

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

É-lhe fornecida pela Sociedade
Portuguesa de Nefrologia Pediátrica
no contexto do Curso de Nefrologia
Pediátrica, para seu uso pessoal, tal
como submetido pelo autor

CURSO DE NEFROLOGIA PEDIÁTRICA

A CRIANÇA COM DOENÇA NEFRO-UROLÓGICA

Sociedade Portuguesa de Nefrologia Pediátrica

26 e 27 2017
JANEIRO LISBOA




PROTEINÚRIA

Carolina Cordinhã

Unidade de Nefrologia
Hospital Pediátrico - CHUC EPE





O autor declara ausência de potenciais conflitos de interesses
(de acordo com o ponto 24. do documento UEMS 2012/30
“Accreditation of Live Educational Events by the EACCME”)

Objetivos



Achado benigno e/ou transitório

Marcador precoce de doença crónica

Agravamento da função renal em patologia já conhecida

Sinal de alarme para patologia sistémica

**Definir
proteinúria**

**Proteinúria
benigna/
patológica**

**Orientação da
criança com
proteinúria**

Introdução



- ❑ Achado transitório
 - Sumária de urina de rotina: 10-15%
 - Decresce para 0,1% em exames subsequentes
 - Adolescentes, sexo masculino (mais frequente)

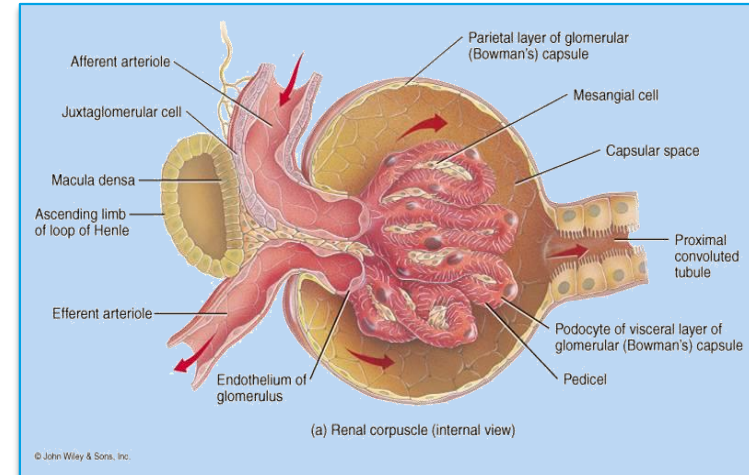
- ❑ Persistente
 - Contribui para a progressão da doença renal crónica
 - Factor de risco para doença cardiovascular

Fisiopatologia



Fatores reguladores do movimento de proteínas no glomérulo:

1. Taxa de fluxo plasmático
2. Forças hidrostáticas e osmóticas
3. Proteínas
 - Dimensão e peso molecular
 - Configuração
 - Carga elétrica
4. Propriedades da membrana glomerular

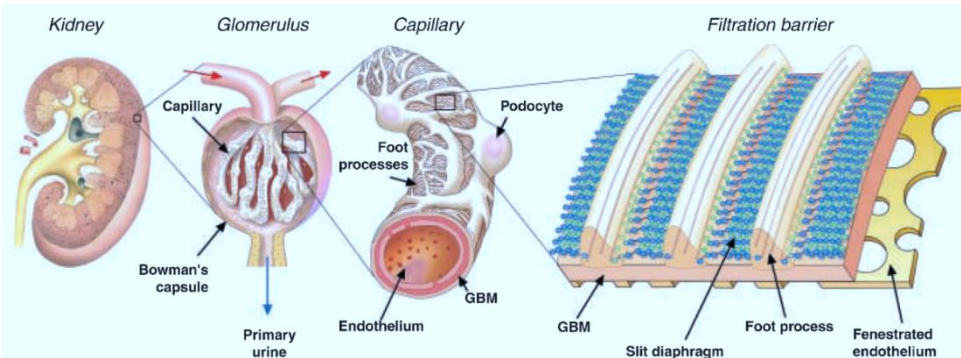
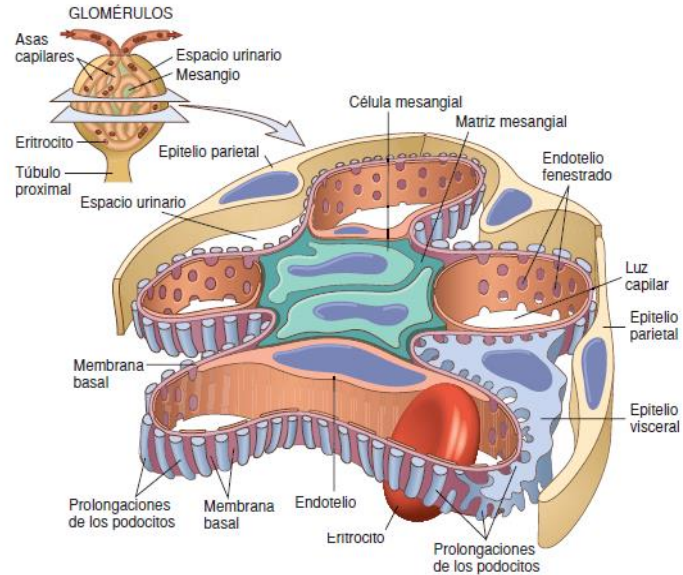


