



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA BEATRIZ NUNES GRAÇA

***Proteinúria na doença renal crónica: fisiopatologia e valor
prognóstico***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BATISTA ALVES

DRA. ANA RITA GOMES CARLOS LEAL

Abril de 2020

Proteinúria na doença renal crónica: fisiopatologia e valor prognóstico

Ana Beatriz Nunes Graça¹

Ana Rita Gomes Carlos Leal^{1,2}

Rui Manuel Batista Alves^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Nefrologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada institucional:

Polo III - Pólo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

E-mail: ralves@fmed.uc.pt

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Índice

1. Lista de abreviaturas.....	5
2. Abstract.....	6
3. Resumo.....	7
4. Introdução.....	8
5. Métodos.....	9
6. Fisiologia da filtração glomerular de proteínas.....	10
7. Fisiopatologia da proteinúria.....	12
7.1 Tipos de proteinúria.....	12
7.2 Consequências fisiopatológicas da proteinúria.....	12
8. Proteinúria no diagnóstico, classificação e prognóstico da DRC – as <i>guidelines</i> KDIGO 2012.....	15
9. Proteinúria, DRC e Hipertensão Arterial.....	18
9.1 Nefropatia hipertensiva – noções fisiopatológicas.....	18
9.2 Tratamento e prognóstico.....	20
10. Proteinúria, DRC e <i>Diabetes Mellitus</i>	24
10.1 Nefropatia diabética – noções fisiopatológicas.....	24
10.2 Prognóstico e tratamento.....	26
11. Proteinúria, DRC e Doença Cardiovascular.....	29
11.1 Insuficiência Cardíaca.....	29
11.2 Doença Arterial Coronária.....	32
12. Conclusão.....	35
13. Bibliografia.....	36

1. Lista de abreviaturas

ACR – Albumin-creatinine ratio

ARA – Antagonista dos recetores da angiotensina

AVC – Acidente vascular cerebral

BCC – Bloqueador dos canais de cálcio

CKD – Chronic kidney disease

CKD-5 – Chronic kidney disease stage 5

CUA – Concentração urinária de albumina

DRC – Doença renal crónica

DRC-5 – Doença renal crónica estadio 5

ERAA – Eixo renina-angiotensina-aldosterona

ESC – European Society of Cardiology

ESH – European Society of Hypertension

ET-1 – Endotelina 1

FE – Fração de ejeção

HDL – High-density lipoprotein

HTA – Hipertensão arterial

IC – Insuficiência cardíaca

IECA – Inibidor da enzima conversora da angiotensina

KDIGO – Kidney Disease Improving Outcomes

KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KIM-1 – Kidney injury molecule-1

MBG – Membrana basal glomerular

MCP-1 – Proteína quimiotática do monócito 1

MSC – Morte súbita cardíaca

NaCl – Cloreto de sódio

NGAL – Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NO – Óxido nítrico

PARP – Poly (ADP ribose) polymerase

RAC – Rácio albumina-creatinina

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SCA – Síndromes coronários agudos

SGLT-2 – Co-transportadores sódio-glucose 2

TA – Tensão arterial

TEM – Transição epitelial-mesenquimal

TFG – Taxa de filtração glomerular

2. Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is very prevalent in the general population and is classified according to its cause, glomerular filtration rate and proteinuria severity. The role of proteinuria in the development and progression of CKD has been largely studied and there have been changes in the classification, diagnosis and treatment guidelines from international societies. It has been proposed that proteinuria has specific pathophysiological mechanisms that influence the progression of CKD as well as a major impact in comorbidities intrinsically associated with CKD. The goal of this review was to gather state of the art data supporting the role of proteinuria in the pathophysiological development of CKD, hypertension, diabetes and cardiovascular disease, in addition to its role as a prognostic factor for the progression of CKD. We have also reviewed the most recent recommendations on the treatment of these comorbidities in patients with proteinuria, regarding international society guidelines. It has been demonstrated that proteinuria plays an important role in the pathophysiology of CKD and it has been associated with faster progression to CKD-5 and increased cardiovascular risk. In hypertensive patients, proteinuria is associated with worst tensional control and progression of the renal disease. It has also been proven that CKD patients with diabetes and proteinuria were more prone to progress to CKD-5 and were at higher risk of cardiovascular events than non-diabetic CKD patients. Proteinuria is also an independent risk factor for the development of heart failure, coronary artery disease and myocardial infarction. Regarding treatment, the role of drugs that inhibit renin angiotensin system is well accepted and widely recommended but other therapies are more controversial. Despite being extensively studied, the use proteinuria as a prognostic factor in the risk evaluation of CKD patients for coronary artery disease is more established for nephrologists than for the rest of the medical community. It is important to deeply understand the pathophysiology and the link between CKD, proteinuria and major outcomes in order to understand the real impact in morbimortality and develop new drugs to improve patients results.

Key-words: albuminuria; cardiovascular disease; chronic kidney disease; glomerular hyperfiltration; proteinuria

3. Resumo

A doença renal crónica (DRC) é muito prevalente na população geral e classifica-se de acordo com a sua causa, taxa de filtração glomerular e severidade da proteinúria. O papel da proteinúria no desenvolvimento e progressão da DRC tem sido amplamente estudado e têm-se observado alterações das *guidelines* internacionais relativas à sua classificação, diagnóstico e tratamento. Vários autores propõem que a proteinúria apresenta mecanismos fisiopatológicos que não só influenciam a progressão da DRC como também têm impacto em comorbilidades intrinsecamente associadas à DRC. O objetivo desta revisão foi reunir dados relevantes e atuais que apoiem o papel da proteinúria na fisiopatologia da DRC, hipertensão, diabetes e patologia cardiovascular, bem como do seu papel como fator de progressão da DRC. Também revimos as mais recentes recomendações de tratamento destas comorbilidades em doentes com proteinúria, com base em *guidelines* de sociedades internacionais. Tem sido demonstrado que a proteinúria tem um papel relevante na fisiopatologia da DRC e que se associa a progressão mais rápida para DRC-5 e maior risco cardiovascular. Em doentes hipertensos, tem-se verificado que a proteinúria se associa a pior controlo tensional e progressão mais acelerada da DRC. Foi também provado que doentes diabéticos com proteinúria são mais suscetíveis a progredir para DRC-5 e que têm maior risco de eventos cardiovasculares, quando comparados com doentes renais crónicos não diabéticos. A proteinúria é também um fator de risco independente para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, doença coronária e enfarte agudo do miocárdio. Relativamente ao tratamento, o papel de fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona é bem aceite e amplamente recomendado, enquanto que outras terapêuticas são mais controversas. Apesar de vastamente estudada, a utilização da proteinúria como fator prognóstico na avaliação do risco para doença coronária na DRC está mais estabelecida para nefrologistas do que para a restante comunidade médica. É importante uma compreensão aprofundada da fisiopatologia e intercomunicação entre a DRC, proteinúria e *outcomes* relevantes de forma a compreender o seu impacto real na morbimortalidade dos doentes e promover o desenvolvimento de novos fármacos melhorem os resultados clínicos nesta população.

Palavras-chave: albuminúria; doença cardiovascular; doença renal crónica; hiperfiltração glomerular; proteinúria

4. Introdução

A DRC tem uma elevada prevalência, estimando-se que atinja 10 a 15% da população mundial, sendo que esta percentagem está provavelmente subvalorizada dado tratar-se de uma doença silenciosa e de grande heterogeneidade.^{1,2} A DRC associa-se a um aumento significativo do risco e mortalidade cardiovasculares e progressão para DRC estadio 5 (DRC-5) bem como lesão renal aguda.² Consequentemente, para além do impacto que tem na morbimortalidade dos doentes por ela atingidos, é uma patologia com impacto socioeconómico muito marcado.

Em países desenvolvidos, as principais causas de DRC são a *diabetes mellitus* e a hipertensão, enquanto que em algumas zonas da Ásia e na África Subsaariana, as principais causas se devem a glomerulonefrites de causa infecciosa e outras etiologias desconhecidas.³

A DRC é indissociável da proteinúria, definida pela excreção urinária de proteínas superior a 150mg nas 24 horas. A presença de proteínas em excesso na urina tem vindo a assumir um papel preponderante no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos doentes com DRC e é um dos mais importantes marcadores de progressão ou regressão de doença.

As *guidelines* mais recentes do grupo de trabalho *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012 recomendam o doseamento da albuminúria, a par com a determinação da taxa de filtração glomerular (TFG), no diagnóstico e classificação da DRC.⁴ A inclusão do valor de albuminúria no estadiamento e prognóstico da DRC foi uma das principais alterações nestas recomendações e deverá manter-se caso surja uma nova versão atualizada. De facto, uma enorme variedade de estudos e ensaios clínicos revelou a importância da proteinúria e, em particular, da albuminúria, na fisiopatologia da DRC, na sua progressão e como marcador prognóstico de mortalidade cardiovascular e mortalidade no geral.

Nesta revisão pretende-se destrinçar o papel que a proteinúria tem na fisiopatologia da DRC, bem como explorar que papel terá na fisiopatologia, avaliação de risco e no prognóstico de comorbilidades frequentemente associadas à DRC, nomeadamente a hipertensão arterial (HTA), a *diabetes mellitus* e a doença coronária isquémica.

5. Métodos

Realizámos a pesquisa bibliográfica utilizando como motores de busca as plataformas MEDLINE (1950-2018) e EMBASE (1980-2018), utilizando texto livre e a ferramenta MeSH para sinónimos de “proteinuria”, “CKD”, “albuminuria”, “cardiovascular disease”, “glomerular hyperfiltration”, combinados com “outcomes”, “prognosis”, “treatment”, “mortality”. Apenas seleccionámos artigos publicados à data da pesquisa, em língua inglesa, sem restrições na data da publicação. Para os artigos incluídos, utilizámos a ferramenta “reference lists” e “related articles” da plataforma PubMed e suplementámos a pesquisa avaliando as referências de revisões sistemáticas e meta-análises.

