

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

FATORES DE RENOPROTEÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÓNICA DESDE A INFÂNCIA

Ana Luísa Costa dos Reis Silva

Orientadora: Professora Doutora Helena Maria Pereira Faria Jardim

Porto, 2013/2014

Ana Luísa Costa dos Reis Silva

Fatores de Renoproteção na Doença Renal Crónica desde a Infância

**Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto**

Ano Letivo 2013/2014

Orientadora: Professora Doutora Helena Maria Pereira Faria Jardim

Categoria: Pediatra e Nefrologista Pediátrica no CHP/HSA, Regente das Unidades Curriculares de Pediatria do ICBAS

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

ÍNDICE

Resumo.....	1
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Definição.....	4
Epidemiologia.....	6
Patofisiologia.....	7
Estratégias terapêuticas para retardar a progressão da DRC.....	11
Hipertensão.....	12
Proteinúria.....	16
Dislipidémia.....	17
Anemia.....	19
Acidose Metabólica.....	20
Ácido Úrico.....	20
Vitamina D.....	20
Nutrição.....	24
Outros agentes.....	25
Conclusão.....	26
Bibliografia.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Mecanismos da progressão renal.	9
Figura 2 Patofisiologia e estratégias terapêuticas na DRC.	11
Figura 4 Fontes e metabolismo da vitamina D.	21
Figura 5 Alguns mecanismos envolvidos na redução dos níveis de 1,25(OH)2D na DRC... ..	22

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Critérios para DRC.....	4
Tabela 2 Classificação da DRC com base na TFG	5
Tabela 3 Epidemiologia da DRC.	6
Tabela 4 Etapas na progressão renal.....	9
Tabela 5 Definição de Hipertensão em crianças e adolescentes.	12

ABREVIATURAS E SIGLAS

AGII: Angiotensina II

AGPI ω -3: Ácidos gordos polinsaturados ω 3

ARA: Antagonista da aldosterona

BCC: Bloqueador dos canais de cálcio

CKiD: *Chronic kidney disease in children*

DCV: doença cardiovascular

DP: Desvio padrão

DRC: doença renal crónica

DRET: Doença renal em estágio terminal

EPO: Eritropoietina

EROs: Espécies reativas de oxigénio

ESCAPE: *Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of the CRF in Pediatric Patients*

ESH: European Society of Hipertension

ET-1: Endotelina 1

FR: Função renal

IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MAPA: Medição ambulatória da pressão arterial

P: Fósforo

PA: Pressão arterial

PA: Pressão arterial diastólica

PAI: Inibidor do ativador do plasminogénio

PAs: Pressão arterial sistólica

Pmpa: por milhão de população relacionada à idade

PTH: Hormona paratiroideia

SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

TFG: taxa de filtração glomerular

TGF β : Fator de crescimento transformante β

TIMP: Inibidor tecidual de metaloproteinases

TSR: Terapêutica de substituição renal

UVB: Ultravioleta B

1,25(OH) $_2$ D: 1,25-di-hidroxitamina D

25(OH)D: 25-hidroxitamina

RESUMO

A doença renal crónica em idade pediátrica é uma situação rara mas grave e com importantes implicações a longo prazo. Esta comporta o risco de perda progressiva da função renal e de doença cardiovascular, estando a sua instalação durante a infância associada a uma maior taxa de mortalidade comparando com controlos da mesma idade. Assim, a sua deteção e tratamento precoces são cruciais no sentido de atrasar ou até prevenir a sua progressão.

Os objetivos desta revisão bibliográfica são analisar a definição, epidemiologia e patofisiologia da doença renal crónica na infância, expor os fatores que influenciam a sua evolução e as estratégias terapêuticas para atrasar a sua progressão.

Independentemente da doença renal de base, a hipertensão e proteinúria constituem os fatores de risco mais importantes para a progressão da doença. Assim, as estratégias terapêuticas devem visar um controlo eficiente da pressão arterial e redução da excreção proteica urinária. Outros fatores que potencialmente contribuem para a progressão da doença renal incluem a dislipidemia, anemia, acidose metabólica, hiperuricemia, deficiência de vitamina D e dieta. Assim, além do controlo rigoroso da pressão arterial e redução da excreção proteica urinária, o controlo destes fatores deve ser abrangido com vista à diminuição da deterioração da função renal.

Uma vez que estratégias de desaceleração da taxa de progressão da doença renal e de adiamento da doença renal em estágio terminal terão impacto na expectativa e qualidade de vida destes doentes o controlo rigoroso dos fatores de risco conhecidos e a adoção de novos fármacos e novas formas de tratamento é de grande importância e depende duma rigorosa investigação, nomeadamente no contexto específico da população pediátrica.

Palavras-chave: Doença renal crónica, crianças, progressão da doença renal, renoproteção, hipertensão, proteinúria, dislipidemia, anemia, vitamina D.

ABSTRACT

Chronic kidney disease in children is a rare but serious condition with important long term implications, carrying the risk of progressive loss of renal function and cardiovascular disease. Its settlement during childhood is associated with a higher mortality rate compared with controls of the same age. Thus, early detection and treatment are critical in order to delay or even prevent the disease's progression.

The purpose of this literature review is to analyze the definition, epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease during childhood, exposing the factors influencing its development and therapeutic strategies to delay its progression.

Regardless of the underlying renal disease, hypertension and proteinuria are the most important risk factors for the progression of the disease. Thus, therapeutic strategies should aim at an efficient blood pressure control and urinary protein excretion reduction. Other factors that potentially contribute to the progression of renal disease include hyperlipidemia, anemia, metabolic acidosis, hyperuricemia, vitamin D deficiency and diet. Therefore, besides the strict control of blood pressure and reduction of urinary protein excretion, keeping these factors under scrutiny is a must in order to reduce deterioration of renal function.

Strategies for slowing the rate of progression of renal disease and postponement of end-stage renal disease will impact the expectation and quality of life of these patients, however, the strict control of known risk factors and the adoption of new drugs and new treatments is of great importance and is dependent on a thorough investigation, particularly in the specific context of the pediatric population.

Keywords: Chronic kidney disease, children, renal disease progression, nephroprotection, hypertension, proteinuria, dyslipidemia, anemia, vitamin D.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crónica (DRC) em idade pediátrica é rara mas devastadora. O tempo de progressão da doença pode ser muito variável sugerindo a influência de vários fatores de risco parecendo ser a hipertensão e proteinúria os mais importantes. Contudo, a dislipidemia, anemia, acidose metabólica, hiperuricemia, deficiência de vitamina D e dieta também parecem possuir um papel importante.

A DRC comporta o risco de perda progressiva de função renal (FR), mas também de doença cardiovascular (DCV). Além disso, na população pediátrica, outras implicações importantes, como o crescimento, qualidade de vida futura, taxas de empregabilidade e independência parental têm de estar presentes. Assim, estratégias que diminuam a progressão da lesão renal e atrasem a instalação de DRC, doença renal crónica em estágio terminal (DRET) e DCV terão um impacto importante na expectativa e qualidade de vida destes doentes.

Esta revisão bibliográfica analisa a definição de DRC, com as especificidades para esta idade, a epidemiologia nesta população, os mecanismos patofisiológicos e finalmente, as estratégias de prevenção de progressão da doença renal (DR), tanto as mais estabelecidas como aquelas cada vez mais alvo de investigação.

DEFINIÇÃO

A expressão DRC engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes associados à FR anormal e ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG).[1]

A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) define a DRC como uma anormalidade da estrutura ou FR, presente por mais de três meses, com implicações na saúde devendo cumprir um dos critérios presentes na tabela 1.[2]

Tabela 1 Critérios para DRC. Adaptado de KDIGO, CKD Work Group,2012 [2]

Critérios para DRC (cada um presente por mais de três meses)	
Diminuição da TFG	<u>TFG<60ml/min/1.73m²</u> , independentemente da presença de outros marcadores de DRC
Marcadores de lesão renal (um ou mais)	<p><u>Albuminúria</u> (taxa excreção albumina≥30 mg/24 horas; rácio albumina-creatinina≥30mg/g [≥3 mg/mmol])</p> <p><u>Anormalidades:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • do sedimento urinário • electrolíticas ou outras devido a distúrbios tubulares renais • detetadas pela histologia • estruturais detetadas pela imagiologia <p><u>História de transplante renal</u></p>

Em geral, esta definição pode aplica-se a crianças (0-18 anos), com as seguintes exceções:[2]

- O critério da duração > 3M não se aplica a recém-nascidos ou crianças com <3M de idade;
- O critério da TFG<60ml/min/1.73m² não se aplica a crianças com <2 anos de idade, nas quais se deve aplicar um valor apropriado à idade;
- A proteína urinária total ou a taxa de excreção de albumina acima do valor normal para a idade pode ser substituída por albuminúria≥30mg/24 horas;
- Todas as anormalidades eletrolíticas devem ser definidas em função de valores normativos para a idade.