Fisiopatologia



Barreira de filtração glomerular:

1. Endotélio fenestrado
2. Membrana basal glomerular (MBG)
3. Células epiteliais glomerulares viscerais (podócitos)

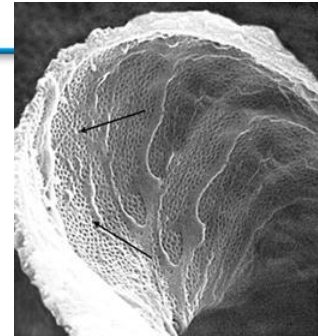
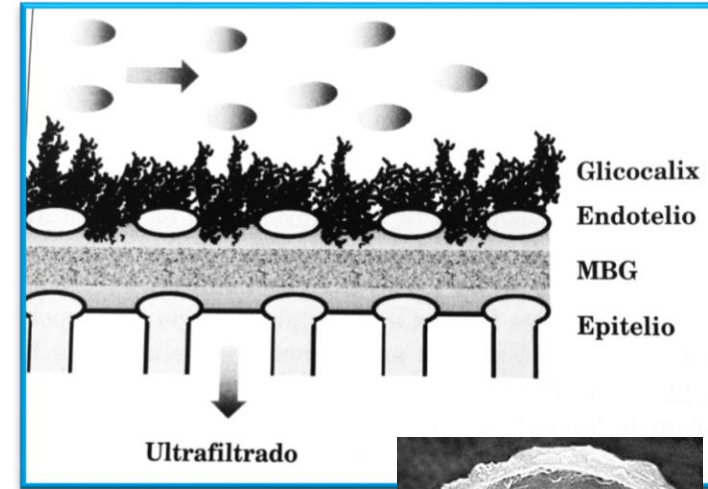


Fisiopatologia



1. Endotélio fenestrado

- ❑ Células que recobrem os capilares glomerulares
- ❑ Têm múltiplos poros com 70-100 nm de diâmetro
- ❑ Presença do glicocálix na superfície
 - Carga negativa
 - Sialoglicoproteínas aniônicas – podocalixina

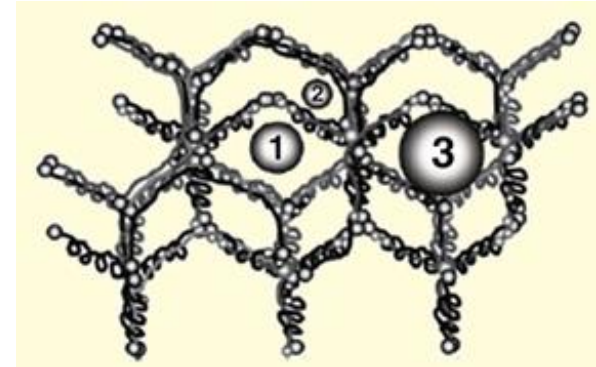


Fisiopatologia



2. Membrana basal glomerular (MBG)

- Espessura de 300 a 350 nm
 - Lamina rara interna e externa
 - Lamina densa (central)
- Rede tridimensional
 - Constituída por colagénio tipo IV, laminina, enactina, nidogénio, proteoglicanos (perlecano, agrina)
 - Poros de 4-6 nm de diâmetro
 - Barreira elétrica (radicais negativos dos proteoglicanos)