6. Fisiologia da filtração glomerular de proteínas

Um indivíduo saudável excreta, em média, 40 a 80mg de proteínas por dia, considerando-se excreção proteica urinária normal até ao máximo de 150mg/dia. Deste valor, 30 a 40% corresponde a albumina e o restante a proteína de Tamm-Horsfall.^{4,5} Esta excreção é seletiva e resulta da intervenção de vários mecanismos que atuam ao longo das diferentes estruturas do sistema urinário.⁵

No nefrónio saudável, a filtração seletiva de proteínas a nível glomerular ocorre através de uma barreira de filtração, constituída por três camadas: o endotélio dos capilares glomerulares, a membrana basal glomerular (MBG) e a camada de podócitos, que são células epiteliais especializadas que cobrem a face urinária da MBG.^{5,6}

O endotélio glomerular é constituído por uma única camada de células e um glicocálice e apresenta capacidade de filtrar um grande fluxo de filtrado glomerular e alguns solutos de pequeno tamanho. O glicocálice é constituído por proteoglicanos, glicolípidos e glicosaminoglicanos, que lhe conferem uma carga negativa; esta característica promove uma maior seletividade das moléculas filtradas, uma vez que moléculas negativamente carregadas, como a albumina e outras proteínas plasmáticas, tendem a ficar retidas no interior dos capilares, não atravessando da barreira de filtração.⁶

A MBG é constituída maioritariamente por colagénio tipo IV, lamininas e proteoglicanos; enquanto os dois primeiros têm principalmente função de suporte, os proteoglicanos, negativamente carregados, têm um papel ativo na seletividade das moléculas que atravessam esta membrana.⁶

Os podócitos são células epiteliais diferenciadas que se apresentam também cobertas por um glicocálice. Estas células emitem processos primários a partir do corpo celular, os pedicelos, que se ramificam em processos secundários que, por sua vez, se ramificam em processos terciários que vão envolver os capilares glomerulares. Na junção entre os processos terciários encontram-se as fendas de filtração, constituídas por moléculas exclusivas aos nefrónios, como as nefrinas e Neph1, e outras características de junções aderentes e de *tight junctions*.⁶

Através do endotélio glomerular passam maioritariamente proteínas de baixo peso molecular, que atravessam de seguida a MBG e, por fim, passam através das fendas de filtração da camada de podócitos, as quais apresentam importante intervenção na seletividade da filtração,⁵ juntando-se então o ultrafiltrado no espaço de *Bowman*.

A nível tubular, principalmente no túbulo contornado proximal, ocorre a reabsorção de mais de 90% das moléculas filtradas no glomérulo, incluindo grande parte da albumina, que entra para as células tubulares por endocitose mediada por recetores, com internalização do

complexo albumina-recetor por invaginação da membrana plasmática, o qual se vai fundir com um lisossoma para degradação. Ocorre também secreção de outras proteínas, tanto de origem plasmática, como proteínas sintetizadas nas próprias células tubulares, a proteína de Tamm-Horsfall, que leva a uma modificação da constituição do líquido intratubular.⁵ Em resultado dos mecanismos descritos, a urina excretada apresenta em condições normais uma proteína inferior a 150mg/dia, parte da qual é albumina, em quantidade inferior a 30mg/dia.⁵

7. Fisiopatologia da proteinúria

7.1 Tipos de proteinúria

Proteinúria define-se como a presença de proteínas na urina superior a 150mg por dia. Este aumento pode dever-se a várias causas: perda excessiva de proteínas plasmáticas pelo aumento da permeabilidade da barreira de filtração glomerular, ou reabsorção tubular incompleta das proteínas filtradas no glomérulo, ou por um aumento da concentração plasmáticas de proteínas de baixo peso molecular. Qualquer que seja a causa, a presença de albuminúria, proteinúria tubular ou de constituintes das células tubulares renais são sinais patognomónicos de lesão renal.^{4,5}

Albuminúria define-se como a perda excessiva de albumina na urina, em quantidade igual ou superior a 30mg nas 24 horas.^{4,5} A utilização deste termo tem vindo a substituir a utilização do termo proteinúria em muitos contextos, uma vez que é o principal componente proteico da urina na maioria das patologias renais.⁴

Como já referido anteriormente, a proteinúria pode ter origem em vários locais, tanto renais como extra-renais: pode surgir por sobreprodução proteica, as quais são filtradas pelo glomérulo e excedem a capacidade de reabsorção tubular, como ocorre no mieloma múltiplo com produção aumentada da proteína de Bence-Jones; pode ter origem glomerular, por distúrbios da barreira de filtração glomerular, com perda da seletividade, como ocorre nas glomerulonefrites, infeções, lúpus eritematoso sistémico, *diabetes mellitus*, e outras; também pode surgir por defeitos no mecanismo de reabsorção tubular, que pode ocorrer em doenças sistémicas ou por toxicidade por fármacos. De referir ainda a proteinúria ortostática, provocada por alterações hemodinâmicas no glomérulo, quando o indivíduo que se encontra deitado assume o ortostatismo, cujo significado patológico é desprezível.^{5,7}

7.2 Consequências fisiopatológicas da proteinúria

A maioria das entidades nefrológicas que provocam modificações que condicionam proteinúria afetam o glomérulo, por alterações na barreira de filtração glomerular, em particular a albumina, e com menor expressão, os túbulos renais, por anomalias na reabsorção tubular.⁵

No contexto das nefropatias proteinúricas crónicas, a barreira de filtração glomerular adquire defeitos que influenciam a filtração proteica por perda da sua seletividade, permitindo a passagem de moléculas com elevado peso molecular e cargas negativas, incluindo albumina.^{5,8,9} Tais defeitos podem surgir ao nível das várias estruturas da barreira: lesões das células endoteliais; defeitos do glicocálice do endotélio glomerular, por remoção de moléculas com carga negativa; lesão da MBG, embora com pequena contribuição; ou por lesão ou perda

de podócitos, com alargamento das fendas de filtração e passagem das proteínas para o espaço de *Bowman*.^{5,10} De acordo com a via que origina a proteinúria, são vários os responsáveis por estas alterações, encontrando-se entre os mais frequentes citocinas pró-inflamatórias, (TNF- α , IL-6), adipocinas, (leptina e a adiponectina) e outros mediadores pró-inflamatórios (VEGF, NFkB, TGF- β , componentes do complemento, hiperglicemia, angiotensina II).⁵

A nível tubular, é maioritariamente a nível da reabsorção da albumina que ocorrem os defeitos que levam ao desenvolvimento de proteinúria.⁵ A cubulina é uma molécula que funciona como recetor onde se vai ligar a albumina e que vai permitir a sua endocitose ao nível do túbulo contornado proximal.⁵ O complexo cubilina-albumina requer megalina para ser endocitado e transferido para o lisossoma.^{5,10} O TGF- β tem a capacidade de aumentar a albuminúria por 2 processos: por feedback positivo aumentando a filtração glomerular de albumina e simultaneamente por inibir a endocitose mediada por cubilina e megalina.⁵

A albuminúria pode então resultar de alterações da filtração glomerular (proteinúria glomerular), da reabsorção tubular (proteinúria tubular) ou de uma combinação de ambas,⁵ que irão culminar com inflamação intersticial e por fim fibrose,^{5,8} que provoca um decréscimo progressivo da TFG.

A presença de proteínas de origem glomerular no túbulo contornado proximal induz inflamação, com possível transformação epitélio-mesenquimal e desenvolvimento de fibrose tubular.^{5,9} A exposição das células tubulares à albumina induz a expressão de múltiplos mediadores inflamatórios e fibrogénicos como a citocina RANTES, proteína quimiotática do monócito 1 (MCP-1), endotelina-1 (ET-1), interleucinas e fatores de crescimento, e provoca modificações da expressão génica destas células, com produção de IL-8. Estes fenómenos induzem alterações tubulares e promovem o recrutamento de monócitos, macrófagos, linfócitos e neutrófilos, os quais vão provocar lesão tubulointersticial.^{5,8-11}

A lesão tubular provocada pela proteinúria glomerular resulta em dano na membrana basal das células tubulares, com conseqüente extravasamento de produtos de origem tubular para o interstício e espaços capilares peritubulares. Podem também formar-se cilindros no nefrónio distal que causam obstrução ao fluxo de urina, que leva a um agravamento da lesão tubulointersticial.^{5,10}

A formação de fibrose pode levar à disrupção da cápsula de *Bowman*, com conseqüente passagem de produtos de filtração glomerular, como componentes do complemento, para o espaço intersticial, agravando ainda mais este processo.^{5,8,10} Ocorre ainda formação de fibrose a nível intersticial: o recrutamento de macrófagos leva à acumulação de matriz extracelular através da libertação de TGF- β , PDGF, ET-1 e PAI-1 e

outros fatores de crescimento, que estimulam a desdiferenciação das células intersticiais em miofibroblastos, os quais vão, por sua vez, produzir fibrose em resposta ao TGF- β .⁸⁻¹⁰

Todos estes eventos conduzem à evolução para fibrose das estruturas renais que se traduzem clinicamente em doença renal crónica (DRC).¹¹ Considera-se então que a proteinúria não é apenas um marcador de DRC, mas que tem também um papel ativo na sua patogénese e progressão.^{9,11}

8. Proteinúria no diagnóstico, classificação e prognóstico da DRC – as *guidelines* KDIGO 2012

Em 2012, foram lançadas *guidelines* atualizadas do grupo Kidney Disease Improving Outcomes (KDIGO) sobre a avaliação e orientação dos doentes com DRC. A DRC continuou a definir-se como a presença de anomalias da estrutura e/ou função renais, por 3 ou mais meses, tendo sido acrescentado que estas deverão ter implicações para a saúde. Mantiveram-se como critérios diagnósticos a presença de diminuição da TFG e/ou a presença de marcadores de lesão renal (Tabela 1).^{3,4}

Tabela 1: Critérios diagnósticos de DRC, de acordo com as *guidelines* KDIGO.⁴

Marcadores de lesão renal	<ul style="list-style-type: none">◆ Albuminúria (CUA\geq30mg/24h; RAC\geq30mg/g ou \geq3mg/mmol)◆ Alterações do sedimento urinário◆ Alterações eletrolíticas ou outras, consequência de patologia tubular◆ Alterações histológicas◆ Alterações estruturais detetadas por exames de imagem◆ Antecedentes de transplante renal
Diminuição da TFG	<ul style="list-style-type: none">◆ TFG$<$60 ml/min/1.73m²