Apesar de muitas crianças nascerem com uma creatinina sérica normal para a idade, vão cumprir a definição de DRC com base em anormalidades estruturais, apesar da TFG normal, podendo ser assim classificadas nos primeiros dias de vida.[2]

A TFG normal nos RN é $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ não se esperando obter valores de TFG ajustada à área de superfície corporal comparáveis aos adultos antes dos 2 anos. Ocorre um aumento na TFG nos primeiros meses de vida devido ao aumento da pressão arterial (PA), diminuição na resistência vascular renal, redistribuição do fluxo sanguíneo intra-renal para os nefrônios corticais superficiais e aumento do tamanho glomerular e permeabilidade capilar. Assim, a aplicação direta dos limiares de TFG desta definição não seriam apropriados em crianças com <2 anos já que os seus valores normativos máximos seriam inferiores aqueles dos adultos e crianças mais velhas, e a maioria dos recém-nascidos e crianças seriam classificadas *a priori* como tendo uma diminuição da TFG.[2]

A lista mais completa de valores de referência da TFG estratificada para a idade pode ser encontrada na revisão de Schwartz e Furth sobre a medição e estimativa da TFG na DRC pediátrica.[2]

De igual modo, devem utilizar-se valores normativos aplicados à idade para interpretar a excreção proteica urinária assim como outros valores urinários e séricos importantes.[2]

A DRC pode ser classificada com base na causa, estadios de TFG e albuminúria. Segue-se o estadiamento com base na TFG, para crianças com mais de 2 anos de idade:

Tabela 2 Classificação da DRC com base na TFG (* em relação ao nível em adultos jovens; na ausência de evidência de lesão renal, os estádios 1 e 2 não preenchem os critérios para DRC). Adaptado de KDIGO, CKD Work Group (2012)[2]

Estadio	TFG (ml/min/1,73m ²)	
1	≥ 90	Normal ou alta
2	60-89	Diminuição leve*
3a	45-59	Diminuição leve a moderada
3b	30-44	Diminuição moderada a severa
4	15-29	Diminuição severa
5	<15	Insuficiência Renal

Novamente, este sistema não pode ser aplicado a crianças com menos de 2 anos já que estas têm normalmente valores mais baixos de TFG mesmo quando corrigidos para a área de superfície corporal. Assim, sugere-se classificar estas crianças como tendo uma TFG normal ou com redução moderada ou severa, com base nos limites normativos e desvio padrão (DP) para o método de medição utilizado. Para a KDIGO um valor de TFG mais do que 1 DP abaixo da média, deve causar preocupação e monitorização mais intensa. Para

ajuste de dosagem de fármacos, é sugerido que crianças com TFG mais que 1 e menos que 2 DP da média sejam classificadas como tendo redução moderada da TFG enquanto aquelas com mais de 2 DP abaixo da média sejam classificadas como tendo uma redução severa da TFG.[2]

EPIDEMIOLOGIA

A DRC representa um problema major de saúde pública a nível mundial com elevado risco de morbimortalidade cardiovascular e total.[3-5] Apesar da vasta informação epidemiológica relativa à população adulta, pouco se sabe sobre a epidemiologia na população pediátrica.[3]

A etiologia da DRC na infância difere muito em relação à população adulta. As anomalias congénitas são responsáveis por cerca de dois terços dos casos nos países desenvolvidos enquanto causas adquiridas predominam nos países em desenvolvimento.[3] A tabela 3 representa a distribuição etiológica em países desenvolvidos.

Tabela 3 Epidemiologia da DRC. Apesar de uma distribuição etiológica idêntica ao estudo americano, na Europa as proporções de causas congénitas foram ligeiramente superiores enquanto a proporção de glomerulonefrites foi mais baixa, possivelmente devido à distribuição racial.[3]

Adaptada de NAPRTCS(2008) e Harambat et al.(2012)[3, 6]

North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), 2008	Causas congénitas	Anormalidades congénitas do rim e trato urinário	48%
		Nefropatias hereditárias	10%
	Glomerulonefrites	14%	
Europa (registos italianos e belgas)	Causas congénitas	Anormalidades congénitas do rim e trato urinário	58-59%
		Nefropatias hereditárias	15-19%
	Glomerulonefrites	5-7%	

A distribuição de causa varia com a idade. No NAPRTCS as anomalias congénitas do rim e trato urinário foram predominantes em crianças mais novas e as glomerulonefrites a causa principal em crianças com mais de 12 anos. As causas também variavam consoante a raça: a glomeruloesclerose segmentar e focal, a principal causa de doença glomerular, mostrou-se três vezes mais comum em negros do que em brancos.[3, 6]

A incidência de DRC na Europa é bastante consistente, sendo cerca de 11-12 por milhão da população relacionada à idade (pmpra) para os estágios 3-5 e 8 pmpra para os estágios 4-5. Outro achado consistente é a predominância do sexo masculino, refletindo particularmente a maior incidência de anomalias do rim e trato urinário nos rapazes.[3] No *Italkid Project*, um registo prospetivo baseado na população italiana sobre a epidemiologia da DRC, o rácio rapazes/raparigas era de 2,03 para a população total do estudo.[7]

Apesar da taxa de sobrevivência das crianças com DRET ter aumentado, mantém-se cerca de 30 vezes inferior quando comparada com crianças saudáveis. Atualmente, estas crianças morrem principalmente por causas cardiovasculares e infeção em vez de insuficiência renal (IR).[3] O tempo de progressão da DRC pode ser bastante variável e sugere a influência de vários fatores como a etiologia da DR, estadio da DR (no NAPRTCS, a taxa de progressão foi inversamente variável à TFG), comorbilidades, etnia e base genética.[8]

Independentemente do nível inicial de IR, a puberdade parece ser um período crítico na sua progressão. No *Italkid Project* verificou-se que a probabilidade de sobrevivência renal não é linear com a idade havendo uma queda acentuada durante a puberdade e período precoce pós-pubertário (quase 70% dos doentes alcançam a DRET aos 20 anos).[7] Este padrão pode ser atribuído a um mecanismo patofisiológico específico da adolescência, possivelmente relacionado com as hormonas sexuais e/ou o desequilíbrio entre a massa residual de nefrónios e o rápido crescimento corporal e a maior PA.[3, 7]

Em 2008, a incidência mundial média de terapêutica de substituição renal (TSR) em crianças com <20 anos foi de 9 pmpra.[3] A distribuição relativa da doença primária é bastante diferente quando se analisa apenas as crianças que atingiram a DRET. No *Italkid project*, a percentagem relativa de doenças glomerulares aumentou de 6,8% para 15,2% e a de hipodisplasia diminuiu de 57,6 para 39,5%.[7]

PATOFISIOLOGIA

Na DRC uma lesão inicial estimula mecanismos de reparação que podem ser mal direcionados prejudicando a função dos nefrónios e sendo deletérios para a sua sobrevivência.[9] A lesão inicial pode ser glomerular ou tubular. A doença glomerular pode ser iniciada por inflamação, trombogénese, disfunção podocitária primária, lesão vascular ou uma combinação destes fatores.[9] Alternativamente, a lesão pode iniciar-se nos túbulos ou interstício tubular: lesões tóxicas, inflamatórias e isquémicas lesionam as células e estruturas tubulares ao ponto destas não serem capazes de regenerar. Após a lesão, os

nefrónios remanescentes devem aumentar a sua circulação e filtração com o objetivo de manter a TFG. A área da superfície capilar glomerular aumenta para atender a este aumento de demanda, mas os podócitos diferenciados geralmente não proliferam o suficiente para cobrir a área aumentada. Em vez disso, estes devem sofrer hipertrofia e caso esta resposta hipertrófica seja insuficiente, ficam áreas de membrana basal glomerular descobertas da sua cobertura epitelial podendo o desnudamento dos capilares glomerulares após a perda dos podócitos levar à formação de sinéquias, adesões do endotélio desnudado à cápsula de Bowman. Estas adesões permitem a extrusão de proteínas plasmáticas diretamente para o espaço periglomerular, levando a processos reativos que podem incluir inflamação e fibrinogénese.[9] Assim, o resultado final tanto da lesão glomerular como tubular é uma via comum de hipertrofia dos nefrónios que invoca um ciclo de *desdiferenciação* celular, inflamação, disfunção endotelial, aumento da demanda metabólica, hipoxia tecidual, acidose e geração de espécies reativas de oxigénio (EROs) podendo todas estas respostas contribuir para a progressão da DRC.[9]