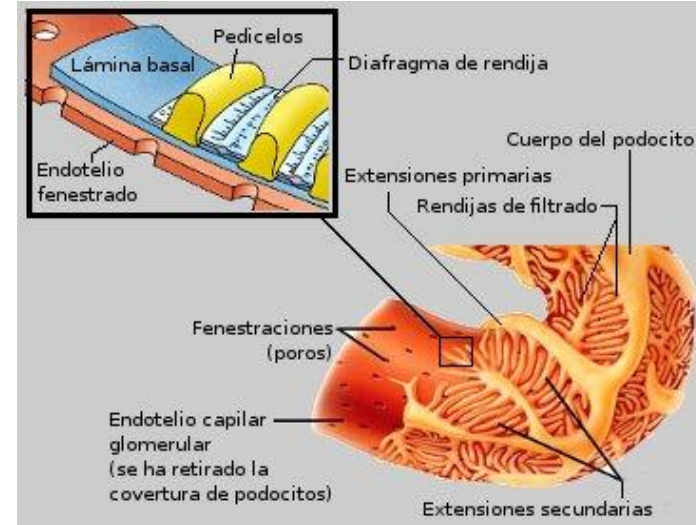


Fisiopatologia



3. Células epiteliais glomerulares viscerais (podócitos)

- ❑ Corpo – apoiado na capsula de Bowman
- ❑ Projeções primárias e secundárias ou pedicelos
 - Submersos na MBG
 - Fendas - espaços entre os pedicelos (diâmetro de 20-50 nm)
 - Diafragma é uma fina lâmina formada por proteínas como a nefrina, P-caderina, alfa beta catenina e que estabiliza as fendas entre os pedicelos



A urina normal contém proteínas?



Excreção normal:

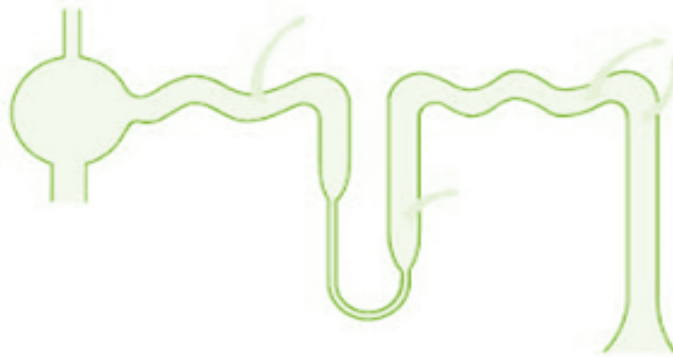
< 100 mg/m²/dia (< 4 mg/m²/h) ou total < 150 mg/1,73m²/dia

< 300 mg/m²/dia (recém-nascidos)

Cápsula de Bowman:

Proteínas de baixo peso molecular (+++)

- ✓ β 2 microglobulina,
 - ✓ Lisozima
 - ✓ Hormonas: PTH, vasopressina, insulina
- Albumina**



TCP: Reabsorção de 99.9% das proteínas de BPM (< 25000 Daltons) filtradas livremente

Que proteínas ??

50% - Secretadas pelo epitélio tubular

- ✓ Proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina)

50% - Proteínas plasmáticas

- ✓ 40% - Albumina
- ✓ 10% - Proteínas BPM (β 2 mg, aa)

A urina normal contém proteínas?



Alteração da permeabilidade da membrana glomerular

Que proteínas ??