Presença de pelo menos 1 dos critérios, por 3 ou mais meses. ACR: rácio creatinina-albumina. CUA: concentração urinária de albumina. RAC: rácio albumina-creatinina. TFG: taxa de filtração glomerular

Após estabelecida a presença de DRC, é necessário que esta seja classificada. As *guidelines* KDIGO recomendam que seja estabelecida uma classificação quanto à causa da doença renal, quanto à categoria de TFG (G1-5) e, uma alteração em relação às recomendações prévias, quanto à categoria de albuminúria (A1-3). A causa deve ter em conta a presença ou ausência de doença sistémica e a localização dos achados anatomopatológicos no rim. Este critério de classificação tem sido criticado, uma vez que não existem à data métodos de quantificação de risco com base na causa da DRC.¹²

Uma das alterações mais relevantes nas novas *guidelines* foi a inclusão do valor de albuminúria na definição e prognóstico da DRC. Esta alteração surge pelo crescente reconhecimento da importância da albuminúria como fator de prognóstico da DRC e pela sua sensibilidade na deteção de patologia glomerular em doenças sistémicas, como a *diabetes mellitus*, hipertensão arterial (HTA) e esclerose sistémica.⁴

Foram definidas 3 categorias de albuminúria na DRC, de acordo com a concentração urinária de albumina nas 24 horas e rácio de albumina-creatinina correspondente, uma vez que é mais frequentemente utilizado na prática clínica (Tabela 2).⁴

Tabela 2: Categorias de Albuminúria, de acordo com as guidelines KDIGO, de 2012.⁴

Categoria	CUA (mg/24h)	RAC		Descrição
		mg/mmol	mg/g	
A1	<30	<3	<30	Normal a ligeiramente aumentada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente aumentada
A3	>300	>30	>300	Severamente aumentada

CUA: concentração urinária de albumina nas 24 horas. RAC: rácio albumina-creatinina.

Por fim, de acordo com a causa da DRC, TFG e valor de albuminúria, é categorizar os doentes em termos de prognóstico e risco do doente com DRC. Têm um prognóstico de baixo risco os doentes com DRC de categoria A1G1 e A1G2; de risco moderado DRC de categoria A1G3a, A2G1 e A2G2; de alto risco DRC de categoria A1G3b, A2G3a, A3G1 e A3G2; e de muito alto risco A2G2b, A3G3a, A3G3b e todos os de categoria G4 e G5.⁴

Os autores debruçam-se ainda sobre a melhor prática na avaliação da perda proteica na DRC e sugerem que deve ser doseada a albumina urinária, em detrimento das proteínas totais, uma vez que oferece maior sensibilidade e especificidade em relação às alterações da permeabilidade glomerular.⁴

A amostra considerada ideal para a análise da excreção urinária de albumina é a urina das 24h. No entanto, a sua colheita é pouco prática e por vezes difícil de realizar, podendo levar a erros de colheita que adulteram os resultados dos testes laboratoriais. Assim, na prática, uma amostra aleatória de urina é aceitável na deteção de albuminúria, sendo uma amostra da primeira urina da manhã a amostra preferencial. Posteriormente, a excreção urinária de creatinina é utilizada na correção da concentração urinária de albumina, uma vez que se mantém aproximadamente constante ao longo do dia, ao contrário da albumina urinária que varia na dependência de vários fatores. Aconselha-se então que a concentração de albumina numa amostra aleatória seja apresentada sob a forma de rácio albumina-creatinina (RAC; ACR em inglês), em mg/g ou mg/mmol.⁴ Vários estudos mostraram que este rácio apresenta uma boa correlação com a albuminúria das 24h.^{13,14} O grupo de trabalho *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) *Commentary*, compilou um conjunto de

comentários às *guidelines* KDIGO, e concorda com a recomendação de se dar preferência à medição do RAC numa amostra de urina aleatória. No entanto, sugere que sejam desenvolvidas equações validadas que estimem a variação da excreção de creatinina no indivíduo, a fim de se obter de um valor de RAC que estime de forma mais correta a excreção total de albumina.¹²

Relativamente à utilização de tiras-teste no doseamento da proteinúria, considera-se que estas são semiquantitativas e têm baixa especificidade e sensibilidade, podendo dar falsos positivos, nomeadamente quando a urina é muito concentrada, e falsos negativos, como acontece na presença de proteinúria à custa de proteínas que não a albumina (por exemplo, proteína de Bence-Jones) ou quando o pH da urina é elevado, como por exemplo, numa infeção do trato urinário. É recomendado que, quando utilizado este método, o resultado seja sempre confirmado por uma análise laboratorial da urina.⁴

Por fim, este grupo de trabalho sugere que se deixe de utilizar o termo “microalbuminúria”, uma vez que pode ser levar a interpretações erradas do seu significado e à subestimação do risco de eventos adversos, que é contínuo em todo o espectro de albuminúria. Desta forma, a expressão “microalbuminúria” deve ser substituída por “moderadamente aumentado”, correspondente à categoria A2 de albuminúria. De forma semelhante, sugerem também que o termo “macroalbuminúria” seja substituído por “severamente aumentado”, correspondendo à categoria A3 de albuminúria.⁴ Também o grupo de trabalho KDOQI *Commentary* concordou com esta sugestão.¹²

Esta versão das *guidelines* das KDIGO – *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, já foi publicada há oito anos, mas mantém-se atualizada e é extensamente utilizada pela comunidade nefrológica. Outras recomendações mais recentes do mesmo grupo, abordam a proteinúria em patologias específicas como as doenças glomerulares ou a HTA, e a importância da albuminúria e proteinúria mantém-se no foco das recomendações de diagnósticos, tratamento e prognóstico.

9. Proteinúria, DRC e Hipertensão Arterial

9.1 Nefropatia hipertensiva – noções fisiopatológicas

A HTA é uma epidemia e segundo o estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) realizado entre 2015-2016, a sua prevalência nos Estados Unidos era de 29,0% na população geral, observando-se um aumento gradual com o avanço da idade, sendo que a percentagem de doentes com HTA controlada era de apenas 40,3%¹⁵

A HTA é indissociável da nefrologia, já que o rim é fundamental na regulação tensão arterial (TA), a HTA essencial ou primária é uma das principais causas de DRC, a par com a *diabetes mellitus*,¹⁶⁻¹⁸ e por fim múltiplas patologias renais vasculares, glomerulares ou endócrinas são causas de HTA.

De forma genérica, o desenvolvimento da nefropatia hipertensiva ocorre por alterações no funcionamento do eixo renina angiotensina aldosterona (ERAA) e disfunção endotelial, que levam a hipertensão intraglomerular e stress oxidativo. Estes mecanismos culminam em lesão de pequenos vasos, particularmente das arteríolas e dos capilares glomerulares e, posteriormente, lesão tubular e do interstício, com evolução esclerosante do parênquima renal.¹⁷

Relativamente ao ERAA, a libertação de angiotensina II, facilitada pela libertação de renina pela mácula densa, promove alterações, hemodinâmicas e não só, sobre o rim. Provoca a vasoconstrição da arteríola eferente, aumentando a pressão intraglomerular e simultaneamente diminuindo a perfusão renal. Vai também estimular a libertação de aldosterona, que promove a reabsorção de Na⁺ e água no túbulo contornado distal. Por outro lado, tem uma ação pro-inflamatória: promove a quimiotaxia, proliferação e diferenciação de monócitos em macrófagos, estimula a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) por estimulação da NADPH oxidase e expressão de endotelina 1 (ET-1), um vasoconstritor com ações pró-inflamatórias e pró-fibróticas.¹⁷

A ET-1, produzida pelo endotélio renal, pelas células mesangiais e pelo epitélio tubular, promove a vasoconstrição de vasos corticais e medulares do rim, a contração do mesângio e a hiperprodução de matriz extracelular, estimulando o desenvolvimento de processos inflamatórios e fibróticos.^{17,19}

O aumento da produção de ROS, para além de aumentar o tónus e a reatividade da arteríola aferente por inibição do óxido nítrico, leva à ativação de fatores de transcrição pró-inflamatórios, oxidação lipídica, indução da produção de fatores de crescimento e fibrose.¹⁷

A aldosterona e outros componentes do ERAA estão também envolvidos no desenvolvimento de inflamação e fibrose, através de processos mediados pelo TGF- β e pelo NF-kB.¹⁷

A disfunção endotelial a nível glomerular é outra consequência da HTA a nível renal. O endotélio é responsável pela produção e libertação de várias moléculas com ação vasodilatadora, como o NO, que atua nas células musculares lisas dos vasos, induzindo o seu relaxamento. Por outro lado, através da ativação da via da cicloxigenase, há aumento dos níveis de prostaglandinas, amplificando o relaxamento dos miócitos dos vasos. A diminuição dos vasodilatadores libertados pelo endotélio leva a vasoconstrição e hipertensão renal, resultando na redução a perfusão renal e estimulando a libertação de renina, ativando ainda mais o ERAA.¹⁷

A interação entre todas estas alterações, que varia de acordo com a suscetibilidade de cada indivíduo, leva ao desenvolvimento de lesão dos pequenos vasos e dos constituintes glomerulares, com o desenvolvimento de glomerulosclerose, e do interstício e túbulos renais, com formação de fibrose túbulo-intersticial.¹⁷

Do ponto de vista histológico, na nefropatia hipertensiva surgem lesões de arteriosclerose das arteríolas, com espessamento da íntima, consequência da migração de miofibroblastos da camada média e da produção de colagénio. Simultaneamente, ocorre atrofia de miócitos e há produção de substância hialina na camada média, que se torna mais fina e expansível, aumentando a sua permeabilidade a proteínas plasmáticas. Este processo de hialinose tende a ocorrer principalmente na arteríola aferente. Os glomérulos tornam-se hipertróficos e ocorre deposição de substância hialina nos capilares com consequente oclusão dos mesmos, resultando na acumulação de matriz e desenvolvimento de lesões de glomerulosclerose segmentar focal. Por outro lado, a arteriosclerose pode provocar estreitamento da arteríola aferente, com desenvolvimento de isquémia, com redução da filtração e atrofia glomerular.¹⁸

Ainda a nível glomerular, do ponto de vista da ultraestrutura, observa-se perda de podócitos, maioritariamente focal e segmentar. A hiperfiltração a que os glomérulos estão sujeitos e consequente hipertrofia leva ao aumento da MBG. Na tentativa de recobrir a maior área possível, os podócitos perdem os seus pedicelos, provocando o seu descolamento e perda. As zonas em que a MBG fica descoberta tendem a aderir ao folheto parietal da cápsula de *Bowman* e a desenvolver glomerulosclerose. Simultaneamente, pode ocorrer lesão dos podócitos remanescentes por ação da inflamação, das ROS, da angiotensina II e, se houver hiperglicemia concomitante, dos elevados níveis de glicémia. Esta perda podocitária é um dos principais mecanismos de proteinúria na HTA.¹⁸

A nível tubular surgem vários padrões de lesão, como dilatação e achatamento das células que evoluem para atrofia e perda, condicionando também o surgimento de proteinúria. A presença de células inflamatórias desencadeia fibrose túbulo-intersticial. Ocorrem também fenómenos de transição epitelial-mesenquimal (TEM) que, de acordo com a *hipótese da*

hipoxia crónica, ocorrem em resposta à hipoxia e levam à formação de fibrose e progressão para doença renal crónica.¹⁸

Com a evolução da nefropatia hipertensiva sem tratamento adequado, o rim vai perdendo função, com diminuição da TFG e desenvolvimento de proteinúria, culminando com o estabelecimento de DRC.

