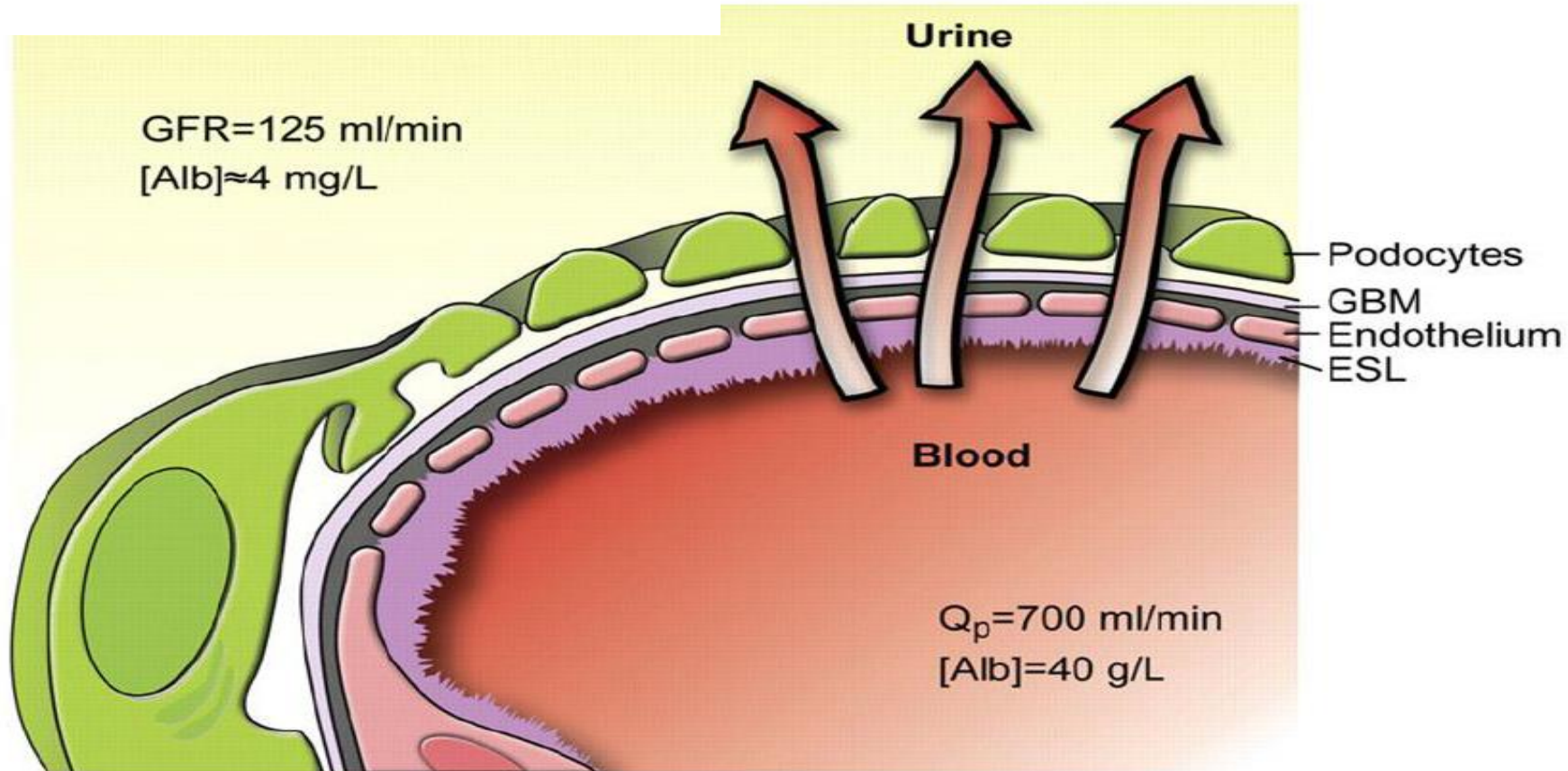
Proteínas de baixo peso molecular:

- Beta2 microglobulina
- Alfa2 macroglobulina
- Lisozima

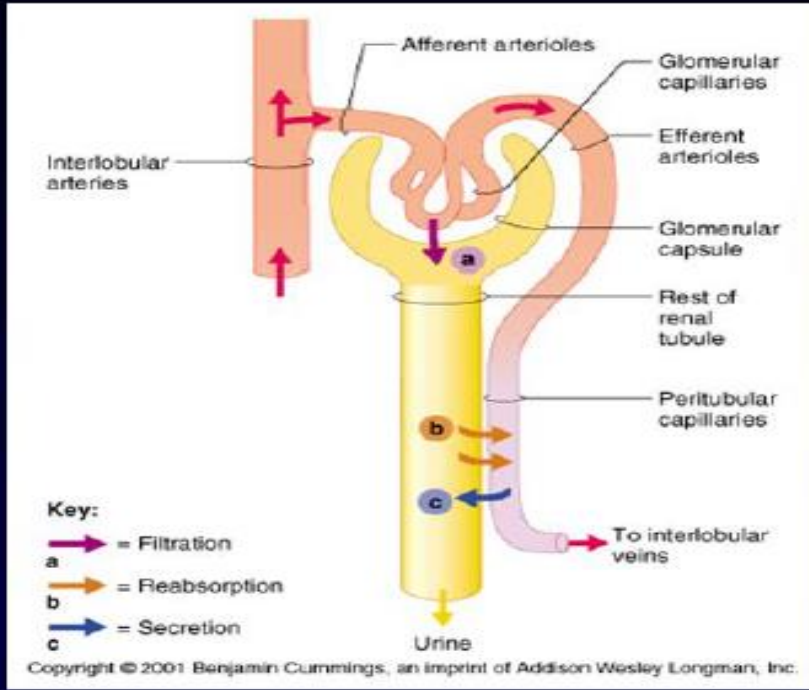
Secreção Tubular

-uromodulina, prot Tamm Horsfall

Barreira de filtração glomerular



Origem da proteinúria



↑ Proteína urina

Proteinúria Glomerular

- Aumento na filtração de macro proteínas (lesão anatômica ou funcional da BFG -Glomerulopatias/associação DRC