Assim, uma redução crítica da massa renal funcional resulta em hiperfiltração dos glomérulos remanescentes e, com o objetivo de compensar a perda de nefrónios, os nefrónios intactos devem aumentar a sua atividade tanto a nível funcional como aumentando a sua massa.[8, 9] Contudo, há um nível crítico de perda primária dos nefrónios capaz de produzir a deterioração inadaptativa dos nefrónios remanescentes. Essa resposta inadaptativa é conhecida clinicamente como *progressão renal* e o correspondente patológico desta resposta é a atrofia tubular com fibrose tecidual inexorável.[10] Os nefrónios remanescentes que aumentam a sua TFG perdem a capacidade de auto-regulação e a hipertensão sistémica é transmitida ao glomérulo.[10] Assim, o aumento da PA leva ao aumento da pressão intraglomerular, hiperfiltração e aumento da excreção proteica na urina. A proteinúria exerce efeitos locais pró-inflamatórios e pró-escleróticos resultando em hipertrofia glomerular e esclerose.[8]. Neste ciclo vicioso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) possui um papel fundamental. A angiotensina II (AGII) local aumenta a pressão intraglomerular (por aumentar seletivamente a vasoconstrição das arteríolas eferentes) e proteinúria, estimula a libertação local de citocinas e ativa vias inflamatórias, agravando a hipertrofia glomerular e esclerose, a inflamação tubulointerstitial e fibrose.[8] Além disso, AGII aumenta o tónus do sistema nervoso simpático[8], reduz a seletividade glomerular de tamanho, provoca ultrafiltração proteica e aumenta o cálcio intracelular nos podócitos, alterando a função destas células.[10] Como fator de crescimento renal, a AGII estimula a proliferação celular e hipertrofia tendo propriedades pró-inflamatórias e pró-fibróticas significativas.[11]

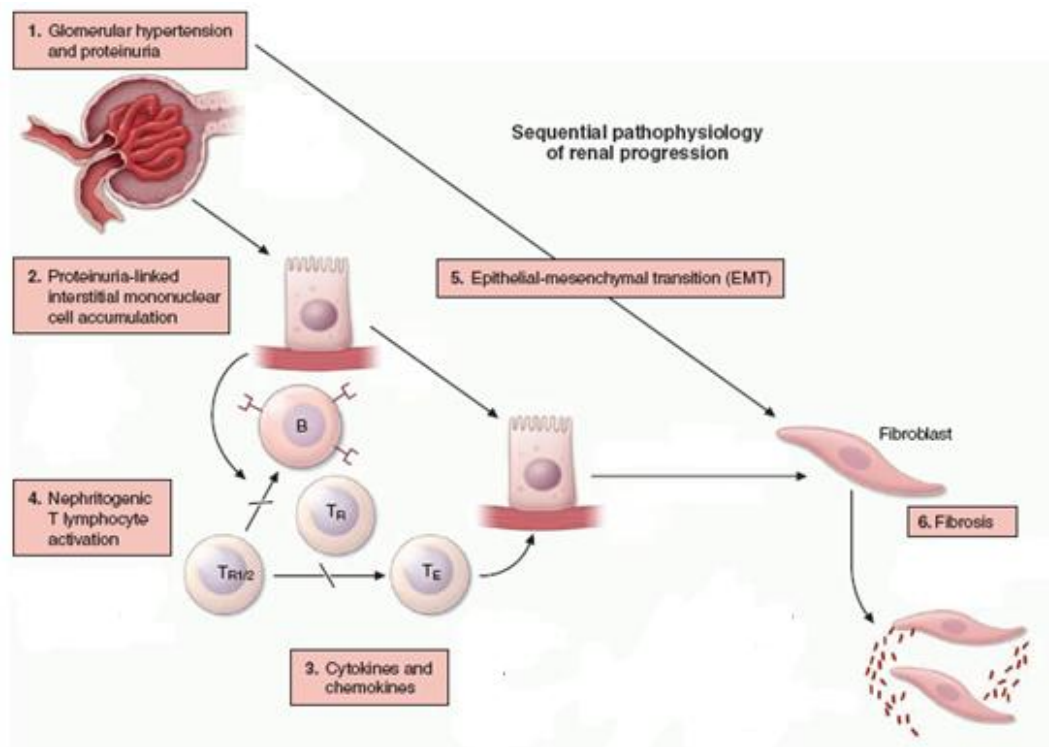


Figura 1 Mecanismos da progressão renal. Os mecanismos gerais da progressão renal avançam sequencialmente em seis estágios, incluindo hiperfiltração, proteinúria, inundação com citocinas, infiltração por células mononucleares, transição epitelio-mesenquimatosa e fibrose. Adaptado de Harris, et al. (2012)[10]

A figura 1 resume os mecanismos gerais de progressão renal que são sequencialmente descritos na tabela 4.

Tabela 4 Etapas na progressão renal. Adaptado de Harris, et al. (2012)[10]

1	<ul style="list-style-type: none"> A lesão glomerular persistente causa hipertensão local nos tufo capilares, aumenta a TFG de cada nefrônio e provoca extravasamento de proteínas para o líquido tubular;
2	<ul style="list-style-type: none"> A proteinúria glomerular significativa, acompanhada de aumentos da produção local de AGII, facilita a libertação de várias citocinas que induzem a acumulação de células mononucleares no interstício;
3	<ul style="list-style-type: none"> O acúmulo inicial de neutrófilos intersticiais é seguido pelo aparecimento dos macrófagos e dos linfócitos T, que desencadeiam uma resposta imune nefritogênica responsável pela nefrite intersticial;
4	<ul style="list-style-type: none"> Alguns epitélios tubulares respondem a essa inflamação desprendendo-se das suas membranas basais e das células adjacentes, sofrendo transição epitelio-mesenquimatosa e formando novos fibroblastos intersticiais;
5	<ul style="list-style-type: none"> Por fim, os fibroblastos remanescentes depositam matriz colagenosa que desorganiza os capilares e os nefrônios tubulares adjacentes, resultando finalmente numa cicatrização acelular.

A *nível celular*, a resposta à lesão inclui:

- *Desdiferenciação*: as células respondem ao stress alterando o seu fenótipo, podendo tornar-se menos diferenciadas (transição epiteliomesenquimatosa). As células *desdiferenciadas* tendem a ter uma ativação generalizada que envolve proliferação, migração e produção de citocinas manifestando menos as funções especializadas do seu estado saudável. Frequentemente, a *desdiferenciação* representa uma resposta inefetiva ou contraproducente formando a base celular do *reparo mal direcionado*. As células podem ainda sofrer apoptose.[9]
- *Inflamação*: moléculas pró-inflamatórias chegam até ao nefrónio distal na DRC, são reabsorvidas pelos túbulos e concentradas promovendo a inflamação.[9]
- *Disfunção endotelial*: O dano glomerular pode diminuir o fluxo pela arteríola eferente prejudicando a perfusão tubular. A lesão tecidual ou fibrose tubulointersticial podem diminuir ainda mais a perfusão distal e a apoptose leva à rarefacção capilar peritubular. Assim, a perda de nefrónios induz alterações ao nível da microcirculação renal e essas alterações contribuem elas próprias para a perda de nefrónios.[9]

Além da resposta celular, ocorrem várias *respostas bioquímicas*:

- O aumento da massa e trabalho tubulares aumenta as necessidades metabólicas. A FR necessita de grandes quantidades de ATP e estas devem ser geradas por metabolismo aeróbico, necessitando de oxigénio e glucose. A diminuição do fluxo sanguíneo renal na DRC é compensada com uma maior percentagem de extração de oxigénio sendo o consumo renal de oxigénio na DRC, quando corrigido para a clearance de creatinina, maior (suportando a noção de que um transporte aumentado nos túbulos restantes aumenta a sua necessidade de oxigénio). Assim, a disponibilidade de oxigénio, glucose e fosfato podem tornar-se limitantes da FR e uma alteração para o metabolismo anaeróbico leva a vias adicionais de perda renal.[9]
- A acidose é comum na DRC e tem consequências metabólicas e fisiológicas significativas sendo associada à progressão da doença. Foi proposto que a amónia (em resposta à acidose local) se liga ao componente C3 do complemento, levando à via alternativa de ativação do complemento causando lesão tecidual.[9]
- Na DRC ocorre geração de EROs. Estas podem mediar a atividade de citocinas e hormonas que têm efeitos deletérios na função celular, interagir com proteínas que não são alvos desejados para a sinalização, e, em grandes doses, podem interagir indiscriminadamente com e criar metabolitos instáveis de moléculas celulares.[9]

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA RETARDAR A PROGRESSÃO DA DRC

Tendo em conta que esperança de vida esperada numa criança com DRET tratada com diálise é de aproximadamente 18 anos e que as crianças que requerem dialise têm taxas de mortalidade 30 a 150 vezes superiores às da população pediátrica em geral, a deteção e tratamento precoces da DRC mostra-se crucial no sentido de atrasar ou mesmo prevenir a sua progressão.[12]

A hipertensão e a proteinúria são os fatores de risco independentes mais importantes para a progressão da DR.[13] Outros potenciais contribuintes incluem a base genética, anemia, deficiência de vitamina D, dislipidemia, dieta, inflamação crónica, stress oxidativo assim como fatores de risco cardiovasculares gerais como diabetes, tabagismo e obesidade.[8, 13]

Ultimamente, verificou-se uma evolução significativa no conceito de renoproteção, impulsionada pela melhor compreensão da patofisiologia da DRC e pelo aparecimento de novas opções de tratamento.[13] Apesar do controlo eficiente da PA e minimização da proteinúria parecerem ser as duas medidas mais importantes para preservar a FR residual[13] com base no conhecimento da patofisiologia da doença, outras medidas para atrasar a progressão têm sido cada vez mais estudadas (figura 2).