Parece também existir uma base fisiopatológica comum entre a HTA e a albuminúria que engloba um aumento da inflamação, disfunção endotelial e equilíbrio hidrossalino.²⁰ A albuminúria surge em 11-16% dos doentes com HTA essencial, atingindo prevalências significativamente mais altas em doentes diabéticos, mais idosos e com HTA de longa data.²¹ A prevalência da HTA aumenta proporcionalmente ao decréscimo da TFG e, quando presente, a albuminúria tem uma relação direta com pior controlo dos valores de tensão arterial, nas 24 horas.²⁰

A presença de proteinúria tem um valor prognóstico muito marcado na nefropatia hipertensiva e vários estudos demonstraram que mesmo que a TA esteja controlada, o declínio da TFG mantém-se, caso não haja redução dos valores de proteinúria.²²

9.2 Tratamento e prognóstico

O tratamento da HTA é um tema complexo e extremamente dissecado em múltiplos ensaios clínicos randomizados, meta-análises e *guidelines* de Nefrologia e Cardiologia.

As *guidelines* da KDIGO publicadas em 2012, relativas ao tratamento da HTA apresentam um conjunto de recomendações sobre o tratamento da HTA e respetivos objetivos terapêuticos a adotar nos doentes com DRC. A relevância da proteinúria na progressão e prognóstico do doente renal crónico com proteinúria é manifestada pela individualização terapêutica nestes doentes, que apresentam objetivos de TA mais rigorosos. A terapêutica farmacológica recomendada pelas KDIGO encontra-se resumida da Tabela 3.

Tabela 3: Objetivos terapêuticos e fármacos recomendados no tratamento de HTA no doente adulto não diabético com DRC, de acordo com as guidelines KDIGO Blood Pressure, de 2012.²³

Características do doente	Objetivos de TA	Terapêutica farmacológica recomendada
RAC <3mg/mmol e	Psist ≤ 140mmHg e	Fármacos anti-hipertensores

Psist > 140mmHg ou Pdiast > 90mmHg	Pdiast ≤ 90mmHg	(classe preferencial não especificada)
RAC entre 3 e 30mg/mmol e Psist > 130mmHg ou Pdiast > 80mmHg	Psist ≤ 130mmHg e Pdiast ≤ 80mmHg	IECA ou ARA
RAC > 30mg/mmol e Psist > 130mmHg ou Pdiast > 80mmHg	Psist ≤ 130mmHg e Pdiast ≤ 80mmHg	IECA ou ARA

RAC: rácio albumina-creatinina. Psist: pressão arterial sistólica. Pdiast: pressão arterial diastólica.

A *European Society of Cardiology* (ESC) em conjunto com a *European Society of Hypertension*, (ESH) publicou as *guidelines* mais recentes relativas ao diagnóstico e tratamento da HTA em 2018, nas quais releva os doentes com DRC e os doentes proteinúricos. Sugerem que o tratamento farmacológico da HTA em doentes com DRC deve ser iniciado quando os valores de TA são iguais ou superiores a 140/90mmHg, sendo o alvo terapêutico valores de tensão arterial sistólica entre 130-139mmHg.²⁴

Os valores alvo a atingir têm sofrido algumas alterações e são mais rigorosos em doentes proteinúricos. De facto, o controlo agressivo da TA (<130/80mmHg) reduz o risco de evolução para DRC-5 e reduz a mortalidade cardiovascular em doentes com DRC proteinúrica (>300mg/24h), de uma forma mais evidente do que em doentes sem proteinúria.²⁵⁻²⁷

Em todas as *guidelines* publicadas, as medidas não farmacológicas com adoção de mudanças de estilo de vida pelos doentes renais crónicos e HTA têm destaque. A redução de peso mostrou ter efeitos positivos na redução da proteinúria e dos valores tensionais e no atraso da progressão da própria doença renal.^{28,29} Também é dada ênfase à restrição salina na dieta destes doentes, uma vez que, quando implementada a par com um fármaco inibidor do ERAA, foi associada a maior redução da proteinúria e melhor controlo dos valores de tensão arterial sistólica.²⁸ O estudo HONEST que incluiu 52 doentes com DRC proteinúrica (TFG média 70 mL/min/1.73m² e proteinúria média de 1,6g/24 horas) todos medicados com lisinopril foram randomizados em 4 grupos: dieta hipossalina + placebo, dieta hipossalina + valsartan, dieta normal + placebo, dieta normal + valsartan. Verificou-se uma melhoria nos valores de proteinúria e no controlo da tensão arterial no grupo com dieta hipossalina + placebo versus dieta normossalina + valsartan,³⁰ realçando a importância de uma dieta hipossalina nestes doentes.

Relativamente à terapêutica farmacológica, as *guidelines* das ESC recomendam que os fármacos de primeira linha a utilizar nos doentes com DRC que apresentem albuminúria ou proteinúria sejam os inibidores do ERAA. Posteriormente, deve-se optar por uma combinação de bloqueador do ERAA com um bloqueador dos canais de cálcio ou um diurético, por exemplo um diurético tiazídico ou tiazídico-*like*, que necessitará se ser substituído por um diurético da ansa se TFG inferior a 30mL/min/1.73m².²⁴

É consensual que os fármacos de primeira linha no controlo da HTA em doentes com DRC proteinúrica são os inibidores do ERAA, particularmente inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA). Estes fármacos devem ser iniciados em primeira linha na dose máxima tolerada. Tal recomendação deve-se à capacidade que demonstram em reduzir os valores de tensão arterial e de proteinúria, conferindo aos doentes algum grau de proteção cardiorenal.²⁸ Os IECA e os ARA são os fármacos mais eficazes a reduzir a proteinúria e a retardar a progressão de DRC, independentemente da etiologia, por vários mecanismos nomeadamente redução da pressão intraglomerular, alteração na permeabilidade da membrana basal glomerular, efeito anti-fibrótico e, em algumas séries, melhoria do perfil lipídico.

Pensou-se que a associação de um ARA e um IECA poderia melhorar ainda mais os *outcomes* reno-cardiovasculares, mas tal foi excluído com os resultados do estudo ONTARGET, que demonstrou haver um aumento da incidência de efeitos adversos, como hipotensão, hipercaliémia e lesão renal aguda, sem redução significativa da incidência de DRC-5, pelo que esta associação não é aconselhada.²⁸

É frequente que com a introdução da inibição do ERAA haja uma elevação ligeira da creatinina sérica, relacionada com a redução da pressão intraglomerular.²⁸ Apesar disto, as *guidelines* NICE de 2014 referem que uma elevação até 30% da creatinina sérica com a introdução destes fármacos, com conseqüente estabilização, não é preocupante e não implica suspensão terapêutica, uma vez que confere proteção renal a longo prazo.^{28,29,31}

Também os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) podem ter algum papel no tratamento hipertensivo de doentes com DRC. Nos doentes com proteinúria, a associação de um BCC a um inibidor do ERAA promove um maior controlo dos valores tensionais, sem prejuízo na proteinúria, pelo que as *guidelines* da ESC/ESH sugerem que estes sejam os fármacos de segunda linha a associar aos IECA e ARA, caso se mantenham valores de TA fora do alvo, sob a dose máxima tolerada.^{24,28}

O tratamento da HTA na DRC proteinúrica é direcionado, não apenas ao controlo da TA, com objetivos tensionais mais rigorosos, mas também à redução da proteinúria, uma vez que esta tem um papel importante na progressão e no prognóstico da doença renal. Assim,

compreende-se que o pilar do tratamento assente em mudanças de estilo de vida e na terapêutica farmacológica concomitante com um inibidor do ERAA.

Outras terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas encontram-se em estudo para aplicação neste contexto, uma vez que ainda são necessárias opções terapêuticas que atrasem a progressão da DRC e reduzam o risco cardiovascular destes doentes.²⁸

Novas terapêuticas para a HTA que abordam o sistema nervoso simpático, como a desnervação renal, estão a ser estudadas, mas o seu papel na DRC proteinúrica ainda não foi estabelecido.³² Face à importância da endotelina-1 na fisiopatologia, surgiram alguns estudos do benefício de antagonistas dos recetores da endotelina que, apesar de ter demonstrado eficácia limitada em vários estudos randomizados, mostrou redução da proteinúria em doentes com glomerulosclerose segmentar focal no estudo DUET.^{19,33,34} Também os inibidores diretos da renina têm mostrado algum potencial benéfico, no entanto necessitam de estudos mais robustos.³⁵

10. Proteinúria, DRC e *Diabetes Mellitus*

10.1 Nefropatia diabética – noções fisiopatológicas

Atualmente, a *diabetes mellitus* é a principal causa de DRC a nível mundial, sendo a diabetes tipo 2 o fator de risco com maior peso na evolução para doença renal estadio 5 e necessidade de diálise em países desenvolvidos.³⁶⁻³⁸

Designada muitas vezes de nefropatia diabética, a doença renal que se desenvolve como consequência da evolução da *diabetes mellitus* define-se, como a presença de albuminúria (rácio albumina/creatinina >300mg/g)^{39,40} e um possível decréscimo da TFG, na ausência de outros sinais e sintomas sugestivos de doença renal de outra etiologia.^{39,41} Nos doentes com diabetes tipo 1 tende surgir após cerca de 10 anos de evolução da doença, enquanto que na diabetes tipo 2 muitas vezes já está presente à data do diagnóstico. Apesar da abordagem atual ao seu tratamento, 20-40% dos doentes diabéticos acaba por desenvolver nefropatia diabética.^{38,39} Representa um fator de risco independente de mortalidade cardiovascular.

