

Abordagem da Nefropatia Diabética em Idade Pediátrica: Revisão Baseada na Evidência

Approach to Diabetic Nephropathy in Children: An Evidence-Based Review

Tiago Maricoto¹, Margarida Neto², Cláudia Rainho³

1. Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Aveiro I, ACeS Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

2. Unidade de Saúde Familiar Atlântico Norte, ACeS Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

3. Unidade de Saúde Familiar Flôr de Sal, ACeS Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:250-3

Resumo

Introdução: A diabetes mellitus é uma doença crónica com complicações macro e microvasculares que condicionam elevada morbidade e mortalidade, destacando-se a nefropatia. É feita uma revisão da bibliografia existente sobre a abordagem da nefropatia diabética em idade pediátrica.

Métodos: Pesquisa nas bases UpToDate, National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder, Canadian Medical Association-CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines Database, Cochrane, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Bandolier e PubMed, com limitação de busca para idades entre os 0 e 18 anos, artigos em inglês, com os termos MeSH “diabetes mellitus”, “diabetic nephropathies” e “renal insufficiency”. Para atribuição da força de recomendação considerou-se a escala Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Family Physician.

Resultados: Encontraram-se 167 artigos, dos quais se selecionaram três *guidelines*. Todas recomendam doseamento anual de microalbuminúria (grau B), não sendo consensual a idade de início. O controlo de fatores de risco, como a pressão arterial, variação glicémica e dislipidemia pode reduzir a progressão da lesão renal (grau B). O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina pode diminuir a progressão da proteinúria (grau C).

Discussão: O adequado controlo da diabetes mellitus e de fatores de risco associados é recomendado para diminuição da progressão da nefropatia e a sua monitorização deve ser feita regularmente com doseamento de proteinúria (grau B). Mais estudos são necessários para esclarecer a força de recomendação no uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina (grau C).

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Nefropatias Diabéticas; Insuficiência Renal; Criança; Adolescente

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus is a chronic disease with macrovascular and microvascular complications causing high morbidity and mortality, especially nephropathy. Our aim was to review the existing literature on how to approach diabetic nephropathy in children.

Methods: We searched the databases UpToDate, National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Cochrane, DARE, Bandolier and PubMed, with search limited to ages 0 to 18 years and articles in English, with the MeSH terms “Diabetes Mellitus”, “Diabetic Nephropathies” and “Renal Insufficiency”. The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) scale of the American Academy of Family Physicians was used to assign strength of recommendation.

Results: We found 167 articles, from which three guidelines were selected. All recommend annual assay of microalbuminuria (grade B), with no consensus on the age of onset. Control of risk factors such as high blood pressure, dyslipidaemia and glycaemic variations may

reduce progression of renal disease (level B). The use of ACE inhibitors or ARBs may reduce progression of proteinuria (grade C).

Discussion: Appropriate control of diabetes mellitus and associated risk factors is recommended to decrease the progression of nephropathy, and monitoring should be performed frequently with microalbuminuria assay (Grade B). More studies are needed to clarify the strength of recommendation on the use of ACE inhibitors or ARBs (Grade C).

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Nephropathies; Renal Insufficiency; Child; Adolescent

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença crónica de elevada prevalência e incidência, afetando indivíduos em idades cada vez mais jovens. Estima-se que até 2020 a prevalência de DM do tipo 1 aumente 70% em jovens com menos de 15 anos de idade, atingindo cerca

de 25000 em toda a Europa.¹ Desde a década de 90 do século passado tem-se verificado um aumento da incidência de DM do tipo 2 em crianças e adolescentes, relacionada com o aumento da obesidade infantil. Estudos recentes demonstram que mais de 20% dos novos casos de DM em crianças e adolescentes são do tipo 2. A perda média de esperança de vida num jovem com o diagnóstico de DM pode atingir 20 anos, o que corresponde a um perda superior a 30 anos de qualidade de vida ajustada (QALY),³ estando sujeito a uma evolução de complicações macro e microvasculares que condicionam elevada morbidade e mortalidade.

Entre as várias complicações da doença destaca-se a nefropatia, cuja evolução natural apresenta normalmente três diferentes fases:

- A fase de hiperfiltração;
- A fase de microalbuminúria;
- A fase de macroalbuminúria ou proteinúria clínica.

A fase inicial de hiperfiltração pode durar vários anos de forma subclínica e indetetável, mas é também a que apresenta maior potencial de reversibilidade. A evolução das lesões renais é muito heterogénea entre os diferentes indivíduos, pelo que na fase de microalbuminúria as alterações histológicas podem variar desde ausentes até moderadas e irreversíveis. A fase de proteinúria clínica associa-se frequentemente a lesões renais mais graves com alterações histológicas marcadas. A deteção precoce das várias fases da doença pode ser importante para prevenir o compromisso futuro da função renal. Quer na DM do tipo 1 ou do tipo 2, estudos sugerem que as lesões renais têm início precoce, sendo detetáveis logo no momento do diagnóstico.⁴ Cerca de 40% dos doentes apresentam microalbuminúria doseável após 15 anos de evolução da doença,⁵ o que levanta sérios desafios na sua abordagem, quer quanto às adequadas medidas de vigilância, quer quanto a medidas de profilaxia ou tratamento.