Proteinúria Tubular

- Alteração na reabsorção/excreção tubular de prot LMW ex: $\beta 2$ microglob, RBP -NTA/ NTI / Cistinose /DRPAR

Proteinúria por overflow

- Aumento na excreção de prot LMW que ultrapassa a capacidade de reabsorção tub -rara em crianças / Mieloma múltiplo

Proteinúria

Prevalência

(em crianças e adolescentes)

5-15% (1 amostra)  0,1% (4 amostras)

JPediatr 1982;101:661-8

Diagnóstico

- Métodos semi-quantitativos (screening)
 - Dipstick
 - Teste com ácido sulfossalicílico (SSA)
- Métodos quantitativos
 - Proteinúria de 24 horas
 - Proteína/creatinina em amostra de urina isolada



www.conepmt.com.br

Métodos semi-quantitativos (screening)

- Dipstick

-detecta albumina (sensibilidade 99%)



negative	0 mg/dL
trace	15-30 mg/dL
1+	30-100 mg/dL
2+	100-300 mg/dL
3+	300-1000 mg/dL
4+	>1000 mg/dL

*Falso positivo: urina muito concentrada ou alcalina
uso de radio-contrastes, pyridium, antissépticos

www.conepmt.com.br

Métodos semi-quantitativos (screening)

- Teste com ácido sulfossalicílico (SSA)

-detecta todo tipo de proteína



3% - 2,5ml urina em 7,5ml SSA

20% - 3 gotas em 5ml de urina



- falsos positivos – urina muito concentrada ou alcalina, pyridium, contraste, antissépticos
- falsos negativos – urina muito diluída

Teste suplementar – geralmente qdo se suspeita de outras proteínas dispendic

Métodos quantitativos

Detectam todos os tipos de proteínas

➤ **P/C = Proteína/creatinina** (amostra de urina isolada)

NI < 0,2 mg/mg

Pediatric Nephrology 7th ed. 2016:613-636

Valores normais por idade:

0-6m < 0,7

6-12m < 0,55

1-2a < 0,4

2-3a < 0,3

3-5a < 0,2

>5a < 0,15

Ideal:

Coletar primeira urina da manhã, antes de atividades
(excluir os efeitos posturais)

Factível e confiável



Atenção: Falseada se:

- pouca creat excretada
- muita creat urina (concentrada)

(NI creat urina 500-800mg/m²/dia)

Métodos quantitativos

Detectam todos os tipos de proteínas

➤ Proteinúria de 24 horas

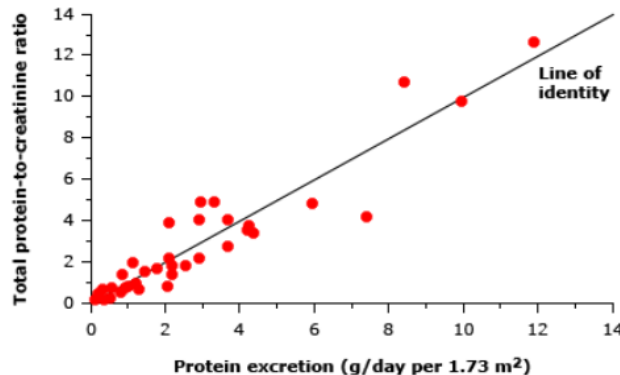
NI <100 mg/m²/dia (150) ou <4mg/m²/h
crianças <6m NI <300mg/m²/dia (240)

Pediatrics 2000;105:1242-9

Pouco prático
Colhida de forma errada
criança continente



Protein-creatinine ratio to estimate protein excretion



Data from: Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. N Engl J Med 1983; 309:1543.

Estimar:

$pt(g/m^2/dia) = p/c \times 0,63$

m.br



IPNA TEACHING COURSE

- Proteinúria isolada

Importância

- Achado laboratorial comum
- Não é sempre patogênica



- Marcador de doença renal ou sistêmica
- Fator independente na progressão DRC

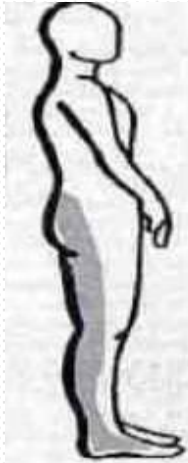
Kidney Int1998;53:1209-1216
Lancet 1997;349:1117-1123
N Engl J Med 2009;361:1639-1650

Classificação da proteinúria

- **Transitória** – temporária (1 ou 2 testes+)

contexto: febre, exercício, stress, convulsão, desidratação, exposição a frio

- **Ortostática** –



↑ excreção proteínas
(<1g em pé)



Normal excreção proteínas
(< 50mg após 8h posição supina)

-Em indivíduos saudáveis, sem dça renal (**Benigna**)

-Causa mais comum proteinúria em crianças

-mais comum em adolescentes, masc (2-5% adolesc)

-fisiopatologia pouco conhecida – sugerem compressão v. renal E
(nutcracker, ppalmente BMI baixo)