Apesar de ainda não ser totalmente compreendida, existem modelos que explicam a fisiopatologia da nefropatia diabética, especialmente na *diabetes mellitus* tipo 1. A principal lesão dá-se a nível glomerular através de alterações hemodinâmicas, com desenvolvimento de hipertensão intraglomerular, isquémia e anomalias do metabolismo da glicose.^{38,42}

Numa fase precoce da nefropatia diabética, a elevada quantidade de glicose filtrada leva a que os co-transportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) dos túbulos contornados proximais sejam estimulados, promovendo maior reabsorção de glicose e cloreto de sódio (NaCl), associado a um aumento do consumo energético e surgimento de algum grau de isquémia, com libertação de marcadores de stress celular, como *kidney injury molecule-1* (KIM-1) e *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL).^{42,43}

O aumento da reabsorção proximal de NaCl leva ainda à inibição do mecanismo de feedback tubuloglomerular, que promove a vasodilatação da arteríola aferente, bem como ao aumento da libertação de renina e da angiotensina II, promovendo a vasoconstrição da arteríola eferente, que levam ao aumento da pressão intraglomerular e hiperfiltração glomerular.^{42,43} Como consequência destas alterações, ocorre um aumento das forças de Starling a nível dos capilares glomerulares, com aumento da pressão intraglomerular e consequentemente, agravamento da proteinúria.⁴⁴

Numa fase mais avançada, surgem os efeitos tardios da hiperglicemia persistente. A hiperglicemia mantida promove a oxidação da glucose e a produção de ROS, com consequente dano do DNA e apoptose celular.⁴⁵ A produção de ROS leva à ativação da *poly (ADP ribose) polymerase* (PARP), que inibe o gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase,

desviando a glicose da via glicolítica para vias alternativas.⁴⁵ As ROS interferem também com a produção de sulfato de heparano, com dano e perda de cargas negativas do glicocálice, consequência da clivagem do ácido hialurônico e do sulfato de condroitina, e aumento da permeabilidade do endotélio, com consequente surgimento de albuminúria.⁴³

Ocorre também disfunção endotelial provocada de forma independente pela hiperinsulinemia, que surge na resistência à insulina, ao interferir com mediadores como a ET-1, aumentando a sua produção.⁴²

O aumento da espessura da MBG e a expansão da matriz mesangial, são das alterações mais características da nefropatia diabética. A hiperglicemia estimula a proliferação mesangial, através da ação de diferentes moléculas, como a TGF- β e VEGF.⁴³ Os defeitos da glicólise levam à formação de *advanced glycation end products*, que alteram as interações entre os vários componentes da matriz e as células glomerulares. Estas moléculas impedem também a degradação das proteínas da matriz por metaloproteinases, contribuindo para o espessamento da MBG e expansão do mesângio.⁴⁵ O espessamento da MBG, considerado um *hallmark* da nefropatia diabética, correlaciona-se com o desenvolvimento de proteinúria, por interferir com o normal funcionamento da barreira de filtração glomerular, particularmente dos podócitos, aumentando a sua permeabilidade.⁴⁴

A nível dos podócitos, surge hipertrofia, afastamento dos pedicelos e, numa fase final, perda de podócitos, num fenómeno que se correlaciona com a albuminúria e com a diminuição da TFG. A hiperglicémia provoca estas alterações ao induzir a perda da expressão da integrina $\alpha 1\beta 1$, modificar a nefrina e promover apoptose podocitária pelo TGF- β . O próprio aumento da pressão de filtração provoca desfragmentação da membrana basal glomerular com perda podocitária.⁴³ Em consequência destas alterações, a camada podocitária perde a sua capacidade de filtração seletiva de acordo com a carga elétrica molecular, por perda de cargas negativas, e de acordo com o peso molecular, por defeitos na sua arquitetura, permitindo que moléculas como albumina e outras proteínas atravessem a barreira de filtração, surgindo proteinúria.⁴⁴

A perda podocitária pode ser compensada pela hipertrofia dos podócitos remanescentes, mas apenas se o número de células existente se encontrar acima de um determinado limiar; abaixo desse limiar surge albuminúria mais severa e começa a desenvolver-se glomerulosclerose, com perda irreversível de nefrónios e redução da TFG.⁴³

Simultaneamente, em consequência da inflamação peri-glomerular, ocorre inflamação e lesão tubular, que põe em causa a capacidade de reabsorção proteica do túbulo renal.³⁸

Todas estas agressões culminam em hipertensão intraglomerular, expansão da matriz extracelular e do mesângio e espessamento da MBG, bem como fibrose tubulointersticial,

contribuindo todos para o surgimento de albuminúria que tem origem glomerular mas também tubular.^{38,42,43}

10.2 Prognóstico e tratamento

Em 2019, a *European Society of Cardiology*, em associação com a *European Association for the Study of Diabetes*, publicou novas *guidelines* para a conduta a adotar em doentes com pré-diabetes, diabetes e doenças cardiovasculares, nas quais são incluídas orientações sobre a prevenção e tratamento em doentes com DRC estabelecida. A redução da albuminúria é um dos principais enfoques nas *guidelines*, uma vez que a presença de proteinúria é um dos mais importantes preditores de DRC-5 e de eventos cardiovasculares.^{36,40}

Como forma de prevenção, recomenda-se que os doentes diabéticos sejam rastreados anualmente para DRC através do cálculo da TFG estimada e do rácio albumina/creatinina urinárias e que mantenham controlo rigoroso da glicemia, tendo como objetivo valores de HbA1c inferiores a 7,0%.⁴⁰

Em diabéticos tipo 2 com DRC, é aconselhado que o controlo glicémico seja realizado com inibidores da SGLT2, como a empagliflozina, canagliflozina ou dapagliflozina, para TFG entre 30 e 90mL/min/1.73m², já que estudos recentes mostraram que estes conferem renoproteção, ao reduzir a reabsorção tubular de glucose, a tensão arterial, a pressão intraglomerular e a albuminúria.^{40,46}

É recomendado que, caso haja HTA concomitante, esta seja controlada através do bloqueio do ERAA, com IECA ou ARA, particularmente se houver presença de proteinúria, microalbuminúria ou hipertrofia do ventrículo esquerdo.⁴⁰

Em janeiro de 2020, a *American Diabetes Association* lançou novas *guidelines* para avaliação e tratamento de doentes diabéticos, reservando uma secção para DRC. É recomendado que a albuminúria urinária e a TFG sejam determinados em doentes diabéticos tipo 1 com ≥ 5 anos de evolução e em todos os doentes diabéticos tipo 2, qualquer que seja o tratamento que se encontrem a realizar. Recomenda-se o controlo glicémico otimizado com a finalidade de atrasar a progressão da DRC. Em doentes com diabetes tipo 2 e nefropatia diabética, a metformina ainda é considerada a primeira linha, se TFG ≥ 30 ml/min/1.73m², sendo sugerida a utilização concomitante de inibidores da SGLT2, se TFG ≥ 30 mL/min/1.73m² e rácio albumina/creatinina urinárias >30 mg/g, sempre que necessária a associação de outro fármaco para atingir os objetivos glicémicos ou se contraindicação à metformina. Em diabéticos hipertensos, é recomendada a utilização de IECA ou ARA para níveis de proteinúria

moderadamente grave e fortemente recomendado nos doentes com proteinúria grave e/ou TFG <60mL/min/1.73m² (nível de evidência A)⁴⁶

Foram também lançadas pela KDIGO em 2019 novas *guidelines* clínicas sobre a abordagem da diabetes na DRC. É recomendada uma abordagem com vista a reduzir simultaneamente o risco de progressão da doença renal e o risco cardiovascular. O tratamento engloba o controlo glicémico com metformina e inibidores da SGLT2 em simultâneo (TFG>30mL/min/1.73m²), de modo a atingir valores de HbA1c < 6.0-8.0% individualizados para cada doente, bloqueio do ERAA com IECA ou ARA, em doentes com diabetes, HTA e albuminúria, controlo da tensão arterial e modificações do estilo de vida. De realçar que, em doentes diabéticos com albuminúria, sugerem terapêutica com IECA ou ARA independentemente da presença de HTA.⁴⁷

Como visto, a generalidade das *guidelines* internacionais aconselha a utilização de inibidores da SGLT-2 no controlo glicémico, além de outras medidas gerais e farmacológicas que devem ser implementadas na terapêutica dos doentes com nefropatia diabética. Estes fármacos, além de melhorarem o controlo glicémico, promovem o controlo tensional e da albuminúria.³⁸ Em condições fisiológicas, o SGLT-2 é responsável pela reabsorção de uma pequena percentagem de sódio filtrado a nível do glomérulo; em condições de hiperglicemia, há aumento da expressão de SGLT2, que promove o aumento da reabsorção de sódio, conduzindo à diminuição da concentração de sódio que chega à mácula densa.³⁸ Com a inibição deste co-transportador, há um aumento do conteúdo de sódio nos túbulos renais, atingindo em maiores quantidades a mácula densa que, por sua vez, aumenta a reabsorção distal de sódio e o catabolismo de ATP em adenosina, a qual possui efeitos vasoconstritores sobre a arteríola aferente, via o recetor 1 da adenosina.³⁸ Como consequência deste mecanismo, ocorre vasoconstrição aferente, com diminuição da hipertensão glomerular e redução da albuminúria em 30-40%.³⁸ Além deste, existe outro mecanismo que promove a diminuição da natriurese: o recetor NHE3, responsável pela reabsorção de cerca de 30% do sódio tubular, tem a sua atividade reduzida pela ação de alguns SGLT-2, pelo que se obtém um aumento ainda mais acentuado da natriurese do que se obteria por inibição isolada do SGLT2.³⁸ Adicionalmente, os inibidores da SGLT2 também impedem a entrada de glucose para os túbulos renais proximais, diminuindo a inflamação e lesão tubular, reduzindo a hipoxia renal que se gera quando há intenso co-transporte de glucose e elevado consumo energético.³⁸ Assim, atuando através de diferentes mecanismos, os inibidores da SGLT2 conferem algum grau de renoproteção aos doentes com nefropatia diabética, nomeadamente no controlo da proteinúria através da redução da pressão intraglomerular, expectando-se que a evolução da DRC seja retardada.