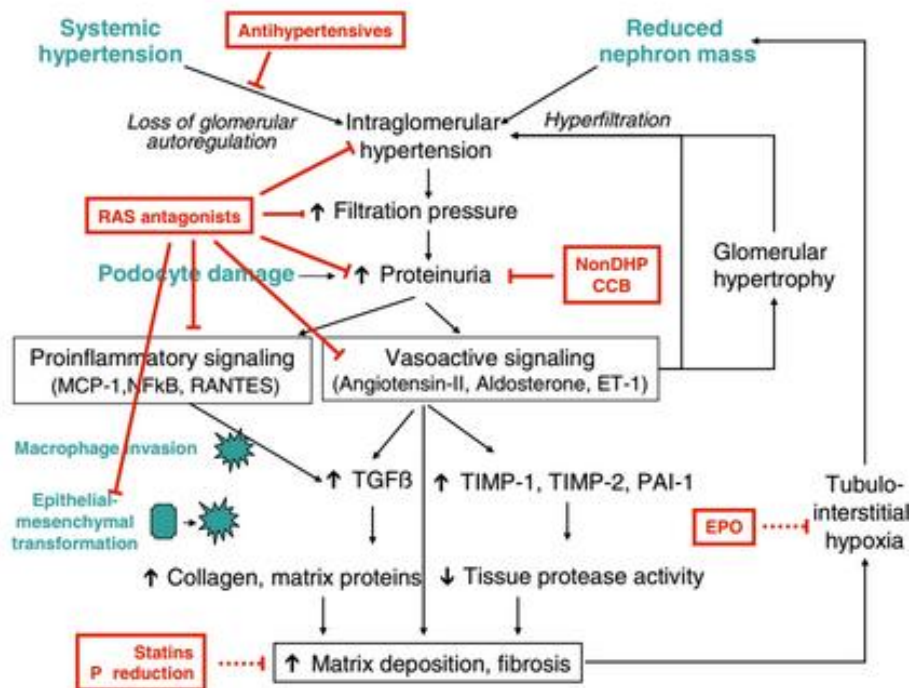


Figura 2 Patofisiologia e estratégias terapêuticas na DRC. EPO: eritropoietina, P reduction: redução do fósforo sérico; RAS: sistema renina angiotensina, Non-DHP CCP: bloqueadores dos canais de cálcio não dihidropiridínicos, TGFβ: fator de crescimento transformante β, TIMP: inibidor tecidual de metaloproteínases, ET1: endotelina-1, PAI: inibidor do ativador do plasminogénio. Adaptado de Wühl et al. (2008)[13]

HIPERTENSÃO

A maioria das crianças com DRC são hipertensas e uma proporção substancial mostra evidência de lesão de órgãos-alvo.[14]

No estudo observacional *Chronic Kidney Disease in Children (CKiD)*, a análise de medições casuais da PA revelaram que 54% das crianças da amostra tinham hipertensão arterial sistólica ou diastólica de base ou uma história de hipertensão com uso de medicação anti-hipertensiva.[12] Contudo, a hipertensão foi detetada ainda mais comumente pelo uso de monitorização ambulatória da PA em 24h (MAPA) em comparação com as medições casuais. A alta prevalência de “hipertensão mascarada” suporta o uso rotineiro da MAPA para detectar a PA elevada e guiar a terapêutica anti-hipertensiva em crianças com DRC.[12, 14, 15]

Entre as crianças com DRC, parece que aquelas com hipertensão têm um declínio mais rápido da TFG em comparação com aquelas sem hipertensão, progredindo para IR significativamente mais rápido.[14]

A classificação de hipertensão na população pediátrica difere da população adulta (tabela 5).

Tabela 5 Definição de Hipertensão em crianças e adolescentes. Adaptado National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004)[16]

Pas: pressão arterial sistólica; Pad: pressão arterial diastólica.

* Para a idade, sexo e altura medidos em pelo menos 3 ocasiões diferentes. Se as categorias sistólicas ou diastólicas forem diferentes, categorizar pelo valor mais elevado.

** Isto ocorre tipicamente aos 12 anos para a Pas e aos 16 anos para a PAd

Classificação	Percentil da PAs ou PAd*
PA normal	<P90
Hipertensão	≥P95
Pré-hipertensão	P≥90 mas <P95 PA≥ de 120/80mmHg, mesmo que abaixo do P90**

O objetivo do tratamento anti-hipertensivo em crianças é a redução da PA para <P95, exceto se estados concomitantes estiverem presentes sendo a DRC considerada um desses estados e devendo a PA nestas crianças ser diminuída abaixo do P90.[16] Estas recomendações foram revistas e apoiadas por vários grupos de especialistas. O *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High BP in Children and Adolescents* recomendou iniciar a terapêutica farmacológica para a PA acima do P90 se

uma indicação convincente como a DRC estiver presente. Em 2004, o *NKF KDOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease* recomendou que o alvo da PA deveria ser menor que o P90 para os valores normais ajustados à idade, sexo e altura ou <130/80 mmHg, o que for menor. Similarmente, o relatório *Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients* especificou crianças com DRC ou IR como uma população pediátrica com um maior risco de DCV, sugerindo um alvo da PA <P90 para a idade, sexo e altura.[14] A KDIGO também recomenda que em crianças com DRC não-dialisadas, o tratamento anti-hipertensivo seja iniciado quando a PA está consistentemente acima do P90 para a idade, sexo e altura.[14]

Contudo, uma redução adicional da PA pode ser vantajosa ao nível da progressão renal. O ensaio clínico internacional *Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on the Progression of the CRF in Pediatric Patients* (ESCAPE) demonstrou um benefício na diminuição da progressão da DRC ao ter um alvo de PA média em 24h inferior ao P50 para a idade, sexo e altura.[17] Este estudo demonstrou que o controlo intensificado da PA atrasa a progressão da DR em crianças com DRC que recebem uma alta dose fixa de um IECA. Apesar da redução adicional relativamente modesta da PA conseguida através da intensificação do tratamento anti-hipertensivo, a progressão da DR foi significativamente atrasada com o protocolo de intervenção intensificado. Neste ensaio clínico, o ramipril foi dado numa dose fixa (6 mg/m²/dia) a 385 crianças com DRC. Os doentes foram randomizados em grupos com controlo da PA convencional (P50-P95) e intensificado (<P50), alcançado pela administração adicional de fármacos anti-hipertensivos que não afetassem o SRAA. Após 5 anos apenas 29,9% dos doentes com controlo intensivo e 41,7% dos doentes com controlo convencional atingiram a redução de 50% da TFG ou progressão para DRET. Neste estudo, um controlo intensificado da PA foi associado a uma redução de 35% no risco relativo de perder 50% da função renal ou progredir para a DRET nos próximos 5 anos, após a iniciação de terapêutica com ramipril. O controlo intensificado da PA atrasou a progressão da DR nas crianças com DRC devido a glomerulopatias primárias ou hipoplasia-displasia renal mas não nas crianças com outras nefropatias hereditárias ou congénitas.[17]

Com base em grande parte no ESCAPE, outras entidades recomendam ponderar o controlo intensivo da PA:

- A *European Society of Hypertension* (ESH) recomenda que em crianças com DRC os alvos de PA devam ser <P50 na presença de proteinúria e <P75 na ausência de

proteinúria. A proteinúria parece ser um importante modificador da eficácia renoprotetora do controlo intensivo da PA.[15]

- A KDIGO sugere que em crianças com DRC não-dialisadas (particularmente naquelas com proteinúria), a PA seja diminuída até atingir consistentemente valores sistólicos e diastólicos \leq P50 para a idade, sexo e altura, exceto se o atingimento desses alvos estiver limitado por sinais ou sintomas de hipotensão.[14]

Dados apresentados pelo encontro anual da Sociedade Americana de Nefrologia em 2010, referentes ao estudo observacional CKiD também mostraram uma progressão mais lenta no declínio da FR em indivíduos com PA<P50 comparando com PA entre os P50-P90 e aqueles com PA>P90.[14]

O uso agressivo de medicações anti-hipertensivas em crianças poliúricas e desidratadas pode levar a hipotensão e alterações na perfusão renal pelo que a prescrição de medicação anti-hipertensiva, particularmente IECAs e ARAs, deve ter em conta o risco de toxicidade nas crianças suscetíveis à desidratação. Adicionalmente, atingir um alvo de PA<P50 pode ser bastante difícil em algumas crianças com DRC. Os riscos da polimedicação devem ser pesados relativamente ao potencial benefício de atingir uma PA mais baixa.[14] Assim, o alvo da PA em crianças com DRC deve ser individualizado com base na suscetibilidade à hipotensão.[14]