N Engl J Med 1981;305:618-621

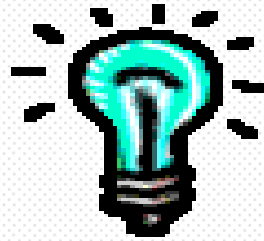
Clin Pediatr 1986;25:165

- **Persistente** – pode estar associada a dças renais

www.conepmt.com.br

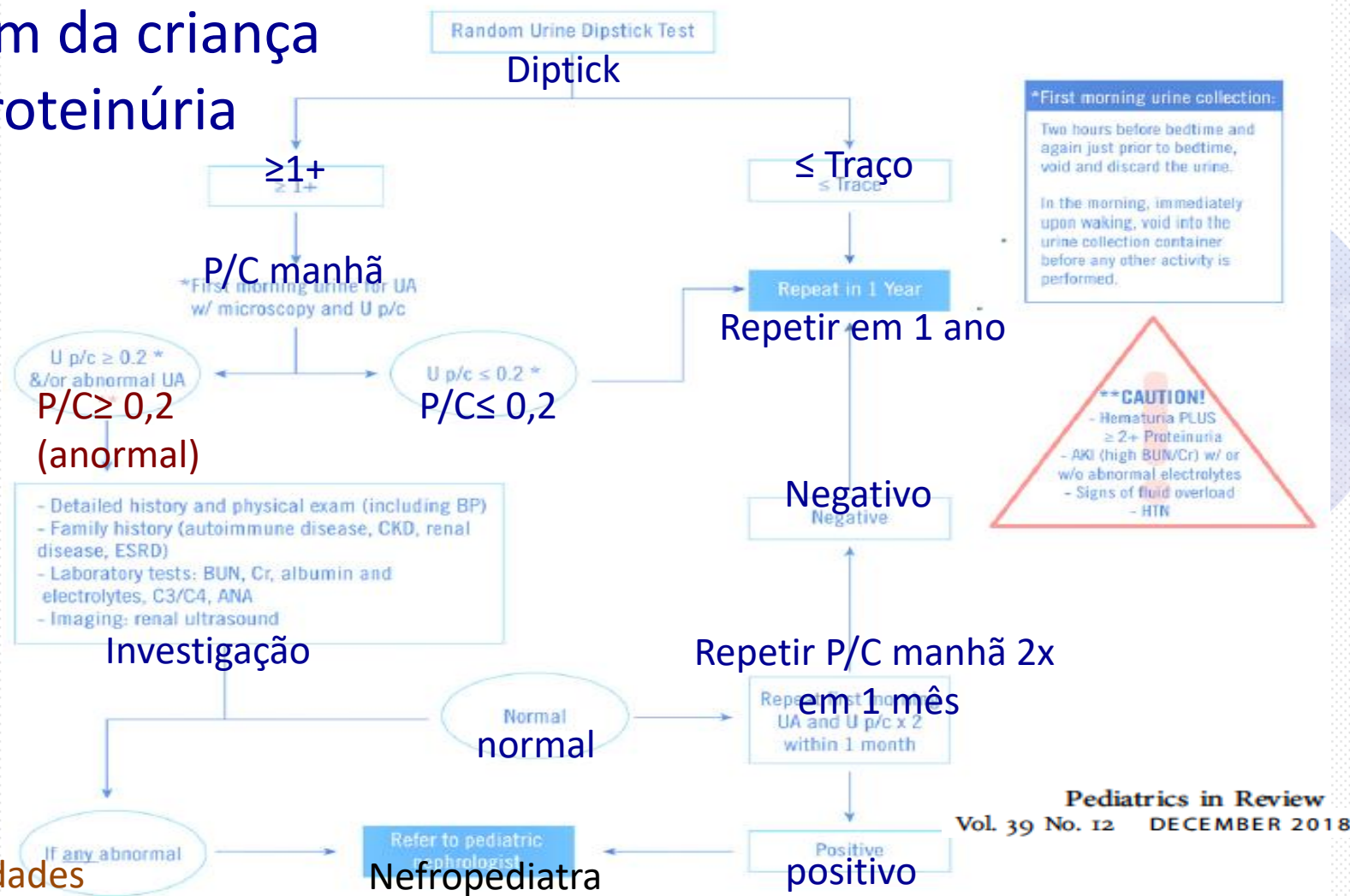
Proteinúria persistente

- Pode ser o primeiro sinal de lesão glomerular ou perda de função renal

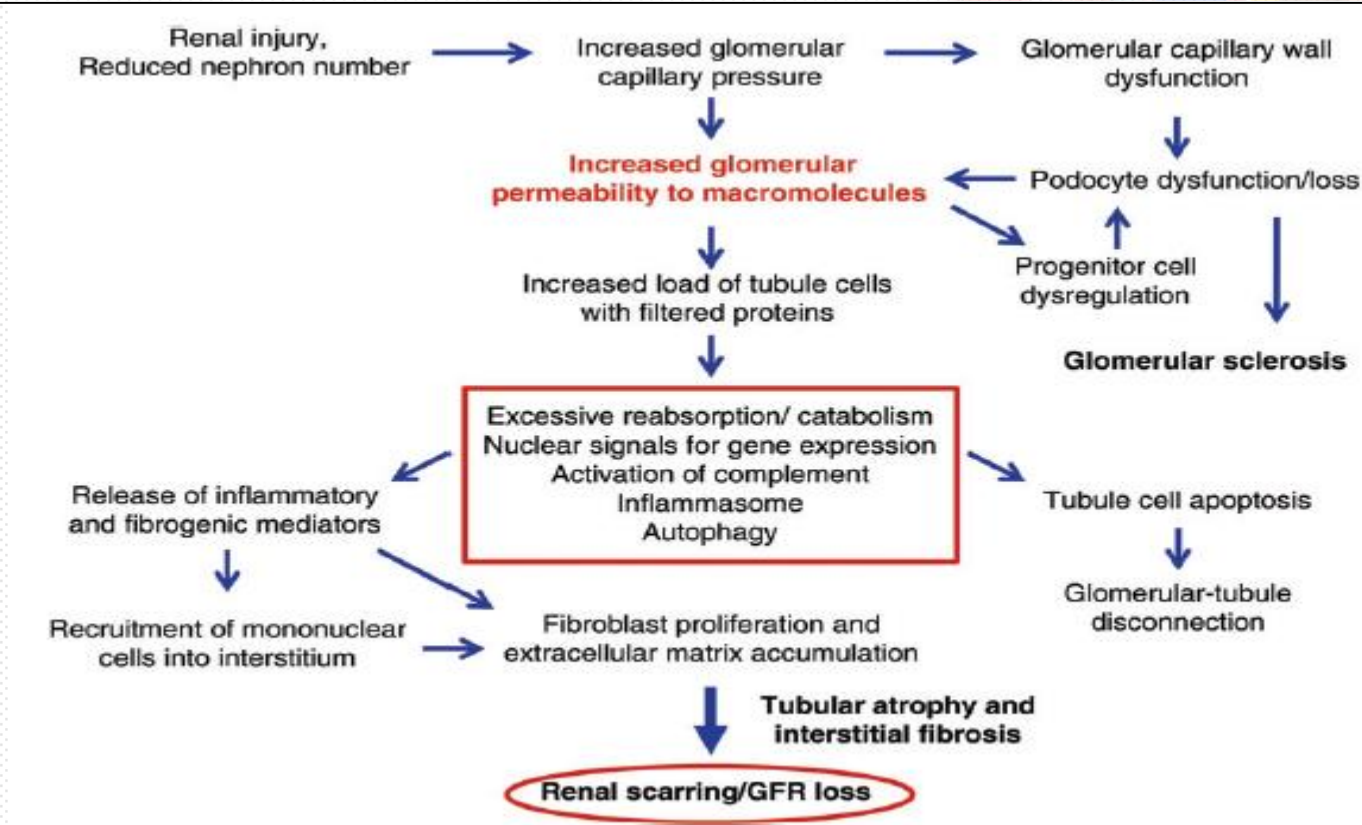


avaliação de função renal
e
Investigação diagnóstica

Abordagem da criança com proteinúria



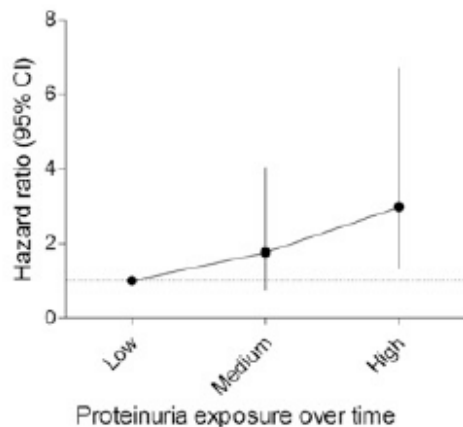
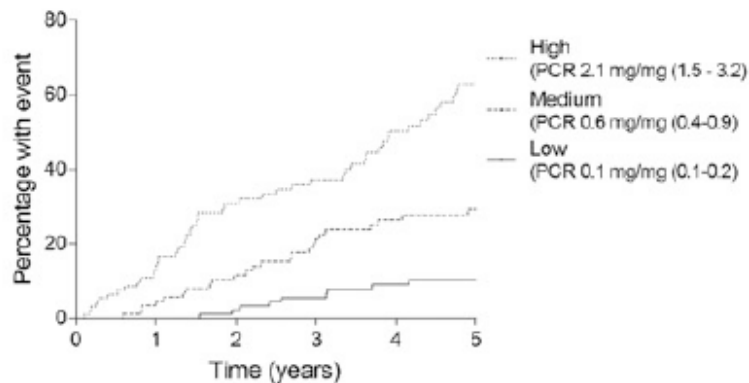
Consequências da proteinúria → perda de função renal



Schematic representation of events underlying progressive glomerular and tubulointerstitial injury of proteinuric nephropathies.

C

Proteinuria exposure over time



Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD

Sophie M. van den Belt,¹ Hiddo J.L. Heerspink,¹ Valentina Gracchi,² Dick de Zeeuw,¹ Elke Wühl,³ Franz Schaefer,³ and on behalf of the ESCAPE Trial Group

¹Departments of Clinical Pharmacy and Pharmacology and ²Pediatric Nephrology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; and ³Department of Pediatric Nephrology, University Clinic Heidelberg, Heidelberg, Germany

Proteinúria Fator de risco na progressão DRC

385 crianças DRC
Ramipril 6mg/m²/dia
Seguimento 5 anos
End-point: dobrar creat
ou DRCT

Como tratar adequadamente proteinúria?

➤ Tratamento medicamentoso:

- Inibidores ECA (iECA)
- Bloqueadores receptor Angiotensina (BRA)

➤ Tratamentos não específicos:

- dieta - normoproteica (evitar dieta hiperproteica)

Lancet 1997;349:1117-1123

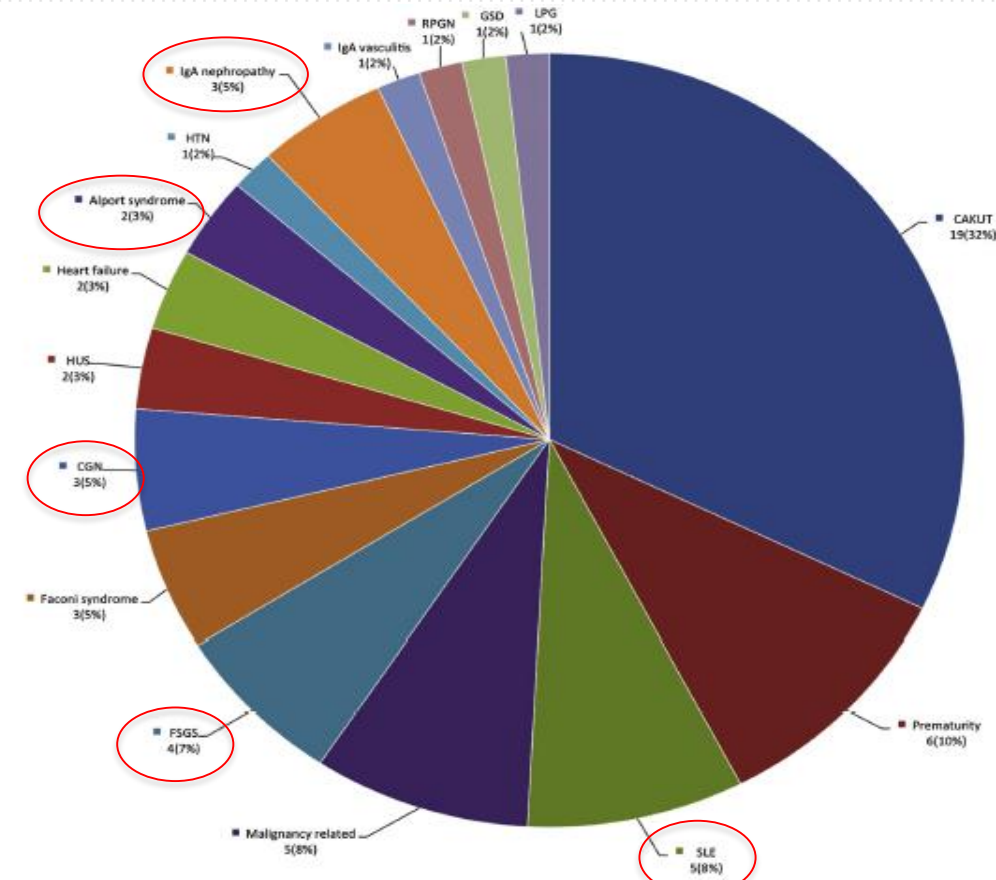


Figure 3 The diagnosis of chronic renal insufficiency in the children with persistent proteinuria, n = 59.