É também consensual entre as orientações internacionais de várias entidades que a terapêutica com IECA ou ARA é a opção de primeira linha para o controlo da tensão arterial no doente diabético com DRC, algumas mesmo sugerindo a sua utilização na presença de valores tensionais normais. Vários estudos foram realizados sobre os efeitos de IECA e ARA na prevenção e o controlo da albuminúria em doentes diabéticos. Na diabetes tipo 2, de acordo com os resultados do estudo BENEDICT e do estudo ROADMAP, foi demonstrado que a inibição do ERAA com IECA ou ARA poderá prevenir o desenvolvimento de albuminúria.⁴⁸⁻⁵⁰ Por sua vez, o estudo IRMA-2 demonstrou que o irbesartan reduziu o risco de progressão para albuminúria franca (>200mg/24h).^{48,51} Os estudos RENAAL e IDNT demonstraram que os ARA eram benéficos no controlo da progressão da nefropatia diabética, independentemente da sua ação no controlo da tensão arterial.^{48,52,53} O estudo DETAIL veio confirmar que a terapêutica com ARA apresenta igual eficácia à terapêutica com IECA.⁴¹

Com a introdução de bloqueadores do ERAA na terapêutica dos doentes diabéticos, o fenótipo desta patologia tem sofrido algumas alterações, tendo-se tornado frequente a existência de nefropatia diabética sem a presença de albuminúria. No entanto, incidência e progressão para DRC-5 permaneceu estanque nas últimas décadas, colocando algumas questões sobre o valor prognóstico da proteinúria.⁵⁴ Um estudo observacional realizado por Minutolo et al. mostrou que o risco cardiorrenal de doentes com nefropatia diabética não albuminúrica (albumina urinária < 0,15g/24h) era semelhante aqueles doentes com DRC não diabéticos. Mostrou também que na nefropatia diabética com presença de albuminúria > 0,15g/24h, o risco de mortalidade e o risco de eventos cardiovasculares estão aumentados em comparação aos doentes não diabéticos com DRC.^{54,55} Estas observações são sugestivas de que o aumento do risco poderá não ser causado pela diabetes *per se*, pois a evolução para DRC-5 parece ser independente da diabetes e modulada pela presença de albuminúria.^{54,55}

11. Proteinúria, DRC e Doença Cardiovascular

A principal causa de morte dos doentes com DRC é a morte cardiovascular e é mais provável que um doente renal crónico morra por um evento cardiovascular do que iniciar diálise.⁵⁶ Por outro lado, a própria DRC é um preditor de maus resultados na doença cardiovascular.⁵⁷

Para além da redução da TFG, a albuminúria é um fator de risco independente e com grande impacto para doença cardiovascular, nomeadamente doença coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e morte súbita cardíaca. O estudo PREVEND mostrou que um aumento para o dobro do rácio albumina-creatinina se associou a um aumento significativo da mortalidade cardiovascular. Por sua vez, o *Framingham Heart Study* mostrou que o rácio albumina-creatinina urinária é um importante marcador de risco de insuficiência cardíaca. Já o *Epic Norfolk Study* mostrou que a presença de albuminúria se associava a um aumento do risco de AVC até 2,5 vezes superior.⁵⁸ Perante as fortes evidências da sua importância na doença cardiovascular, a TFG e o valor de albuminúria já foram incluídas na avaliação do risco de morte cardiovascular das principais *guidelines* de Nefrologia.⁵⁹

Por outro lado, a resposta da proteinúria às terapêuticas instituídas também tem valor prognóstico. O estudo LIFE mostrou que a redução dos valores de albuminúria se associou a menor risco de eventos cardiovasculares e o estudo RENAAL mostrou que uma redução da albuminúria aos 6 meses se associava a redução do risco cardiovascular e, em particular, do risco de insuficiência cardíaca.⁵⁸

No estudo PREVEND, foi medida a excreção urinária de albumina de 6800 participantes 4 anos após a medição de base. Os indivíduos que passaram de elevada excreção proteica na urina para baixa apresentaram menor risco de eventos cardiovasculares do que aqueles cuja excreção de albumina se manteve elevada. Por outro lado, os indivíduos que passaram de baixa excreção urinária de albumina para elevada ou que se mantiveram com elevada excreção durante este tempo apresentaram risco de eventos cardiovasculares significativamente mais elevado.⁵⁸

11.1 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de hospitalização nos doentes com DRC, associando-se a um aumento da mortalidade e morbidade.⁶⁰ A prevalência e a incidência da IC tendem a aumentar com o agravamento da DRC, tendo alguns estudos sugerido que é de 12-36 vezes mais comum em doentes sob diálise que na população em geral.⁶⁰ Por outro lado, em doentes com insuficiência cardíaca estabelecida, a

redução da TFG e a albuminúria são preditores independentes de progressão da IC e de mortalidade.^{61,62}

A interação coração-rim é complexa mas está bem estabelecida, e a lesão de um órgão implica fortemente a lesão do outro, definindo-se o síndrome cardio-renal. Este é estabelecido por um ciclo vicioso de dano nos dois órgãos, através da ativação de mecanismo inflamatórios, hemodinâmicos e neuro-hormonais.⁶³ As alterações hemodinâmicas secundárias à DRC e à ICC, como congestão, aumento da pressão venosa e redução do *output* cardíaco levam à ativação desregulada e nefasta do sistema RAA e do sistema nervoso simpático. Por outro lado, está documentado um status pró-inflamatório típico das patologias crónicas com libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1, IL-6 e PCR, consequência do estímulo da libertação de angiotensina II e de aldosterona.⁶³ A consequência final é lesão endotelial, aterosclerose e desenvolvimento de fibrose e calcificação vascular que culminam em dano renal e do miocárdio simultâneo.⁶⁴

De facto, independentemente da agressão inicial, as consequências irreversíveis ocorrem em ambos os órgãos.⁶⁴

Para além das alterações hemodinâmicas e neuro-hormonais, a proteinúria parece ter um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da IC. Os processos fisiopatológicos da proteinúria e da IC parecem ter alguma sobreposição, estando ambas associadas estados de inflamação sistémica, stress oxidativo e disfunção endotelial.^{65,66} Por outro lado, a albuminúria também se apresenta como um importante ativador do sistema RAA, que se sabe ser um dos principais contribuidores no desenvolvimento da IC, principalmente com fração de ejeção (FE) reduzida.

Um estudo prospetivo de 2018 realizado por Naylor et al., mostrou que a DRC e a albuminúria se associam, em geral, a um risco aumentado de IC. Verificou-se que a presença de albuminúria se correlacionava com a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e a um risco duas vezes superior de desenvolver IC com FE reduzida.⁶⁶ Esta associação entre a albuminúria e alterações estruturais e funcionais cardíacas foi também identificada noutros estudos.^{67,68} O estudo PREVEND também mostrou que a redução da TFG se associava a um maior risco de IC mas que uma excreção urinária de albumina mais elevada se associava mais ao desenvolvimento de IC com FE.^{66,69} Ainda não há consenso no estabelecimento da relação da albuminúria com uma forma específica de IC, mas é consensual que, a par da redução da TFG, a albuminúria é um fator de risco para desenvolvimento e progressão de IC.⁶⁶

Em doentes com DRC, a combinação da TFG e do rácio albumina-creatinina mostrou ser superior que os fatores de risco modificáveis tradicionais a prever vários *outcomes*

cardíacos, entre os quais insuficiência cardíaca.⁷⁰ De forma individual, este rácio mostrou ser o melhor preditor de *outcomes* cardiovasculares que não a doença coronária.⁷⁰

Relativamente ao diagnóstico de IC em doente com DRC, este é muitas vezes dificultado pela sobreposição de sintomas entre as duas entidades, principalmente em doentes com perda significativa de albumina na urina e hipoalbuminémia. O diagnóstico de IC é maioritariamente clínico, baseando-se em sinais e sintomas de congestão e aumento da pressão de enchimento cardíaco, muitas vezes encontrados também em doentes com DRC proteinúrica.⁶⁰ Como consequência, parece existir uma percentagem elevada de doentes DRC com IC não diagnosticada e por conseguinte subtratados.⁶⁰ Num estudo em que foi aplicado uma versão modificada do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) a um grupo de doentes participantes do estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), objetivou-se que 25% dos doentes com um diagnóstico bem definido de DRC apresentavam sintomatologia significativa de IC.⁷¹ Foi também determinado que o risco a curto prazo de desenvolvimento de IC era maior em doentes com maior sintomatologia determinada pelo KCCQ, sugerindo que este questionário pode ser uma ferramenta útil para rastreio de IC na DRC.^{60,71}

De forma semelhante, exames laboratoriais e imagiológicos são de utilidade limitada na distinção entre estas entidades, uma vez que não estão definidos valores *cut-off* para NT-proBNP e hs-TnT na DRC.^{60,72}

Relativamente à terapêutica, os antagonistas do recetor da angiotensina-inibidores da neprilisina apresentaram benefícios cardiovasculares inequívocos no estudo *PARADIGM-heart failure*, levando à antecipação do seu término.^{73,74} No entanto, apesar de se observar menor elevação da creatinina e hipercaliémia do que com IECA, verificou-se um aumento do rácio albumina-creatinina.^{74,75} Por sua vez, o estudo levado a cabo por Haynes *et al.* não encontrou diferenças neste rácio entre o grupo sacubitril/valsartan e o grupo irbesartan.^{74,76} No geral, estes fármacos parecem ter melhores efeitos renais benéficos e maior redução de maus *outcomes* cardiovasculares em comparação ao inibidores do ERAA e por isso a sua utilização está a ser cada vez mais frequente.⁷⁴