Além das alterações no estilo de vida, o tratamento farmacológico é o pilar do controlo da PA em todos os estadios da DRC. As diferentes classes de agentes anti-hipertensivos são comparáveis relativamente à sua eficácia em baixar a PA em crianças com DRC mas a maior parte da evidência clínica disponível foi obtida com fármacos que bloqueiam o SRAA. Estes possuem uma poderosa ação anti-proteinúrica nas nefropatias pediátricas e mostram um perfil de segurança favorável. A KDIGO sugere que um ARA ou um IECA sejam usados em crianças com DRC nas quais o tratamento com um agente anti-hipertensivo esteja indicado, independentemente do nível de proteinúria. Esta recomendação é baseada na experiência publicada com estes agentes em crianças com hipertensão, que mostram que estes fármacos são seguros e eficazes a baixar a PA e conferem o benefício de retardar a DRC e reduzir os níveis proteicos urinários em adultos com DRC.[14] A ESH também defende ser razoável recomendar estes agentes como primeira escolha em crianças com DRC com ou sem proteinúria.[15]

Múltiplos estudos em adultos com DRC mostraram renoproteção com o uso de IECAs e ARAs. Os antagonistas do SRAA preservam a FR não apenas pela diminuição da PA mas

também pelas suas propriedades anti-proteinúricas, anti-fibróticas e anti-inflamatórias.[14] Os antagonistas do SRAA suprimem a ação da angiotensina o que leva a uma redução da pressão intraglomerular e proteinúria, diminuição da libertação local de citocinas e ativação atenuada das vias inflamatórias com consequente atenuação da hipertrofia e esclerose glomerular, inflamação e fibrose tubulointersticial assim como a um tônus nervoso simpático normalizado. O stress oxidativo é reduzido independentemente do efeito redutor sobre a PA.[8] IECAs e ARAs têm efeitos hemodinâmicos semelhantes no rim. Estudos que compararam um IECA e um ARA em crianças demonstraram que os níveis de proteína urinária eram reduzidos similarmente com o IECA enapril e o ARA losartan.[18, 19] À semelhança dos adultos, os ARAs podem ser mais bem tolerados que os IECAs pelas crianças, com menos efeitos adversos (tosse, angioedema, hipercalémia) mas tal não foi sistematicamente estudado em grande escala.[14]

Sendo a hipertensão uma doença multifatorial, a monoterapia frequentemente não é efetiva para baixar a PA ou reduzir a proteinúria ao valor alvo: o tratamento com um agente anti-hipertensivo único geralmente controla a PA em menos de metade dos doentes. Doentes com hipertensão severa (>10/20mmHg acima do intervalo normal) devem começar com terapêutica combinada.[8] Fármacos anti-hipertensivos de diferentes classes têm efeitos complementares resultando num grau superior de redução da PA e uma menor taxa de reações adversas. Nos doentes com DRC, os antagonistas do SRAA são mais frequentemente combinados com um diurético ou um bloqueador de canais de cálcio (BCC)[8, 15] enquanto a sua combinação com um β -bloqueador geralmente não possui um efeito aditivo no controlo da PA.[8]

Apesar de ter sido sugerido que a combinação de ARAs e IECAs tivesse efeitos anti-proteinúricos e renoprotetores adicionais, resultados negativos foram registados em adultos de alto risco para a combinação de bloqueadores do SRAA no estudo ONTARGET, apelando cuidado para o uso desta combinação.[20]

Os antagonistas da aldosterona também atuam pela supressão do SRAA resultando em diminuição da PA. O uso da espironolactona é limitado pelos seus efeitos secundários. Contudo, a esplerona tem uma afinidade mínima pelos recetores da progesterona e androgénicos. A terapêutica combinada de esplerona e um IECA parece limitada nos doentes com DRC pelo risco de hipercalémia.[8]

Os BCCs são efetivos para atingir o alvo de PA nos doentes com DRC. Contudo, os BCCs dihidropiridínicos não reduzem a progressão da DRC e podem até aumentar a proteinúria e promover uma progressão mais rápida da DRC pelo que devem apenas ser usados como terapêutica de primeira linha em doentes sem proteinúria e devem ser evitados, exceto se combinados com antagonistas do SRAA nos doentes com proteinúria.[8]

A DRC é frequentemente um estado de excessiva ativação do sistema nervoso simpático, daí o papel dos agentes anti-adrenérgicos. Os β -bloqueadores são efetivos na redução da PA em doentes com DRC pelo bloqueio dos receptores β pós-sinápticos resultando, entre outras ações, na redução da libertação renal de renina.[8]

PROTEINÚRIA

A proteinúria representa um forte fator de risco independente para a DRET e mortalidade sendo tanto um marcador como um importante mecanismo para a progressão da DR.[13] A redução da proteinúria está associada a uma desaceleração da perda da TFG a longo prazo. No estudo *Modification of Diet in Renal Disease*, por cada 1g/d de redução de proteinúria observada em 4 meses de tratamento anti-proteinúrico (redução da PA e intervenções dietéticas), o declínio subsequente da TFG foi desacelerado em cerca de 1 ml/min por $1,73\text{m}^2$ por ano. No estudo *Ramipril Efficacy in Nephropathy* a redução da proteinúria em 3 meses de terapêutica com IECA resultou no retardo do declínio da TFG de 2 ml/min por ano.[13]

O controlo da PA possui por si só efeito na redução da proteinúria. O objetivo de qualquer tratamento anti-proteinúrico é reduzir a proteinúria o máximo possível, idealmente para $<300\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$, parecendo este grau de redução estar associado ao efeito renoprotetor máximo.[13]

Emboras as diferentes classes de agentes anti-hipertensivos sejam comparáveis relativamente à sua eficácia anti-hipertensiva, estas diferem marcadamente em relação aos efeitos sobre a proteinúria e progressão da DRC. Em adultos, vários estudos demonstraram uma redução mais efetiva da proteinúria, geralmente de 30-40%, com IECAs comparando com placebo e/ou outros agentes anti-hipertensivos e tal foi associado a uma redução significativa da taxa de progressão da IR a longo prazo.[8]

Uma vez que os efeitos anti-proteinúricos e renoprotetores dos IECAs e ARAs parecem ocorrer em doses superiores às doses para a ação anti-hipertensiva máxima e os valores aprovados estão geralmente disponíveis apenas para a hipertensão é geralmente recomendado administrar estes fármacos nas suas doses máximas aprovadas, após confirmar tolerabilidade num curto espaço de tempo.[8]

No ESCAPE, durante os primeiros 6 meses, o tratamento com ramipril foi associado à diminuição da proteinúria (redução média de 50%). Contudo, a proteinúria aumentou gradualmente durante a terapêutica com o IECA para valores semelhantes aos de base após 3 anos de follow-up.[17] Este aumento na proteinúria era independente do controlo

excelente da PA.[17] O aumento tardio da proteinúria pode estar relacionado com o fenómeno de “escape da aldosterona” uma condição reportada em até 40% dos adultos que recebem terapêutica a longo prazo com IECAs e que se pensa ser devido à suprarregulação de outras enzimas como a quimase. Alternativamente, mediadores vasoativos intra-renais podem ser supra-regulados para compensar o tónus reduzido da angiotensina. O aumento tardio da proteinúria também pode refletir o curso natural da DR subjacente. A proteinúria durante o tratamento estava inversamente associada com a preservação da FR e taxa de declínio da TFG. Assim, são necessárias estratégias para os doentes que desenvolvem proteinúria secundária, resistente aos IECAs. Estas estratégias podem incluir aumentar a dose dos IECAs, usar um ARA ou inibidor da renina ou usar terapêuticas combinadas.[17]

DISLIPIDÉMIA

A dislipidémia é um fator de risco independente de doença CV mas também de progressão da DRC e o seu grau correlaciona-se com o grau de deterioração da FR.[8] Em ratos, uma dieta rica em gordura causa infiltração macrofágica e formação de células espumosas levando a glomeruloesclerose.[8] A dislipidémia pode danificar o endotélio capilar glomerular e células mesangiais como os podócitos. As células mesangiais expressam recetores para o LDL e LDL oxidado, que após ativação induzem a proliferação de células mesangiais, aumento da deposição de matriz, aumento da produção de quimiocinas, citocinas ou fatores de crescimento e aumento do stress oxidativo.[13] Assim, anormalidades lipídicas, particularmente níveis elevados de LDL, têm surgido como uma causa de lesão renal e evidência acumulada demonstrou que a terapêutica com estatinas pode ser renoprotetora adicionalmente ao seu efeito benéfico no sistema cardiovascular.[21]