Cápsula de Bowman:
Proteínas de baixo peso molecular (+++)

- ✓ B2 microglobulina,
- ✓ Lisozima
- ✓ Hormonas: PTH, vasopressina, insulina

Albumina



50% - Secretadas pelo epitélio tubular

- ✓ Proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina)

50% - Proteínas plasmáticas

- ✓ 40% - Albumina

Aumento da secreção de proteínas de Tamm Horsfall

Diminuição da capacidade de reabsorção tubular

Aumento da concentração sérica de proteínas de baixo peso molecular

Diagnóstico



- Semi-quantitativo
 1. Tiras reativas
- Quantitativo
 2. Relação proteína/creatinina em amostra de urina
 3. Doseamento de proteínas em colheita de urina de 12 ou 24 horas
- Qualitativo

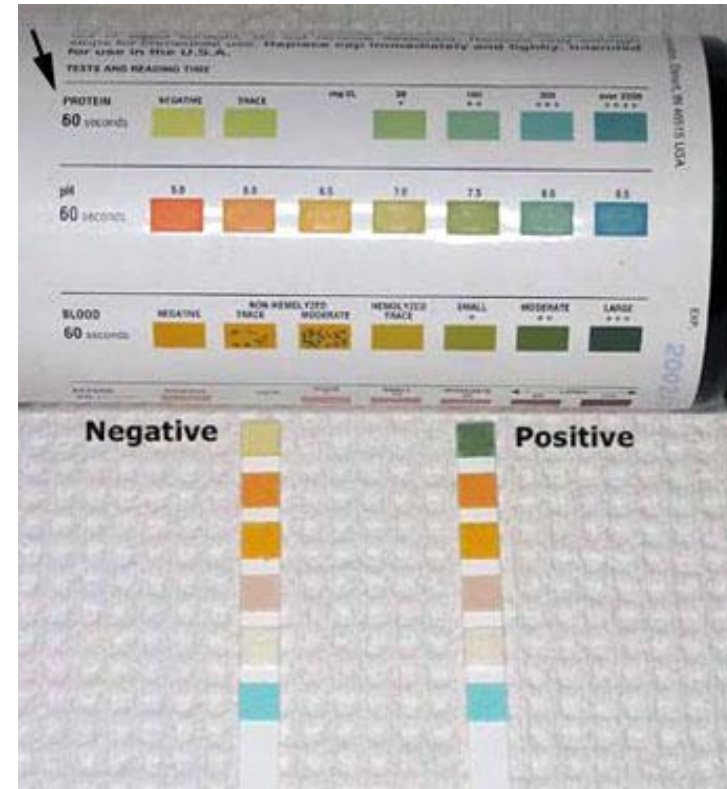
Diagnóstico



- Semi-quantitativo

Tiras reativas

- Detetam apenas albumina
- Reação colorimétrica entre a albumina e o azul de tetrabromofenol



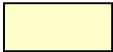







Diagnóstico

- Semi-quantitativo

Tiras reativas

- Concentração aproximada de albumina

	Negativo		} NORMAL
	Vestígios/Indícios	15 - 30 mg/dL	
	1 +	30 - 100 mg/dL	
	2 +	100 - 300 mg/dL	
	3 +	300 - 1000 mg/dL	
	4 +	> 1000 mg/dL	



Diagnóstico

□ Semi quantitativo

Tiras reativas – limitações:

Falsos positivos:

- Densidade urinária > 1025
- Urina alcalina (pH > 8)
- Hematúria macroscópica
- Piúria
- Bacteriúria
- Contrastes iodados (intervalo 24h)
- Fármacos: cefalosporinas, penicilinas
- Desinfecção com clorhexidina
- Exercício físico intenso (intervalo 2-3 dias)

Falsos negativos:

- Densidade urinária < 1010
- Urina ácida (pH < 4.5)
- Presença de proteínas de BPM, microalbuminúria



Diagnóstico

- Quantitativo: relação proteína/creatinina em amostra de urina
 - Primeira amostra da manhã
 - Boa correlação com a proteinúria de 24 horas
 - Falsos positivos
 - Concentração da creatinina urinária baixa
 - Crianças pequenas, tubulopatias, desnutrição severa
 - Falsos negativos
 - Concentração da creatinina urinária elevada
 - Redução da taxa de filtração glomerular com aumento da secreção de creatinina



Diagnóstico

- Quantitativo: relação proteína/creatinina em amostra de urina

- Normal

< 0.2 mg/mg
< 20 mg/mmol

Idade > 2 anos

< 0.5 mg/mg
< 50 mg/mmol

Dos 6 meses
aos 2 anos

- Significativa (não nefrótica)