Os inibidores da SGLT-2 têm mostrado efeitos benéficos em contexto de IC em doentes com albuminúria. O estudo EMPA-REG mostrou uma redução de 39% do risco de hospitalização por IC em doentes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.^{77,78} O estudo CANVAS mostrou uma redução da albuminúria, bem como redução de morte cardiovascular.^{78,79} Ambos os estudos mostraram benefícios renais a par com os benefícios cardíacos, nomeadamente a redução da albuminúria, redução do declínio da TFG e redução da evolução para DRT e mortes por problemas renais.^{74,77} Assim, estes fármacos são muito promissores em doentes diabéticos com IC e DRC, principalmente se proteinúricos. O seu

benefício renal foi tão marcado que estão a decorrer estudos com estes fármacos em DRC, na ausência de *diabetes mellitus*.⁷⁸

11.2 Doença Arterial Coronária

Os doentes com DRC apresentam maior risco de desenvolver doença coronária que a população em geral,⁸⁰ sendo o risco de morte cardiovascular proporcional à gravidade da DRC.^{80,81} A apresentação clínica de doença coronária isquémica é muitas vezes atípica, manifestando-se com equivalentes anginosos como dispneia e cansaço e é frequente que a primeira apresentação de doença coronária seja enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST.⁸⁰

O desenvolvimento de aterosclerose na DRC relaciona-se não só com fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular, como a HTA, hábitos tabágicos, dislipidemia, diabetes e obesidade,⁸² mas também fatores não-tradicionais que podem ser preditores de risco cardiovascular nestes doentes, entre os quais: marcadores de disfunção renal, como a proteinúria e a TFG, calcificação coronária, inflamação, hipertrofia do ventrículo esquerdo, alterações decorrentes da doença mineral óssea, como hiperfosfatémia e hipercalcémia, e anemia.^{80,82-84}

Na DRC, os mediadores pro-inflamatórios e o stress oxidativo encontram-se aumentados. Simultaneamente, há um aumento da ativação do ERAA, que tem como consequência, o efluxo de colesterol dos macrófagos e o aumento da oxidação de LDL, bem como desregulação do metabolismo fosfocálcico, com consequente degradação de membranas extracelulares pelas metaloproteinases, apoptose de células musculares lisas dos vasos e diferenciação osteogénica. Todos estes fatores contribuem para a calcificação da camada íntima e média dos vasos, ocorrendo nestes doentes uma aceleração do processo de aterosclerose.⁸⁵

As mais recentes *guidelines* da *European Society of Cardiology* dedicadas a doença arterial coronária crónica, de 2019, apresentam algumas recomendações específicas na DRC, nomeadamente o ajuste das doses de fármacos à TFG e a minimização do uso de agentes de contraste iodados. Relativamente a procedimentos invasivos, descrevem que em doentes com DRC a cirurgia de bypass coronário se associa a maior risco de morte, acidente vascular cerebral e recidivas das lesões e que a angioplastia percutânea com stent farmacológico se associa também a maior risco a longo prazo de revascularizações repetidas.⁸⁶ Salvo estas particularidades, o diagnóstico, a adoção de modificações de estilo de vida para controlo de fatores de risco e o tratamento farmacológico seguem as indicações para a população em geral. Relativamente ao tratamento com estatinas, o grupo de trabalho KDIGO lançou em

2013 recomendações que sugerem o uso destes fármacos em doentes com idade superior a 50 anos, independentemente da TFG e que não realizem tratamento dialítico, e a doentes entre os 18 e os 49 anos com DRC que não realizem diálise e apresentem um dos seguintes: doença coronária conhecida, *diabetes mellitus*, AVC isquémico prévio ou SCORE>10%.⁸⁷

Quanto aos síndromes coronárias agudas (SCA), o grupo de trabalho KDIGO deixa também recomendações, nomeadamente a adoção de modificações de fatores de risco, à semelhança dos que são aconselhados à população geral, que inclui cessação tabágica, exercício físico, peso adequado, correção dos valores lipídicos, com eventual necessidade de terapêutica com estatinas, objetivo glicémico ótimo de HbA1c<7%, valores tensionais 130/80mmHg para doentes com albuminúria > 300mg/24horas, terapêutica antiplaquetária secundária com aspirina e correção de anemia de forma individualizada.

As avaliações de risco que permitem adotar medidas adequadas de prevenção de doença arterial coronária assentam em informação obtida em estudos realizados na população em geral,⁸⁸ não incorporando variáveis específicas da função renal, como TFG ou albuminúria, apesar de muitas vezes estarem facilmente disponíveis.⁸⁰ Na DRC, o risco é subestimado por estes métodos e, apesar desta subestimação não ser uniforme,⁸⁹ acrescentar variáveis da função renal poderia melhorar a predição do risco nestes doentes.⁷⁰

Segundo a hipótese de Steno, a presença de proteinúria é representativa de doença vascular generalizada e disfunção endotelial, representando, não necessariamente um fator patogénico, mas sim um marcador de severidade e duração da doença cardiovascular.^{82,90} De facto, a proteinúria correlaciona-se com a calcificação das artérias coronárias. Por outro lado, a proteinúria parece induzir alterações do proteossoma das *high-density lipoproteins* (HDL), lipoproteínas com efeitos anti-inflamatórios e anti-aterogénicos.⁹¹

Uma meta-análise publicada em 2008 mostrou que a proteinúria em doentes DRC se associava a um risco aumentado de doença coronária, proporcional à severidade da proteinúria e que a redução da proteinúria estava associada a uma redução do risco de eventos cardiovasculares.⁸² Vários estudos vieram confirmar esta hipótese mas tal não se verifica em todas as sub-populações que compreendem o grupo de doentes com DRC.^{90,92-95} Numa análise *post-hoc* do estudo DCCT/EDIC, em doentes com DRC e *diabetes mellitus* tipo 1, verificou-se que o risco de eventos cardiovasculares se mantinha, mesmo com redução da albuminúria.⁹⁶ Também numa análise *post-hoc* do estudo ALTITUDE, verificou-se que a redução da albuminúria não se associou a redução do risco de eventos cardiovasculares.⁹⁷

Mostrou-se recentemente que a combinação da TFG com o rácio albumina-creatinina foi superior a todos os fatores de risco cardiovascular a predizer doença coronária, exceto a diabetes, reforçando a importância de incluir estes parâmetros na avaliação do risco dos doentes com DRC.^{56,70}

Alguns estudos têm também associado o grau de proteinúria de doentes renais crónicos com a intensidade da calcificação das artérias coronárias, bem como de outros leitos vasculares,⁹⁸ tendo sido observado que, em doentes com DRC e *diabetes mellitus* tipo 2, o aumento da albuminúria se relacionava com um aumento da calcificação das artérias coronárias.^{99,100}

O risco de morte súbita cardíaca (MSC) parece estar também aumentado nos doentes com proteinúria. O estudo REGARDS demonstrou que em doentes com DRC a albuminúria se associava a maior risco de MSC de forma independente mesmo após ajuste à TFG. De facto, em doentes com TFG normais, um rácio albumina-creatinina >30mg/g associou-se a maior risco de MSC.¹⁰¹

12. Conclusão

A proteinúria apresenta um papel importante na fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico em doentes com DRC e é uma das temáticas mais exploradas na Nefrologia. Para além disso, tem um papel preponderante no desenvolvimento de algumas das comorbilidades mais associadas à DRC, nomeadamente a HTA, a *diabetes mellitus* e a doença aterosclerótica e cardiovascular.

Independentemente da severidade da DRC, a proteinúria associa-se a um pior prognóstico renal e vital, tendo sido extensamente demonstrado que a sua redução se associa a redução do risco de maus *outcomes* renais e cardiovasculares.

No entanto, há algumas lacunas por preencher na compreensão do papel da proteinúria como causa e consequência de doença e na sua importância na individualização terapêutica e como marcador prognóstico. Em doentes com comorbilidades como a *diabetes mellitus* e a HTA o seu papel como fator de mau prognóstico encontra-se bem estabelecido, sendo que o tratamento destas inclui o recurso a fármacos que visam a redução da proteinúria. Mas na doença coronária, a proteinúria ainda não foi integrada nas avaliações de risco para esta patologia em doentes com DRC, nomeadamente em orientações internacionais, apesar desta ser melhor preditor de eventos cardiovasculares na DRC do que os fatores de risco tradicionais.

Por outro lado, o surgimento de novos fármacos que parecem promissores na redução do risco de progressão da DRC, do risco cardiovascular e do risco de mortalidade global, está a mostrar que parte do seu benefício se prende com a redução da proteinúria, reforçando a importância deste marcador.