Além das modificações no estilo de vida, o tratamento farmacológico é geralmente prescrito em adultos com DRC, com base no evidente benefício na prevenção da doença cardiovascular. As estatinas são efetivas na redução da morbimortalidade cardiovascular em adultos com DRC moderada a severa mas não em doentes com DRET. O efeito das estatinas em pacientes com DRC é devido às suas propriedades hipolipemiantes, mas também devido ao seu papel protetor no endotélio, pelos efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes, assim como pelo aumento da perfusão renal e redução da permeabilidade anormal para proteínas plasmáticas.[22]

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados (*Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group*) mostrou que a terapia com estatinas modifica

significativamente o perfil lipídico em doentes com DRC que não estejam em diálise (com tendência a ser mais eficaz na terapia longa) e tem menos efeito benéfico em doentes dialisados, com tendência a ser menos efetiva com a maior duração do tratamento, tendo mesmo alguns efeitos nocivos (aumento dos triglicerídeos e diminuição do HDL). Outra meta-análise do mesmo grupo permitiu observar que as estatinas podem exercer efeitos renoprotetores significativos dependendo da duração do tratamento (especialmente na proteinúria, creatinina sérica e TFG de até 3 anos), mas apenas em doentes não dialisados. Outra meta-análise mostrou que as estatinas diminuem a mortalidade por todas as causas apenas em doentes com DRC não-dialisados.[23]

Na população pediátrica em geral, os níveis lipídicos na infância são preditivos dos níveis lipídicos no futuro e dos eventos cardiovasculares subsequentes. A doença aterosclerótica parece começar na infância e a dislipidemia nesta fase parece desempenhar um papel importante na sua patogênese precoce. Este processo aterosclerótico é provavelmente acelerado na síndrome nefrótica, estados proteinúricos e DRC devido ao metabolismo lipídico anormal e outros fatores de risco aterogênicos.[24] No CKiD, os níveis de triglicerídeos e colesterol não HDL aumentavam à medida que a TFG diminuía e o HDL era mais baixo para aqueles com TFG mais baixa.[24]

A KDIGO recomenda a avaliação do perfil lipídico em crianças com DRC recém-diagnosticada e o follow-up anual com a medição dos níveis lipídicos em jejum, já que o crescimento pode influenciar os valores lipídicos. Nas crianças com menos de 18 anos e DRC, a KDIGO sugere que as estatinas ou a combinação estatina/ezetimibe não sejam iniciadas. O tratamento da dislipidemia nas crianças deve primeiro incluir a nutrição, aconselhamento dietético e tratamento da obesidade. Contudo, doentes (rapazes com mais de 10 anos e raparigas após a menarca) com LDL gravemente elevado e que coloquem um maior valor no potencial de prevenção de eventos cardiovasculares e menos preocupados com os efeitos adversos do uso das estatinas podem ser candidatos ao seu uso (especialmente aqueles com múltiplos fatores de risco adicionais). Se se prescrever uma estatina a KDIGO sugere a menor dose disponível. Não há dados sobre o alvo apropriado de LDL em crianças (com ou sem DRC), os dados sobre segurança a longo prazo em crianças do DRC são extremamente limitados e não há estudos sobre o aumento de dose em crianças para confirmar a segurança de doses maiores mesmo que a curto prazo.[24]

ANEMIA

Há evidência crescente que a anemia é um fator de risco independente para a progressão da DRC.[8, 13] À medida que ocorre redução da massa renal vários fatores favorecem a hipoxia tecidual:

- Aumento do consumo de oxigênio pelas células tubulares remanescentes;
- Diminuição do número de capilares intersticiais;
- Acumulação de matriz extracelular entre os capilares intersticiais e as células tubulares (bloqueando a difusão de oxigênio).

A hipoxia provoca aumento da produção de moléculas pró-fibróticas pelas células tubulares, estimula a síntese de matriz extracelular e aumenta a produção de EROs levando à progressão da DRC.[8, 13]

Apesar da principal indicação da eritropoetina (EPO) ser o tratamento da anemia renal e anemia associada à quimioterapia, as propriedades não-hematopoiéticas da EPO e a elevada distribuição dos seus recetores em vários tipos celulares levantam a possibilidade da EPO poder exercer ações protetoras em vários alvos, incluindo renoproteção.[25] Ao reduzir a isquemia e o stress oxidativo, e fortalecendo processos anti-apoptóticos, a EPO pode prevenir o desenvolvimento de fibrose intersticial e a destruição de células tubulares.[13, 25]. Além disso, pode apresentar um efeito protetor direto na integridade da rede capilar intersticial através de efeitos sobre as células endoteliais, promoção de reparação vascular ou através da modulação da resposta inflamatória.[25] Finalmente, o tratamento com EPO é associado ao aumento da fração de ejeção ventricular esquerda o que leva ao aumento da perfusão renal em doentes com DRC e anemia. Concluindo, os efeitos renoprotetores da EPO são atingidos por mecanismos relacionados de redução do stress oxidativo, apoptose, lesão isquêmica/reperfusão, promoção da reparação vascular ou equilíbrio da resposta inflamatória com consequente redução da fibrose glomerular e tubular.[25]

Estudos publicados recentemente não revelaram qualquer efeito benéfico da EPO sobre a progressão da DRC.[26] Contudo, num estudo por Gouva et al. sobre o início precoce da EPO em adultos com DRC e anemia não severa, verificou-se uma redução significativa da progressão da DR e atraso da necessidade de TSR.[27] Outro estudo muito recente que avaliou o efeito do tratamento com EPO durante o período pré-diálise sugeriu efeitos preventivos na progressão da DRC apesar de mais investigações serem necessárias.[28]

O uso clínico da EPO deve ser pesado contra os possíveis efeitos secundários, especialmente quando doses relativamente elevadas são administradas para corrigir a anemia. Com base em estudos randomizados que avaliaram a segurança da EPO, o melhor

efeito renoprotector possível é atingido quando se usa uma eritropoetina de ação longa em doses baixas para corrigir a anemia gradualmente e sem exceder os valores recomendados de Hb de 11-12g/dL.[25]

O papel da EPO na progressão da DRC pediátrica ainda não foi estudado.[8]

ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica é comum nos doentes com DRC e pode contribuir para o desenvolvimento e agravamento da proteinúria e fibrose tubulointerstitial acelerando a taxa de declínio da FR.[8] Num estudo que avaliou o potencial efeito renoprotetor da suplementação com bicarbonato oral em adultos com DRC, a suplementação abrandou a taxa de declínio da FR para 1ml/min/ano em comparação com >2,5ml/min/ano em doentes não tratados. A suplementação com bicarbonato também reduziu significativamente o número de doentes que evoluíram para DRET.[29]

ÁCIDO ÚRICO

O ácido úrico sérico contribui para a progressão da DR e medeia o desenvolvimento da hipertensão.[8] Um estudo que randomizou doentes com DRC e hiperuricemia para o tratamento com alopurinol, verificou que o seu uso é seguro e ajuda a preservar a FR.[30] Outro estudo recente verificou que o tratamento com alopurinol diminui a inflamação e progressão da DR em doentes com DRC.[31]

VITAMINA D

A deficiência em vitamina D é muito prevalente tanto na população em geral como nos doentes com DRC.[4, 11, 32] O rim é o principal órgão envolvido na produção de formas bioativas de vitamina D e conseqüentemente a DRC é um importante fator de risco para o desenvolvimento da sua deficiência. O metabolismo da vitamina D é descrito na figura 4.