0,2 - 2 mg/mg
20 - 200 mg/mmol

- Nefrótica

> 2 mg/mg
> 200 mg/mmol

Diagnóstico



- Quantitativo: doseamento de proteínas em colheita de urina de 24 horas
 - Permite dosear albumina, globulinas e proteínas de BPM
 - Problemas da colheita de urina
 - Incontinência de esfíncteres
 - Erros de colheita (tempo e volume)
 - Alternativa
 - Colheita de urina de 12 horas

Diagnóstico



- Quantitativo: doseamento de proteínas em colheita de urina de 24 horas

- Normal

$< 4 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$
 $< 100 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$ ou $< 150 \text{ mg}/24\text{h}$

- Significativa (não nefrótica)

$4 - 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$

- Nefrótica

$\geq 40 \text{ mg/m}^2/\text{hora}$
 $\geq 1000 \text{ mg/m}^2/24\text{h}$

Diagnóstico



□ Qualitativos

- Permite distinguir proteinúria glomerular e tubular
- Métodos utilizados: Electroforese, ELISA, RIA, imunodifusão radial
- Microalbuminúria
 - Manifestação precoce de lesão glomerular em situações de hiperfiltração (nefropatia de refluxo)
 - Normal

< 30 mg/1,73 m²/dia (< 20 µg/min)

< 30 mg/g creatinina

30 - 300 mg/1,73 m²/dia

20 - 200 µg/min

Diagnóstico



- Qualitativos
 - β 2-microglobulina
 - Específica de doença renal tubular
 - Normal

< 0.4 mg/1,73 m²/dia

< 40.7 mg/mmol creatinina

Classificação



- ❑ Transitória (intermitente)/ **Persistente**

- ❑ Assintomática / Sintomática

- ❑ Isolada / Associada a outros elementos



Proteinúria confirmada em ≥ 2 ocasiões, excluindo a proteinúria ortostática (repetir tira reativa em condições ideais $\geq 1+$)

Classificação



- De acordo com origem:
 1. Proteinúria glomerular
 2. Proteinúria tubular
 3. Proteinúria de *overflow*

Classificação



Proteinúria			
Intermitente		Persistente	
Glomerular		Tubular	
Não postural	Postural	Comum Seletiva vs Não seletiva Lesão anatómica ou funcional	Rara Lesão TCP/Doença tubulointersticial: perda de proteínas de BPM (++) β_2 mg +/- outros defeitos da função tubular: Glicosúria ATR com perda de bicarbonato e fosfatúria... Exº S. Fanconi
Benigna		Patológica	



Classificação

Proteinúria

Intermitente

Glomerular

Não postural

- Exercício físico
- Febre
- Infecções
- Convulsões
- Desidratação (hipovolémia)
- Stress
- Insuf. cardíaca
- Frio intenso

- ❑ Frequente em crianças e adolescentes
- ❑ Geralmente ligeira
- ❑ Induzida por diversos fatores
- ❑ Achado isolado sem significado patológico

Classificação



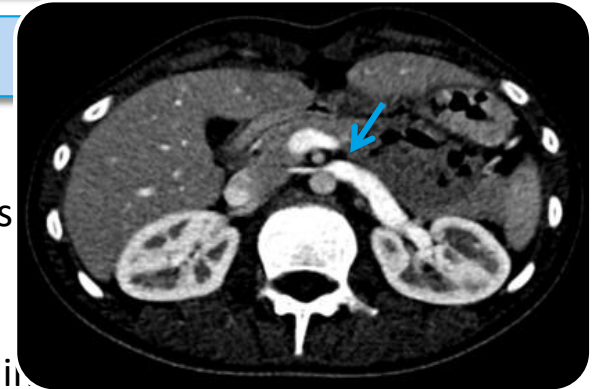
Proteinúria

Persistente

Glomerular

Postural ou ortostática

- ❑ Excreção aumentada de proteínas na posição de repouso
- ❑ Raramente excede 1 gr/1.73m²/dia
- ❑ Frequente em adolescentes do sexo masculino
- ❑ Etiologia desconhecida: variante do normal, resposta hemodinâmica exagerada à posição supina, anomalias glomerulares subtis, compressão da veia renal (*S. Nutcracker*)
- ❑ Evolução benigna (tendência para resolução espontânea; casos raros de evolução para GEFS em *follow-up* de 50 anos)
- ❑ Não necessita de tratamento