13. Bibliografia

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
2. Taal MW. Progress in risk prediction for people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(6):519-524. doi:10.1097/MNH.0000000000000072
3. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150. doi:10.3182/20140824-6-za-1003.01333
5. Gorriz JL, Martinez-Castelao A. Proteinuria: Detection and role in native renal disease progression. *Transplant Rev*. 2012;26(1):3-13. doi:10.1016/j.trre.2011.10.002
6. Garg P, Rabelink T. Glomerular Proteinuria: A Complex Interplay Between Unique Players. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(4):233-242. doi:10.1053/j.ackd.2011.06.001
7. Leung AKC, Wong AHC, Barg SSN. Proteinuria in children: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2017;95(4):248-254.
8. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):2974-2984. doi:10.1681/ASN.2006040377
9. Cravedi P, Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(4):516-523. doi:10.1111/bcp.12104
10. Hodgkins KS, Schnaper HW. Tubulointerstitial injury and the progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6):901-909. doi:10.1007/s00467-011-1992-9
11. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: A new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):779-792. doi:10.1007/s00467-013-2436-5
12. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
13. Vart P, Scheven L, Lambers Heerspink HJ, De Jong PE, De Zeeuw D, Gansevoort RT. Urine Albumin-Creatinine Ratio Versus Albumin Excretion for Albuminuria Staging: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):70-78. doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.025
14. Wu HY, Peng Y Sen, Chiang CK, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for

- microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-1115. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1363
15. Fryar CD, Ostchega Y, Hales C, Zhang G, Kruszon-Moran D. Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017;289:1-8
 16. Gargiulo R, Suhail F, Lerma E V. Hypertension and chronic kidney disease. *Disease-a-Month.* 2015;61(9):387-395. doi:10.1016/j.disamonth.2015.07.003
 17. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: Unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014;28(2):74-79. doi:10.1038/jhh.2013.55
 18. Seccia TM, Carocchia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens.* 2017;35(2):205-212. doi:10.1097/HJH.0000000000001170
 19. Raina R, Chauvin A, Chakraborty R, et al. The Role of Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis.* 2020;6(1):22-34. doi:10.1159/000504623
 20. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of Hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015;22(2):88-95. doi:10.1053/j.ackd.2014.09.004
 21. Maione A, Annemans L, Strippoli G. Proteinuria and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1137-1147. doi:10.1038/ajh.2009.161
 22. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9463):939-946. doi:10.1016/S0140-6736(05)71082-5
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:337-414. doi:10.1111/nep.12168
 24. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol 25.; 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
 25. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med.* 1994;330(13):877-884. doi:10.1056/NEJM199403313301301
 26. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939

27. Contreras G, Greene T, Agodoa LY, et al. Blood pressure control, drug therapy, and kidney disease. *Hypertension*. 2005;46(1):44-50. doi:10.1161/01.HYP.0000166746.04472.60
28. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2019;79(4):365-379. doi:10.1007/s40265-019-1064-1
29. Hamrahian SM. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(5):1-7. doi:10.1007/s11906-017-0739-9
30. Slagman MCJ, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: Randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343(7818):1-10. doi:10.1136/bmj.d4366
31. NICE Clinical Guidelines. Chronic kidney disease in adults: assessment and management Clinical guideline (CG182). Nice. 2014. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182> - Consultado a 16/02/2020, às 09:02
32. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-1909. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
33. Komers R, Gipson DS, Nelson P, et al. Efficacy and Safety of Sparsentan Compared With Irbesartan in Patients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Randomized, Controlled Trial Design (DUET). *Kidney Int Reports*. 2017;2(4):654-664. doi:10.1016/j.ekir.2017.02.019
34. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: Report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension*. 2010;56(5):824-830. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156976
35. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-2446. doi:10.1056/NEJMoa0708379
36. Klimontov V V., Korbut AI. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2019;13(1):474-479. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.014
37. Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: An updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):1-7. doi:10.1186/1756-0500-7-415
38. León Jiménez D, Cherney DZI, Bjornstad P, Guerra LC, Miramontes González JP. Antihyperglycemic agents as novel natriuretic therapies in diabetic kidney disease. *Am*

- J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1406-F1415. doi:10.1152/ajprenal.00384.2017
39. Rossing P, Persson F, Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S31-S37. doi:10.1016/j.nephro.2018.02.007
 40. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
 41. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):579-592. doi:10.1007/s10557-017-6755-9
 42. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662-675. doi:10.1016/j.jfma.2018.02.007
 43. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: Diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361-377. doi:10.1038/s41581-018-0001-y
 44. Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint. *Kidney Int*. 2008;74(1):22-36. doi:10.1038/ki.2008.128
 45. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;433(4):359-361. doi:10.1016/j.bbrc.2013.02.120
 46. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care*. 2019;42(January):S124-S138. doi:10.2337/dc19-s011
 47. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. 2019. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> - Consultado a 21/01/2020, às 16:00
 48. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026
 49. Menne J, Ritz E, Ruilope LM, Chatzikyrykou C, Viberti G, Haller H. The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):1-13. doi:10.1161/JAHA.114.000810
 50. Perna A. The BErgamo NEphrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT): Design and baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 2003;24(4):442-461.

doi:10.1016/S0197-2456(03)00028-X

51. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):731-738. doi:10.1080/00365510802187226
52. Brenner B, Cooper M, Zeeuw D de, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. 2001;345(12):861-869.
53. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345:851–60.
54. Chan GCW, Tang SCW. Proteinuria reaffirmed as a risk modifier in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):1873-1874. doi:10.1093/ndt/gfy208
55. Minutolo R, Gabbai FB, Provenzano M, et al. Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: Pooled analysis of four cohort studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(11):1942-1949. doi:10.1093/ndt/gfy032
56. Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in CKD. *Semin Nephrol*. 2018;38(3):208-216. doi:10.1016/j.semnephrol.2018.02.002
57. Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. Prognostic value of chronic kidney disease measures in patients with cardiac disease. *Circ J*. 2017;81(8):1075-1084. doi:10.1253/circj.CJ-17-0550
58. Sarnak MJ, Astor BC. Implications of Proteinuria: CKD Progression and Cardiovascular Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18(4):258-266. doi:10.1053/j.ackd.2011.04.002
59. Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in People with CKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;25(6):102. doi:10.1097/MNH.0000000000000265.
60. Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart*. 2017;103(23):1843-1853. doi:10.1136/heartjnl-2016-310794
61. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469. doi:10.1093/eurheartj/eh386
62. Masson S, Latini R, Milani V, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure data from the GISSI-Heart failure trial. *Circ Hear Fail*. 2010;3(1):65-72. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881805
63. Carubelli V, Metra M, Lund LH. Negotiating renal dysfunction when treating patients with

- heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(2):113-122. doi:10.1080/14779072.2018.1422178
64. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051
 65. Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria is independently associated with cardiac remodeling, abnormal right and left ventricular function, and worse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Hear Fail.* 2014;2(6):586-596. doi:10.1016/j.jchf.2014.05.016
 66. Naylor M, Larson MG, Wang N, et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):615-623. doi:10.1002/ehf.778
 67. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J. Influence of Chronic Kidney Disease on Cardiac Structure and Function. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(9). doi:10.1007/s11906-015-0581-x
 68. Lieb W, Mayer B, Stritzke J, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2780-2787. doi:10.1093/ndt/gfl364
 69. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J.* 2013;34(19):1424-1431. doi:10.1093/eurheartj/ehf066
 70. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514-525. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6
 71. Mishra RK, Yang W, Roy J, et al. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score Is Associated With Incident Heart Failure Hospitalization in Patients With Chronic Kidney Disease Without Previously Diagnosed Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2015;8(4):702-708. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002097
 72. Arrigo M, Cippà PE, Mebazaa A. Cardiorenal Interactions Revisited: How to Improve Heart Failure Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *Curr Heart Fail Rep.* 2018;15(5):307-314. doi:10.1007/s11897-018-0406-8
 73. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077
 74. Hsu S, Bansal N. Updates in the management of heart failure for the chronic kidney

- disease patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28(3):262-266. doi:10.1097/MNH.0000000000000497
75. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2018;6(6):489-498. doi:10.1016/j.jchf.2018.02.004
 76. Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: A randomized double-blind trial. *Circulation.* 2018;138(15):1505-1514. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034818
 77. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi:10.1056/NEJMoa1515920
 78. Shah KS, Fang JC. Is Heart Failure with Preserved Ejection Fraction a Kidney Disorder? *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(11):1-6. doi:10.1007/s11906-019-0993-0
 79. Guthrie R. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2018;130(2):149-153. doi:10.1080/00325481.2018.1423852
 80. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(14):1823-1838. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1017
 81. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
 82. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2008;5(10):1486-1495. doi:10.1371/journal.pmed.0050207
 83. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0192895
 84. de Chickera SN, Bota SE, Kuwornu JP, et al. Albuminuria, reduced kidney function, and the risk of ST-and non–ST-segment–elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(20). doi:10.1161/JAHA.118.009995
 85. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic Kidney Disease as a Coronary Artery Disease Risk Equivalent. 2013:1-6. doi:10.1007/s11886-012-0340-4
 86. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.

doi:10.1093/eurheartj/ehz425

87. Tonelli MA, Wanner C, Cass A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lipid work group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(3):1-315.
88. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 PART B):2935-2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005
89. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(3):217-224. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.037
90. Harrison TG, Tam-Tham H, Hemmelgarn BR, et al. Change in Proteinuria or Albuminuria as a Surrogate for Cardiovascular and Other Major Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019;35(1):77-91. doi:10.1016/j.cjca.2018.10.014
91. Shao B, Zelnick LR, Wimberger J, et al. Albuminuria, the High-Density Lipoprotein Proteome, and Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus: The DCCT/EDIC Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020:1483-1491. doi:10.1161/ATVBAHA.119.312556
92. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : Lessons from RENAAL. 2004;65:2309-2320. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00653.x
93. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in Albuminuria Translates to Reduction in Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. 2005:198-202. doi:10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a
94. Schmieder RE, Mann JFE, Schumacher H, et al. Changes in Albuminuria Predict Mortality and Morbidity in Patients with Vascular Disease. 2011:1353-1364. doi:10.1681/ASN.2010091001
95. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Reduction in Microalbuminuria as an Integrated Indicator for Renal and Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. 2007;56(June):1727-1730. doi:https://doi.org/10.2337/db06-1646
96. Boer IH De, Gao X, Cleary PA, et al. Albuminuria Changes and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. 2016:1-9. doi:10.2215/CJN.02870316
97. Heerspink HJL, Persson F, Brenner BM, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients

- with type 2 diabetes : a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *LANCET Diabetes Endocrinol.* 2020;4(4):309-317. doi:10.1016/S2213-8587(15)00469-6
98. Qunibi WY. Cardiovascular Calcification in Nondialyzed Patients with Chronic Kidney Disease. *Semin Dial.* 2007;20(2):134-138. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00260.x
 99. Yoshida M, Takamatsu J, Yoshida S, et al. Scores of coronary calcification determined by electron beam computed tomography are closely related to the extent of diabetes-specific complications. *Horm Metab Res.* 1999;31(10):558-563. doi:10.1055/s-2007-978795
 100. Wagenknecht LE, Bowden DW, Carr JJ, Langefeld CD, Freedman BI, Rich SS. Familial aggregation of coronary artery calcium in families with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;50(4):861-866. doi:10.2337/diabetes.50.4.861
 101. Deo R, Khodneva YA, Shlipak MG, et al. Albuminuria, kidney function, and sudden cardiac death: Findings from The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):65-71. doi:10.1016/j.hrthm.2016.08.004