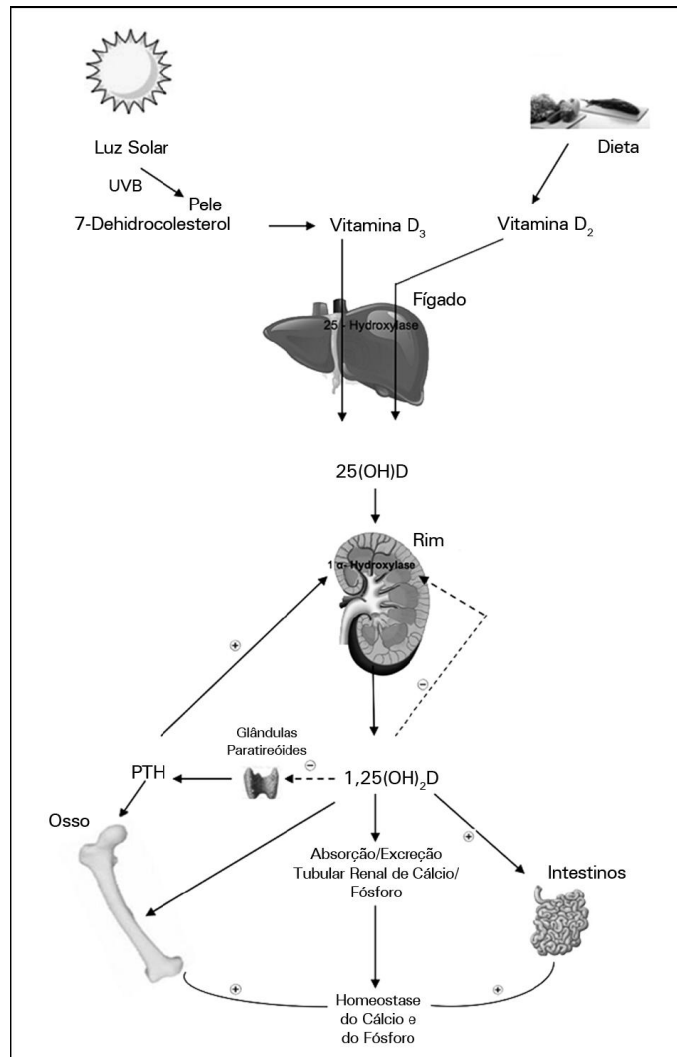


Figura 3 Fontes e metabolismo da vitamina D. Adaptado de Filho et al. (2013)[4] A vitamina D pode ser obtida através da ingestão ou síntese endógena induzida pela luz solar na pele. A vitamina D refere-se a dois precursores biologicamente inertes: a vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalciferol) com comportamento semelhante. No fígado, a vitamina D é hidroxilada formando a 25-hidroxivitamina D [(25(OH)D]. No túbulo renal proximal a enzima 1- α -hidroxilase catalisa a hidroxilação de 25(OH)D resultando na forma hormonalmente ativa da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D). Esta possui uma potente atividade na homeostase do cálcio. [4]

PTH: hormona paratireoideia; UVB: ultravioleta B.

A alta incidência da deficiência em 25(OH)D nos doentes com DRC pode ser explicada por: [4, 5, 32]

- Falta de exposição à luz solar nos doentes com doenças crônicas;
- Redução da síntese cutânea de colecalciferol na DRC pela hiperpigmentação dos estadios tardios da DRC;
- Ingestão reduzida de alimentos ricos em vitamina D;

- Perda urinária de 25(OH)D e proteína de ligação à vitamina D ou perda no líquido de diálise peritoneal;
- Absorção intestinal de vitamina D prejudicada pela uremia.

Quando a TFG cai abaixo de 50ml/min/1,73m², o rim não consegue converter a 25(OH)D a 1,25(OH)₂D o que pode dever-se a vários fatores, nomeadamente a diminuição da disponibilidade de 25(OH)D pela redução da TFG e diminuição dos níveis de FGF-23¹ devido à retenção de fosfato.[4] Contudo, na DRC avançada, a hiperfosfatemia e perda de massa renal também podem contribuir.[33] Adicionalmente, a acidose, hiperuricemia e uremia levam à baixa regulação da 1- α -hidroxilase na DRC. A megalina renal (proteína de ligação da 25(OH)D no túbulo proximal) diminui à medida que a TFG cai reduzindo a reabsorção tubular de 25(OH)D.[4] Finalmente, o hiperparatiroidismo secundário e a FGF-23 promovem a enzima de degradação da 25(OH)D.[5]

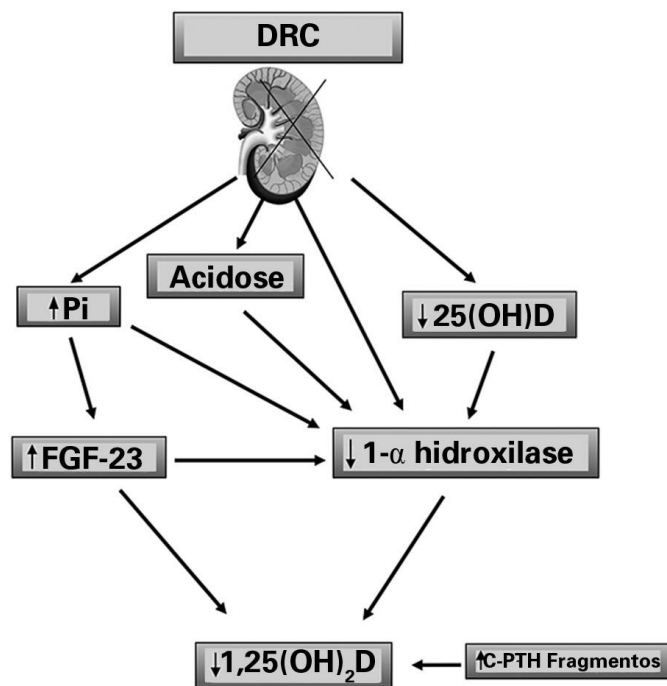


Figura 4 Alguns mecanismos envolvidos na redução dos níveis de 1,25(OH)₂D na DRC. Adaptado de Filho et al. (2013)[4]

A forma ativa da vitamina D está presente em muitos tecidos não associados ao metabolismo ósseo ou do cálcio. Pesquisas recentes têm demonstrado a expressão de 1- α -hidroxilase em muitos tecidos e órgãos além dos rins sugerindo que a 1,25(OH)₂D exerce

¹ O FGF-23 é um péptido circulante cuja principal função é manter a concentração sérica de fosfato. A sua produção aumenta na presença de altos níveis de fosfato e reduz a sua reabsorção renal e a sua absorção intestinal pela diminuição da produção de vitamina D (supressão da actividade da 1- α -hidroxilase).

uma vasta gama de ações nada clássicas tendo um importante papel na prevenção da doença cardiovascular, estados infecciosos e auto-ímmunes, controlo glicémico, prevenção de alguns cancros e renoproteção.[4, 11, 32] Existe uma consciência crescente de que a vitamina D possui vários efeitos além do seu papel no metabolismo ósseo e na homeostasia do cálcio.[11, 34]

A vitamina D atua como um fator de transcrição e pode suprimir o gene da renina atuando como um regulador endócrino negativo do SRAA.[11] Além disso, a ativação do SRAA pode reduzir a expressão renal da proteína transmembranar *klotho* e, uma vez que esta é um co-receptor obrigatório para a sinalização do FGF-23, a perda da *klotho* renal leva a níveis elevados de FGF-23, redução da 1- α -hidroxilase e redução da produção da vitamina D.[11]

São vários os efeitos mediados pela vitamina D que podem atenuar a progressão da DR:

- **Efeitos anti-hipertensivos:** a deficiência em vitamina D foi fortemente correlacionada com a hipertrofia ventricular esquerda, hipertensão e aumento da mortalidade cardiovascular. Estes efeitos podem ser em parte mediados pela redução da produção de renina e redução dos níveis de péptido natriurético atrial induzidos pelo endotélio.[32]
- **Efeitos anti-proteinúricos:** vários estudos têm demonstrado uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e o grau de albuminúria e um efeito anti-albuminúrico de análogos da vitamina D.[4] Isakova e colaboradores demonstraram que níveis mais baixos de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D foram associados com albuminúria em doentes com DRC, independentemente da idade, sexo, raça, PA e diabetes mellitus.[4] O estudo VITAL, que avaliou o efeito anti-albuminúrico do paricalcitol em 1 ou 2µg/dia vs placebo em doentes com nefropatia diabética sob bloqueio do SRAA e albuminúria, demonstrou que o tratamento de 24 semanas com 2 µg paricalcitol diário reduz a albuminúria residual.[35]

Vários estudos mostraram que a vitamina D pode aumentar o bloqueio do SRAA atingido pelos IECAs e ARAs.[11] A atividade persistente do SRAA pode ser devido ao bloqueio incompleto ou um aumento da renina durante o tratamento.[11] Assim, o paracalcitriol pode ser um tratamento adjuvante importante na diminuição da proteinúria.

- **Efeitos no sistema imune e propriedades anti-inflamatórias:** a vitamina D demonstrou modular o sistema imune (com efeitos sobre a imunidade inata e adquirida[11]) e a deficiência de vitamina D pode predispor a doenças infecciosas.[4, 11]

- **Efeitos na resistência à insulina:** a melhoria do metabolismo da glucose é um dos mecanismos pelo qual a vitamina D pode exercer efeitos renoprotetores em doentes com DRC: em diabéticos, a 1,25(OH)₂D pode suprimir a ativação do TGF- β induzida pela hiperglicemia nas células justaglomerulares e mesangiais, prevenindo assim a fibrose tubulointersticial.[11]
- **Efeitos no metabolismo lipídico e obesidade:** a obesidade aumenta as demandas metabólicas do rim, leva a maiores pressões capilares glomerulares e hipertrofia glomerular. A hiperinsulinemia, frequentemente ligada à obesidade pode acelerar o dano estrutural por interagir com a AGII aumentando a produção e deposição de colagénio.[11]

Concluindo, a deficiência de vitamina D é um importante fator de risco modificável pelos seus múltiplos efeitos cardioprotetores, anti-inflamatórios, imunomoduladores e renoprotetores. Os suplementos nutricionais de vitamina D são na atualidade altamente prescritos a todos os doentes com DRC, contudo, é necessário saber que a vitamina D possui uma janela terapêutica e o excesso de vitamina D leva a dano vascular e calcificações.[11] A KDIGO sugere o uso de análogos da vitamina D para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário nos doentes em pré-diálise com DRC nos estádios 3-5, mas o nível de evidência é muito baixo pelo que não são dadas recomendações claras.[36]