A large retrospective review of persistent proteinuria in children

Chingying Chang-Chien ^{a,c}, Gwo-Tsann Chuang ^{a,c}, I-Jung Tsai ^a, Bor-Luen Chiang ^b, Yao-Hsu Yang ^{a,b}

^a Department of Pediatrics, National Taiwan University Children's Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1 Chang-Sun South Rd., Taipei, 10011, Taiwan

^b Department of Medical Research, National Taiwan University Hospital, Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1 Chang-Sun South Rd., Taipei, 10011, Taiwan

Received 14 April 2017; received in revised form 11 August 2017; accepted 5 September 2017

37.645 crianças <18anos
2011-2016 Hospital Taiwan

6507 (17.2%) proteinuria 1 exame
855 (2.3%) proteinúria persistente
410 (1%) moderada/
142 (0.4%) **proteinúria severa persistente**
Idade mediana 10.2anos

m.br



IPNA TEACHING COURSE
Pediatric Nephrology

Proteinúria Nefrótica

40 mg/m²/hora ou >1000mg/m²/dia

P/C urina > 2, Jpediatr 1981;98:561-4

dipstick ≥ +3,

≥ 50 mg/kg/dia

>3g/1.73m²/d

40 mg/m²/hora

P/C ≥ 200mg/mmol ou ≥ 300mg/dl



www.conepmt.com.br



Síndrome Nefrótica

Edema



Hipoalbuminemia

$< 2,5 \text{ g/dL}$



Proteinúria



40 mg/m²/hora,
P/C urina > 2 ,
dipstick $\geq +3$
 $> 1000 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$
 $> 3 \text{ g}/1.73 \text{ m}^2/\text{d}$
 $\geq 50 \text{ mg/kg/dia}$,