Assim, o objetivo dos autores foi rever a bibliografia existente sobre a abordagem da nefropatia diabética em idade pediátrica, nomeadamente na vigilância e terapêutica.

Métodos

Todos os dados em estudo foram obtidos através de uma estratégia de pesquisa bibliográfica nas bases de dados UpToDate, National Guideline Clearinghouse, Guidelines Finder, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Cochrane, DARE, Bandolier e PubMed. Foi limitada a busca para idades entre os 0 e 18 anos, artigos em inglês, com os termos MeSH “diabetes mellitus”, “diabetic

nephropathies” e “renal insufficiency”.

Pesquisaram-se consensos, metanálises, revisões sistemáticas, normas e *guidelines* atualizadas baseadas em revisões sistemáticas. Todo o material foi selecionado segundo a escala SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) da American Academy of Family Physicians, privilegiando-se as publicações de elevado grau de evidência.

Resultados

Através da pesquisa mencionada encontraram-se 167 artigos, dos quais se selecionaram apenas três *guidelines*, pelo facto de incluírem todos os estudos, consensos, metanálises e revisões sistemáticas já realizadas. Foram elas: American Diabetes Association (ADA) de 2015,⁶ International Diabetes Federation (IDF) de 2011⁷ e National Kidney Foundation (NKF) de 2007.⁸

Os resultados estão resumidos nas Tabelas 1 e 2. Representam, respetivamente, as recomendações encontradas para a vigilância e tratamento na nefropatia diabética em idade pediátrica.

Discussão

Relativamente à vigilância da nefropatia diabética em idade pediátrica (Tabela 1), todas as *guidelines* encontradas são consensuais quanto à importância do doseamento regular da albuminúria, da microalbuminúria e da relação entre albumina e creatinina (RAC), havendo evidência de que deve ser feito anualmente (grau B). Salienta-se o facto de serem recomendados vários métodos analíticos diferentes, provavelmente pelo facto dos estudos realizados não terem confrontado os mesmos com parâmetros de sensibilidade e especificidade. Desta forma, a inclusão de métodos de avaliação da função renal diferentes poderá otimizar a sensibilidade e especificidade diagnóstica, minimizando o número de falsos negativos e falsos positivos. Mais estudos poderão ser necessários no sentido de esclarecer qual o melhor método de vigilância a utilizar. Contudo, estas recomendações não apresentam consenso no que refere ao momento ideal para iniciar a vigilância. Pode assumir-se que se deve iniciar durante os primeiros cinco anos de diagnóstico na DM tipo1, mas deve ser mais precoce na DM tipo 2, iniciando-se a vigilância logo desde o diagnóstico. Isto pode justificar-se pelas diferenças fisiopatológicas entre os dois tipos de DM, uma vez que no tipo 2 as alterações metabólicas sistémicas são mais precoces, podendo acelerar a progressão da lesão renal. São necessários mais estudos no sentido

de averiguar estas diferenças no percurso natural da doença nas suas várias formas de apresentação fenotípica. No tipo 2 a NKF recomenda ainda o doseamento da

concentração de creatinina sérica e o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) para vigilância da lesão renal. Quanto à abordagem terapêutica na nefropatia diabé-

Tabela 1. Resumo das guidelines encontradas sobre vigilância da nefropatia diabética em idade pediátrica⁶⁻⁸

Entidade	Ano	Recomendações relacionadas com a vigilância	Grau SORT
ADA	2015	Doseamento de albuminúria anual com cálculo de RAC em amostra isolada e aleatória <ul style="list-style-type: none"> • Na DM2 iniciar ao diagnóstico • Na DM1 iniciar cinco anos após diagnóstico logo que inicie a puberdade ou se idade ≥ 10 anos (o que ocorrer primeiro) 	B
IDF	2011	Doseamento de microalbuminúria anual em duas a três coleções <ul style="list-style-type: none"> • Iniciar se idade ≥ 11 anos e após dois anos de diagnóstico • Valores de referência entre 30 a 300 mg/dia Cálculo de RAC <ul style="list-style-type: none"> • Nos rapazes, valores de referência entre 2,5 a 25 mg/mol • Nas raparigas, valores de referência entre 3,5 a 25 mg/mol Doseamento de albuminúria em amostra matinal <ul style="list-style-type: none"> • Valores de referência entre 30 a 300 mg/L 	B
NKF	2007	Microalbuminúria anual, iniciando cinco anos após diagnóstico na DM1 Cálculo da RAC, iniciando ao diagnóstico na DM2 Concentração de creatinina sérica e TFG, iniciando ao diagnóstico na DM2	C

ADA - American Diabetes Association; DM1 - diabetes mellitus tipo 1; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; IDF - International Diabetes Federation; NKF - National Kidney Foundation; RAC - relação albumina/creatinina; TFG - taxa de filtração glomerular.