NUTRIÇÃO

A redução da ingestão proteica até ao menor limite aceitável não diminuiu a progressão da DR em crianças, podendo reduções superiores ser efetivas mas não aceitáveis. Estratégias terapêuticas de redução proteica nesta população podem ser conflituosas: uma dieta pobre em proteínas corre o risco de baixa ingestão calórica com repercussões no crescimento. Assim, parece não se justificar a prescrição de uma baixa ingestão proteica.[8]

Os ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa ω -3 (AGPI ω -3), comuns em óleos marinhos e alguns óleos vegetais, podem diminuir marcadores inflamatórios e a sua suplementação pode atenuar significativamente vias oxidativas e inflamatórias diminuindo a fibrose renal.[37, 38] Além disso, os AGPI ω -3 regulam a homeostasia lipídica diminuindo especialmente os níveis de triglicérides.[37]

É admitido que doentes com DRC possuem valores menores de AGPI ω -3 comparando com doentes sem DR.[38] Num estudo recente em doentes diabéticos e evidência precoce de lesão renal a ingestão de AGPI ω -3 melhorou marcadores de lesão renal.[39] Além disso,

outros estudos realizados primariamente em pessoas sem DRC sugerem que os AGPI ω -3 podem atenuar a morbimortalidade na DRC avançada e vários estudos sugerem que os AGPI ω -3 são cardioprotetores através de vários mecanismos. Contudo, é necessária mais investigação em doentes com DRC antes de estabelecer recomendações formais.[40]

OUTROS AGENTES

A endotelina-1 (ET-1), um vasoconstritor potente, tem a sua produção aumentada na DRC e está associada a uma hemodinâmica glomerular alterada, ao aumento da PA e do tónus vascular sistémico e a múltiplos efeitos deletérios sobre o rim na DR podendo provocar proteinúria e glomeruloesclerose. A ET-1 pode ter também papel na fibrose tubulointersticial. Contudo, a evidência experimental e pré-clínica para o efeito renoprotetor dos antagonistas da ET-1, especialmente quando usados com bloqueio do SRAA, não se traduziram num benefício seguro e categórico. Até o seu perfil de segurança em crianças ser estabelecido devem ser usados com precaução e apenas em ensaios clínicos.[34]

O PPAR γ é um recetor nuclear expresso e supra-regulado em podócitos lesionados. As tiazolidinedionas são ligandos deste receptor que foram desenvolvidas para o controlo da resistência à insulina. A pioglitazona (uma tiazolidinediona) reduziu a proteinúria num modelo de nefropatia membranosa com ratos. Estudos em humanos sobre os seus efeitos na proteinúria e renoproteção são promissores mas envolvem baixos números e foram desenvolvidos principalmente em doentes diabéticos.[34] Foi recentemente demonstrado que o telmisartan possui efeitos renoprotetores adicionais e efeitos anti-proteinúricos devido ao seu efeito agonista no PPAR γ . Este também demonstrou reduzir o stress oxidativo e inflamação em modelos pré-clínicos e clínicos de DRC.[34]

Finalmente, a pentoxifilina possui efeitos anti-inflamatórios pela sua capacidade em suprimir particularmente o fator de necrose tumoral α e outras citocinas inflamatórias e pelos seus efeitos anti-fibróticos mediados pela inibição do TGF β e supra-regulação do fator de crescimento endotelial vascular. Uma meta-análise mostrou que o seu uso resultou numa diminuição significativa da proteinúria equivalente ao uso de captopril. Mais estudos estão em curso e se favoráveis, a pentoxifilina pode representar uma perspetiva animadora.[34]

CONCLUSÃO

A DRC na criança é rara mas grave e causa de importante morbimortalidade com implicações na vida adulta.

As estratégias terapêuticas de prevenção da progressão da DRC pediátrica devem incluir o controlo rigoroso da PA e diminuição da proteinúria. Neste contexto, os inibidores do SRAA preservam a FR não apenas ao diminuir a PA mas também através das suas propriedades anti-proteinúricas e anti-fibróticas.

Outros fatores de risco modificáveis contribuem de uma forma multifatorial para a progressão da DR incluindo a anemia, dislipidémia, acidose metabólica, hiperuricemia, deficiência de vitamina D e dieta. Assim, para preservar a FR estes fatores devem manter-se equilibrados.

Faltam estudos em grande escala, randomizados e na população pediátrica para muitas das estratégias de renoproteção. Desta forma, e já que a desaceleração da taxa de progressão da DR e o atraso da DRET terão impacto na expectativa e qualidade de vida destas crianças o aperfeiçoamento e criação fármacos e novas formas de tratamento merecem uma investigação rigorosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. The McGraw-Hill Companies;2012.p.2308-2321.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013; 3(1): 1-150.
3. Harambat J, Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology* 2012. 27(3): 363-373.
4. Filho AJI, Melamed ML. Vitamin D and Kidney disease: what we know and what we do not know. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2013; 35: 323-331.
5. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *BoneKEy Reports* 2014; 3 (498).
6. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) (2008) 2008 Anual Report. The EMMS Corporation, Rockville, MD.
7. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the Italkid Project. *Pediatrics* 2003; 111(4): 382-387.
8. Schaefer B,Wühl E. Educational Paper: Progression in chronic kidney disease and prevention strategies. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171(11): 1579-1588.
9. Schnaper HW. Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2014; 29(2): 193-202.
10. Harris RC, Neilson EG. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. The McGraw-Hill Companies;2012.p.2289-2293.
11. Shroff R, Wan M, Rees L. Can vitamin D slow down the progression of chronic kidney disease? *Pediatric Nephrology* 2012; 27(12): 2167-2173.
12. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in Children) Prospective Cohort Study: A Review of Current Findings. *American journal*

- of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 2012; 60(6): 1002-1011.
13. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatric Nephrology* 2008. 23(5): 705-716.
 14. 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 International* 2012; 2(5): 1- 414.
 15. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009; 27(9): 1719-1742
 16. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
 17. The Escape Trial Group. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *New England Journal of Medicine* 2009. 361(17): 1639-1650.
 18. Webb NJA, Shahinfar S, Wells TG, Massaad R, Gleim GW, Santoro EP, et al. Losartan and enalapril are comparable in reducing proteinuria in children. *Kidney International* 2012. 82(7): 819-826.
 19. White CT, Macpherson CF, Hurley RM, Matsell DG. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: a pilot study. *Pediatric Nephrology* 2003. 18(10): 1038-1043.
 20. Mann JFE, Schmieder, RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2008. 372(9638): 547-553.
 21. Kasahara M, Nakagawa T, Yokoi H, Kuwabara T, Yasuno S, Mori K, et al. Do statins play a role in renoprotection?. *Clinical and Experimental Nephrology* 2014. 18(2): 282-285.
 22. Banach M. Statins in patients with chronic kidney disease – an attempt at recommendations. *Current Medical Research and Opinion* 2013. 29(11): 1419-1422.

23. Banach M, Serban C, Aronow WS, Rysz J, Dragan S, Lerma EV, et al. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *International Urology and Nephrology* 2014.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013; 3 (3): 1–305.
25. Bartnicki P, Kowalczyk M, Rysz J. The influence of the pleiotropic action of erythropoietin and its derivatives on nephroprotection. *Medical Science Monitor* 2013. 19: 599-605.
26. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *New England Journal of Medicine* 2006. 355(20): 2071-2084.
27. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney International* 2004. 66: 753–760.
28. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y et al. Impacts of Recombinant Human Erythropoietin Treatment During Predialysis Periods on the Progression of Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Cohort Study (Co-JET study). *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2014. 18(2): 140-148.
29. Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009. 20(9): 2075-2084.
30. Siu YP, Leung KT, Tong MKH, Kwan,TH. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006. 47(1):51-59.
31. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FNO. Allopurinol Reduces Cardiovascular Risks and Improves Renal Function in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2014. 25(2): 316-320.
32. Shroff R,Knott C, Rees L. The virtues of vitamin D—but how much is too much?. *Pediatric Nephrology* 2010. 25(9): 1607-1620.

33. Qunibi WY, Henrich LH. Overview of chronic kidney disease-metabolic bone disease (CKD-MBD). UpToDate, last updated: Dez 9, 2013.
34. Noone D, Licht C. Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatric Nephrology* 2014. 29(5): 779-792.
35. Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2010. 376(9752): 1543-1551.
36. Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu, KC. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinology* 2014. 2014.
37. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-Hydroxyvitamin D Levels, Race, and the Progression of Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009. 20(12): 2631-2639.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (113): 1-130.
39. Lee SM, An WS. Cardioprotective Effects of ω -3 PUFAs in Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International* 2013; 2013.
40. Friedman AN. Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Advanced Kidney Disease. *Seminars in Dialysis* 2010; 23(4): 396-400.