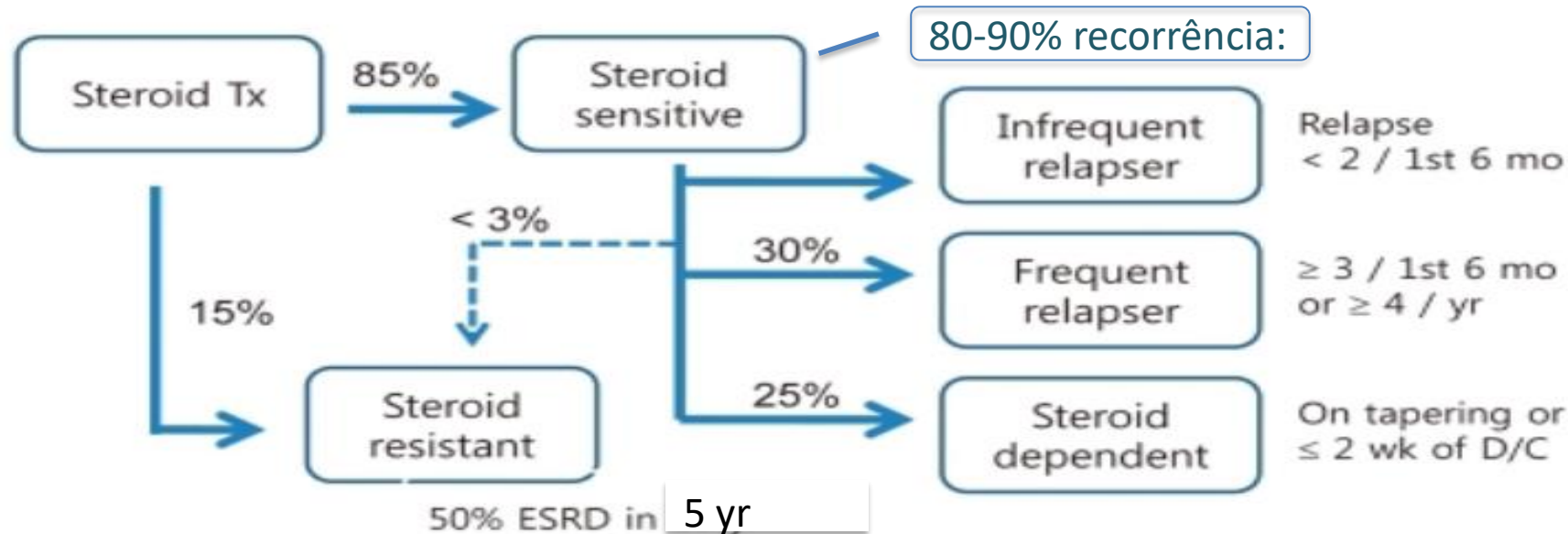
www.conepmt.com.br

Hiperlipidemia

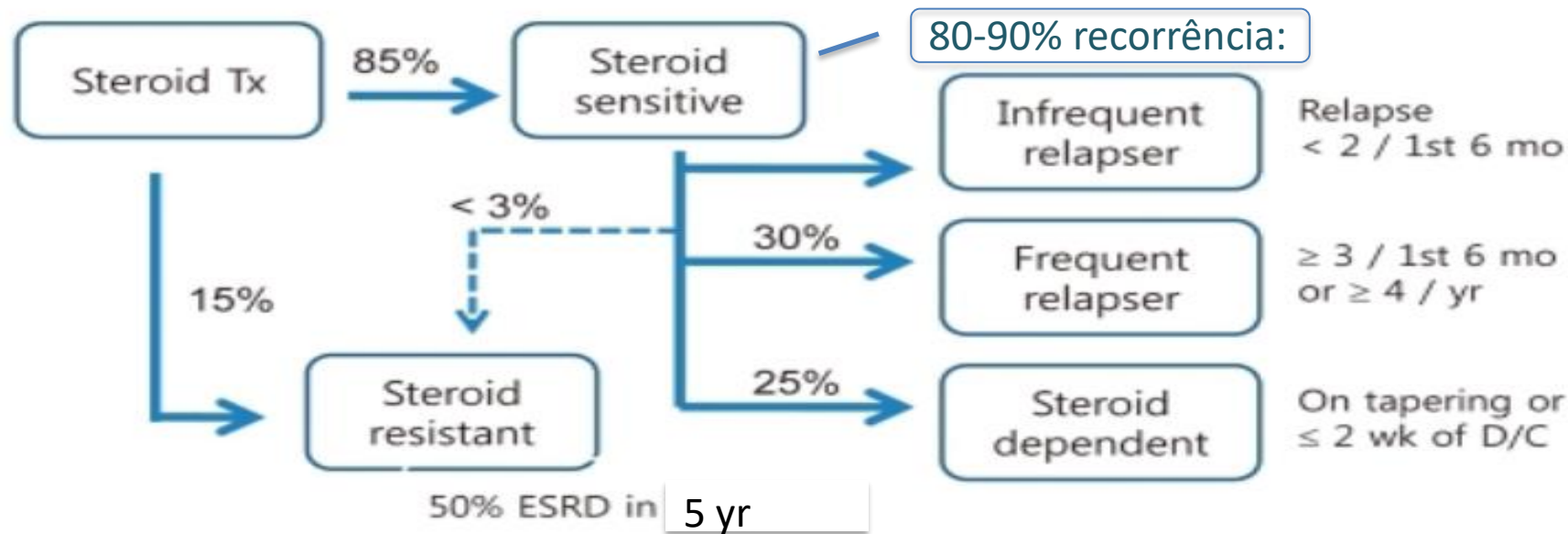
colesterol $\uparrow$

triglicérides $\uparrow$

Evolução esperada:



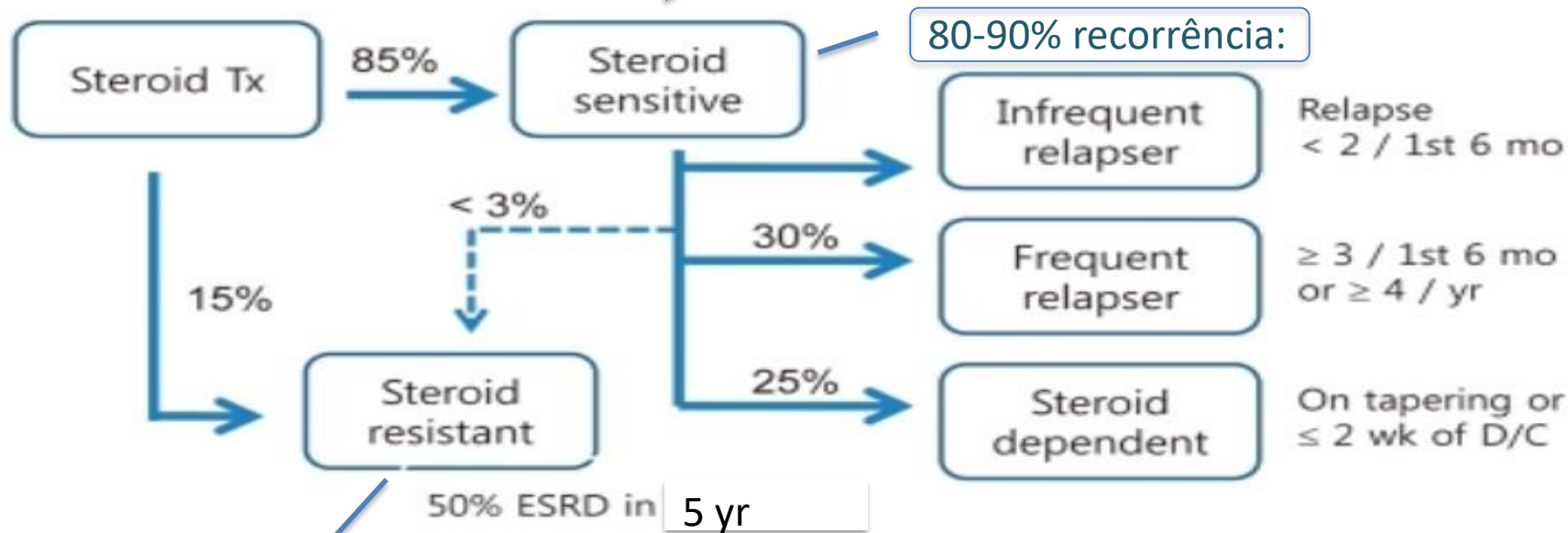
Evolução esperada:



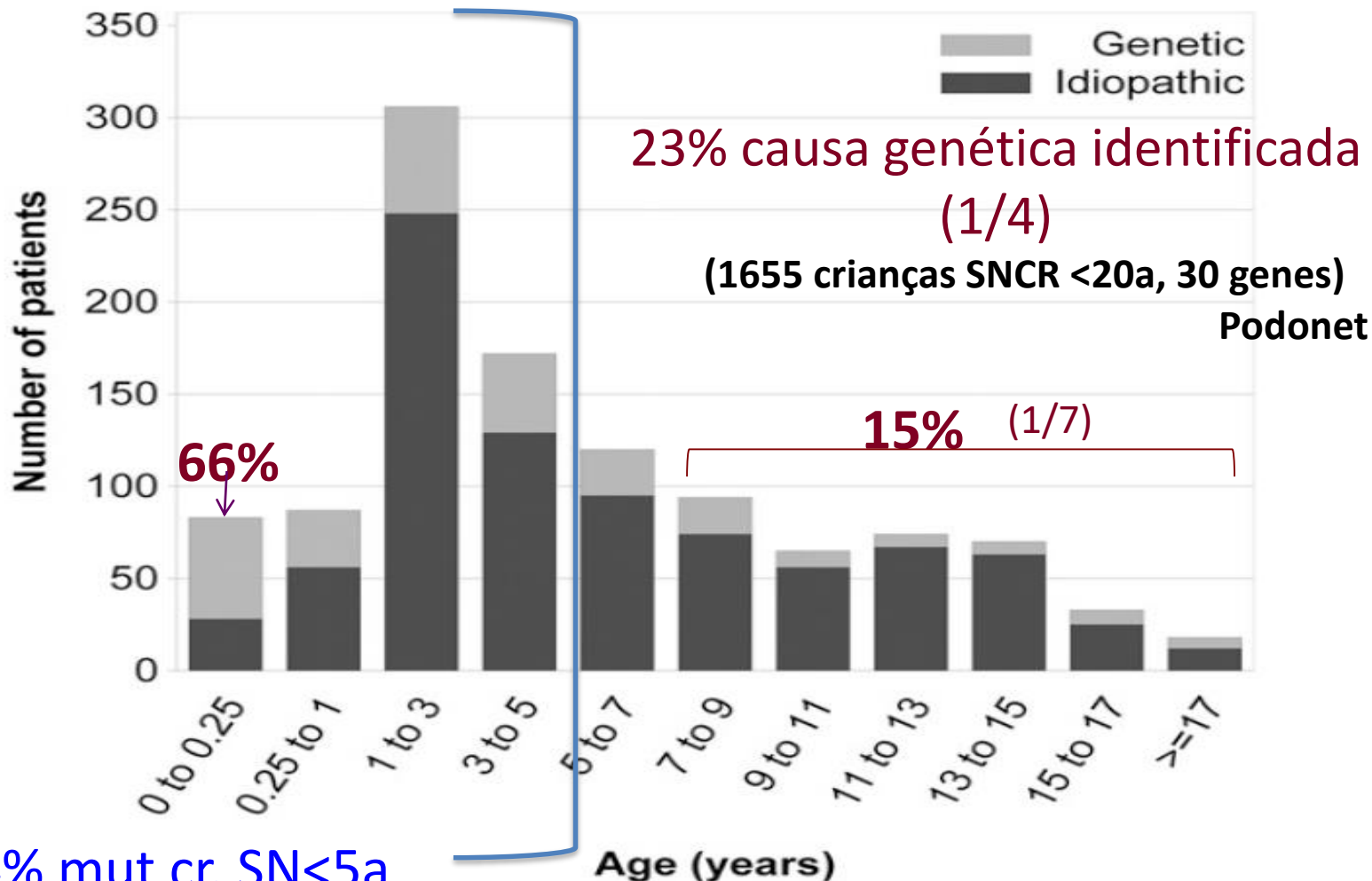
Recidiva pós transplante renal - ± 30-50%

Evolução esperada:

Bx: Lesão mínima

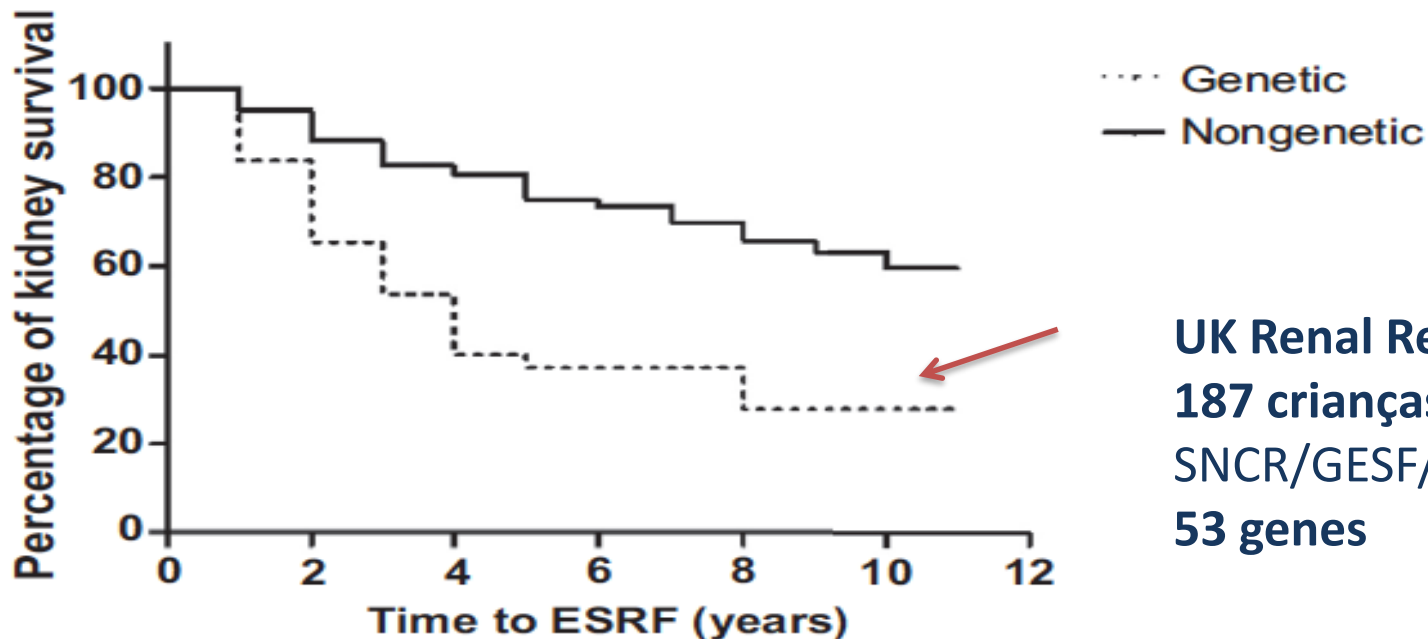


Bx: não lesão mínima
> GESF



64% mut cr. SN<5a

Sobrevida renal em crianças SNCR de causa monogenética e com pesquisa genética negativa



UK Renal Registry
187 crianças <19a
SNCR/GESF/nefrites assoc
53 genes

Figure 1 | Kaplan-Meier plot showing percentage of kidney survival in the genetic and genetic mutation negative group of patients. Demonstrating faster rate of progression to end-stage renal failure (ESRF) in genetic versus nongenetic cases. Log-rank (Mantel-Cox) test ($P < 0.0001$).