Classificação



Proteinúria

Persistente

Glomerular

Tubular

Glomerulopatias primárias

- SN idiopático (Dç lesões mínimas)
- GEFS
- SN congénito
- Nefropatia IgA
- Nefropatia membranosa
- GN membranoproliferativa
- Síndrome de Alport

Glomerulopatias secundárias

- GN aguda PI
- SHU, LES, PHS
- Diabetes mellitus, HTA
- Amiloidose
- Infeções: VHB,VHC,VIH
- Hiperfiltração (nefropatia cicatricial)

Primárias

- ATR
- Síndrome de Lowe
- Cistinose
- Doença Dent
- Síndrome de Fanconi
- Doença de Wilson
- Doenças mitocondriais
- Doença poliquística renal

Secundárias (adquiridas)

- Pielonefrite
- Nefrite tubulointersticial
- Iatrogenia - NTA (AINES, intoxicação por vit D)
- Secundária a uropatia obstrutiva

Classificação



Proteinúria

Persistente

Glomerular

Seletiva: albumina e proteínas de BPM

Não seletiva: proteínas de elevado PM

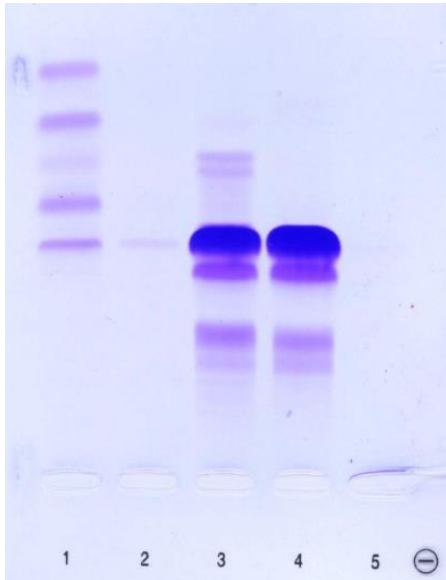
Tubular

Lesão do TCP

< 1 gr/1,73m²/dia

Predomínio de β 2-microglobulina

**Diagnóstico diferencial: Eletroforese
(proteinúria tubular migra na região alfa e beta)**





Classificação

Proteinúria

Overflow

- ❑ Frequente em adultos (mieloma múltiplo)
- ❑ Mais rara em idade pediátrica
 - ❑ Hemólise intravascular (hemoglobina)
 - ❑ Rabdomiólise (mioglobina)
 - ❑ Leucemias (lisozima)

Orientação



- ❑ Geralmente é um achado
- ❑ Colheita em condições não ideais
- ❑ Técnica semi-quantitativa / TIRA REATIVA
- ❑ Excluir causas de falsos positivos



Orientação



- Mesmo se ASSINTOMÁTICO:
 - Anamnese
 - Exame físico
 - Repetir tira reativa em condições ideais
 - Ratio proteínas/creatinina (1ª micção da manhã)

Orientação



- Anamnese - **História da doença atual**
 - Idade início? Gravidade da proteinúria?
 - Contexto de identificação? (infecção, exercício físico)
 - Cor da urina? Espuma? Coágulos?
 - Oligúria? Disúria? Polaquiúria? Enurese?
 - Dor abdominal /lombar?
 - Dores articulares, *rash* malar, febre, perda ponderal?
 - História de traumatismo?

Orientação



- Anamnese - **Antecedentes pessoais**
 - Neonatais: Hidronefrose, trombose renal, cardiopatia congénita
 - AP nefrourológicos: ITU, litíase, doença quística renal
 - Outras patologias: PHS, Nefropatia IgA
 - Hábitos medicamentosos (AINES?)