Tabela 2. Resumo das guidelines encontradas relacionadas com tratamento na nefropatia diabética em idade pediátrica⁶⁻⁸

Entidade	Ano	Recomendações relacionadas com tratamento	Grau SORT
ADA	2015	Controlo glicémico na DM1 <ul style="list-style-type: none"> • Para todas as idades obter HbA1c < 7,5% Controlo da tensão arterial (DM1 e DM2) obtendo valores < 130/80 mmHg ou < P95* Uso de IECA† se RAC elevado em duas amostras consecutivas no intervalo de seis meses	C
IDF	2011	O tratamento intensivo da diabetes diminui a progressão da microalbuminúria Controlo de fatores de risco (tabaco, dislipidemia, peso, pressão arterial) IECA† ou ARA† (captopril, enalapril) diminuem a progressão de proteinúria, iniciar se: <ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria > 500 mg/dia em 24 horas • Proteinúria > 300 mg/L em amostra matinal • Pressão arterial > P95* 	C
NKF	2007	Controlo de fatores de risco (tabaco, dislipidemia, peso, pressão arterial) Evitar dietas hipo ou hiperproteicas (representando menos de 10% ou mais de 20% das calorias diárias) Controlo glicémico na DM1 <ul style="list-style-type: none"> • Entre os 0-6 anos para obter HbA1c < 8,5% • Entre os 6-12 anos para obter HbA1c < 8% • Entre os 13-19 anos para obter HbA1c < 7,5% Controlo da pressão arterial (DM1 e DM2) com IECA† ou ARA† para obter valores < 130/80 mmHg ou < P90*	B C

ADA - American Diabetes Association; ARA - antagonista dos recetores da angiotensina; DM1 - diabetes mellitus tipo 1; DM2 - diabetes mellitus tipo 2; HbA1c - hemoglobina glicosilada; IDF - International Diabetes Federation; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; NKF - National Kidney Foundation; P90 - percentil 90; P95 - percentil 95; RAC - relação albumina / creatinina.

*Percentil 90 e 95 ajustados à idade, sexo e ao peso.

†Não aprovados pela Food and Drug Administration americana.

tica (Tabela 2), todas as *guidelines* são consensuais na evidência de que a otimização do controlo da doença e de fatores de risco, como a dieta, tabagismo, peso, pressão arterial e dislipidemia, podem reduzir a progressão da doença e as suas complicações renais (grau B). Em relação aos valores alvo de hemoglobina glicosilada (HbA1c), a ADA⁶ recomenda um valor alvo inferior a 7,5% em todas as idades (grau E), enquanto a NKF⁸ recomenda que estes devem ser progressivamente mais ambiciosos em função da idade, desde um valor de 8,5% recomendado na idade pré-escolar, até 7,5% no final da adolescência e início da fase adulta (grau C). Para a pressão arterial existe maior consenso, devendo esta situar-se abaixo do percentil 90⁸ ou 95,^{6,7} ajustando à idade, sexo e comprimento/estatura; ou inferior a 130/80 mmHg de valor sistólico e diastólico em qualquer idade (grau C). O uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA) pode diminuir a progressão da proteinúria segundo as três entidades,⁶⁻⁸ não existindo, contudo, uma recomendação consensual sobre quando se deve iniciar esta terapêutica. Segundo a ADA⁶ deve iniciar-se na presença de uma RAC elevada em duas amostras consecutivas no intervalo de seis meses, segundo a IDF⁷ na presença de proteinúria estabelecida ou de pressão arterial elevada (superior aos valores alvo anteriormente mencionados) e segundo a NKF⁸ apenas se houver pressão arterial elevada.

Da evidência encontrada conclui-se que o adequado controlo glicémico e dos fatores de risco são recomendados para diminuição da progressão da nefropatia dia-

bética. A sua monitorização deve ser feita regularmente, havendo evidências que o doseamento de proteinúria é um bom indicador (grau B). Mais estudos são necessários para esclarecer a força de recomendação no uso de IECA ou ARA na sua abordagem terapêutica (grau C).

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Tiago Maricoto
tiago.maricoto@gmail.com

Recebido: 15/11/2014

Aceite: 20/03/2015

Referências

1. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 2009;373:2027-33.
2. Dileepan K, Feldt M. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2013;34:541-8.
3. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW, Williamson DF. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA* 2003;290:1884-90.
4. Steinke JM, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group. Lessons learned from studies of the natural history of diabetic nephropathy in young type 1 diabetic patients.

Pediatr Endocrinol Rev 2008;5Suppl 4:958-63.

5. Gorman D, Sochett E, Daneman D. The natural history of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1999;134:333-7.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged form primary care providers. *Clin Diabetes* 2015;38:97-111.
7. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. Brussels: IDF; 2011.
8. National Kidney Foundation KDOQI™. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49suppl 2:1-180.