NA
TEACHING
COURSE

Córtico-sensível

Recidivante frequente

Córtico dependente

Córtico resistente

Como tratar adequadamente criança SN Iniciar tratamento



-Hereditária?
-Sindrômica?

www.conepmt.com.br



Congresso de Hematologia
Pediátrica de João Grosse
*Da embriogênese
ao transplante*



IPNA TEACHING
COURSE

Tratamento específico:

KDIGO Glomerulonephritis Workgroup, 2012:

“3.1: Treatment of the initial episode of SSNS”

3.1.1: We recommend that corticosteroid therapy (prednisone or prednisolone)¹ be given for at least 12 weeks. (1B)  (We recommend)

3.1.1.1: We recommend that oral prednisone be administered as a single daily dose (1B) starting at 60 mg/m²/day or 2 mg/kg/day to a maximum 60 mg/day. (1D)

3.1.1.2: We recommend that daily oral prednisone be given for 4–6 weeks (1C) followed by alternate-day medication as a single daily dose starting at 40 mg/m² or 1.5 mg/kg (maximum 40 mg on alternate days) (1D) and continued for 2–5 months with tapering of the dose. (1B)” (163).

11. Ameil GC (1971) The nephrotic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 18:547–559

12. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (1988) Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1:380–383

Síndrome Nefrótica Primeiro episódio

Prednisona
60mg/m²/dia
(máx 60mg)
4-6 sem



40mg/m² DA



redução contínua da dose
por 2-5 meses

m.br

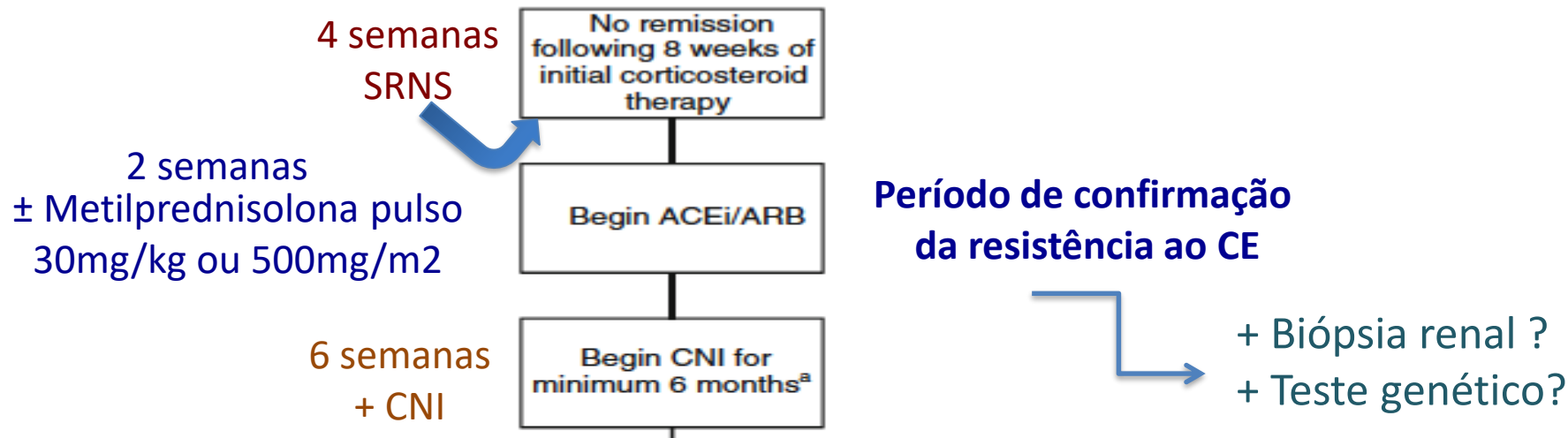


TEACHING
COURSE

Pediatr Nephrol (2013) 28:415–426

Tratamento específico:

Síndrome Nefrótica Córtico Resistente



IPNA Clinical Practice Recommendations on
diagnosis and management of
SRNS in children (2019)

Síndrome Nefrótica Córtico sensível recidivante frequente ou Córtico dependente

Alternativas de tratamento

Table 5 Advantages and disadvantages of corticosteroid-sparing agents as first agent for use in frequently relapsing and steroid-dependent steroid-sensitive nephrotic syndrome

Agent	Advantages	Disadvantages
Cyclophosphamide	Prolonged remission off therapy Inexpensive	Less effective in SD SSNS Monitoring of blood count during therapy Potential serious short- and long-term adverse effects Only one course should be given
Chlorambucil	Prolonged remission off therapy Inexpensive	Less effective in SD SSNS Monitoring of blood count during therapy Potential serious adverse effects Only one course should be given Not approved for SSNS in some countries
Levamisole	Few adverse effects Generally inexpensive	Continued treatment required to maintain remission Limited availability Not approved for SSNS in some countries
Cyclosporine	Prolonged remissions in some children with SD SSNS	Continued treatment often required to maintain remission Expensive Nephrotoxic Cosmetic side-effects
Tacrolimus	Prolonged remissions in some children with SD SSNS	Continued treatment often required to maintain remission Expensive Nephrotoxic Risk of diabetes mellitus Not approved for SSNS in some countries
Mycophenolate mofetil	Prolonged remissions in some children with FR and SD SSNS Few adverse effects	Continued treatment often required to maintain remission Probably less effective than CNIs Expensive Not approved for SSNS in some countries

FR frequently relapsing; SD steroid-dependent; SSNS steroid-sensitive nephrotic syndrome; CNI calcineurin inhibitors

Reproduced with permission from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Workgroup. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis [8]



www.rebrasni.site.unifesp

www.conepmt.com.br



IPNA TEACHING
COURSE



www.conepmt.com.br
OBRIGADA!



IPNA TEACHING
COURSE