Orientação



- Anamnese - **Antecedentes familiares**
 - Consanguinidade
 - Hematúria
 - Surdez
 - HTA
 - Doença poliquística
 - DRC
 - Litíase

Orientação



- Exame objetivo:
 - Avaliar TA
 - Sinais associados a DRC: palidez, alteração do crescimento, osteodistrofia
 - Sinais associados a síndrome nefrótica: edemas, ascite, hidrocelelo
 - Sinais associados a síndrome nefrítico: edemas, oligúria, HTA, hematúria
 - Sinais associados a doença sistêmica: artrite, lesões cutâneas, púrpura
 - Massa e sopro abdominal
 - Anomalias oftalmológicas, pavilhões auriculares, audição

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



- ❑ Anamnese
- ❑ Exame físico
- ❑ Repete tira reativa da urina em amostra aleatória
- ❑ Quantifica-se proteinúria na 1ª micção da manhã – P/C (U)

Tira teste normal
P/C (U) normal



Proteinúria transitória



Repete proteinúria na 1ª
micção da manhã (1 ano)

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



- Anamnese
- Exame físico
- Repete tira reativa da urina em amostra aleatória
- Quantifica-se proteinúria na 1ª micção da manhã – P/C (U)

Tira teste: proteinúria $\geq 1+$
P/C (U) normal



Proteinúria ortostática



Repete proteinúria na 1ª
micção da manhã (1 ano)

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



- Anamnese
 - Exame físico
- } Positivos ou não
- Repete tira reativa da urina em amostra aleatória
 - Quantifica-se proteinúria na 1ª micção da manhã – P/C (U)

Tira teste: proteinúria $\geq 1+$
P/C (U) $\geq 0,2$ mg/mg creatinina



Proteinúria patológica



Investigar

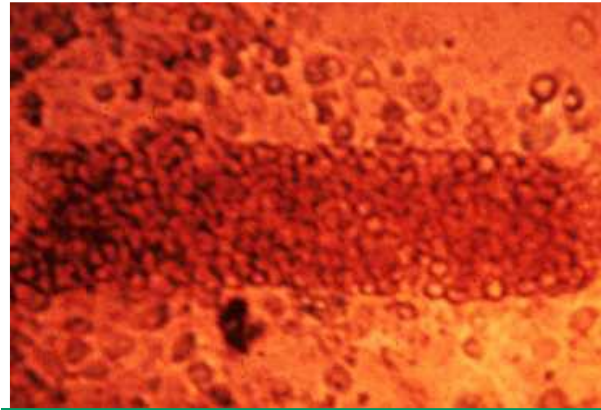
Orientação

Criança ou adolescente assintomático



1

Sedimento Urinário: eritrócitos dismórficos?, cilindros?...Piúria, bacteriúria?



De acordo com a anamnese e exame físico selecionar os ECD adequados

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



2

Avaliação laboratorial (1):

Hemograma, ureia, creatinina, ionograma completo, ficha lipídica, proteínas totais, albumina.

Avaliação laboratorial (2):

C3, C4, TASO, Anti-DNase B e TRE orofaringe. Imunoglobulinas.

Autoimunidade: ANA, ANCA, anti-dsDNA, anti-MBG, VS

Eletroforese das Prot na urina

Serologias VHB, VHC, HIV 1 e 2

Ecografia reno-vesical com Doppler

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



1

Sedimento Urinário

2

Avaliação laboratorial
Ecografia reno-vesical com Doppler

Normal



Repete 2x tira teste
(ocasiões diferentes)



Proteinúria
negativa



Proteinúria transitória

Repete proteinúria na 1ª
micção da manhã (1 ano)

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



1

Sedimento Urinário

2

Avaliação laboratorial
Ecografia reno-vesical com Doppler

Normal



Repete 2x tira teste
(ocasiões diferentes)



Proteinúria
persistente



Nefrologia Pediátrica

Orientação

Criança ou adolescente assintomático



1

Sedimento Urinário

2

Avaliação laboratorial
Ecografia reno-vesical com Doppler

ECD
alterados



Nefrologia Pediátrica



Bibliografia

- Boyer OG. Evaluation of proteinuria in children (disponível online). Consultado em www.UpToDate.com em janeiro de 2017
- Somers MJ. Orthostatic (postural) proteinuria (disponível online). Consultado em www.UpToDate.com em janeiro de 2017
- de Lucas Collantes C, Izquierdo García E. Proteinuria. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:69-79
- Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). Pediatrics 2000; 105:1242.
- Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Nefrologia 2011;31(3):331-45

Obrigado