

PROTEINÚRIA: AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

PROTEINURIA: CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION

José Vanildo Morales¹, Jordana Guimarães², Elvino Barros¹

RESUMO

Neste artigo, apresentamos uma revisão geral dos aspectos clínicos e laboratoriais do paciente com proteinúria. A proteinúria reflete um aumento na permeabilidade do capilar glomerular. São descritos três tipos básicos de proteinúria: glomerular, tubular ou por aumento da produção. A proteinúria assintomática também pode ser dividida em três categorias: transitória, ortostática e persistente. A avaliação desses pacientes com proteinúria deve começar com o exame comum de urina, repetido pelo menos duas vezes. O sedimento urinário também deve ser feito, procurando-se sinais de comprometimento glomerular, como: hematuria dismórfica, cilindros hemáticos ou lipidúria. Uma cuidadosa história médica é importante, buscando-se a presença de hipertensão, diabetes melito, insuficiência cardíaca congestiva ou história prévia de doença renal. A proteinúria persistente pode ser avaliada através da medida na urina de 24 horas ou medindo-se a proteinúria e a creatinina em amostra isolada de urina. A amostra de urina aleatória é um método simples, rápido e com boa correlação com a urina de 24 horas. A quantidade de proteinúria excretada é importante, do ponto de vista prognóstico, nos pacientes com doença glomerular primária, tais como: glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite por IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal. Nesses pacientes, quanto maior for a proteinúria, maior será o risco de lesão renal.

Unitermos: Proteinúria, glomerulopatias, nefrite túbulo-intersticial.

ABSTRACT

In this paper, we present a general review of clinical and laboratory approaches to patients with proteinuria. Proteinuria reflects an increase in glomerular capillary permeability. There are three basic types of proteinuria: glomerular, tubular, and overflow. Asymptomatic proteinuria can also be divided into three categories: transient or intermittent, orthostatic, and persistent. The evaluation of patients with proteinuria should begin by testing the urine on at least two different occasions. The urine sediment should also be examined, searching for other signs of glomerular disease, such as dysmorphic hematuria, red cell casts or lipiduria. A careful medical history is also indicated, searching for hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure or previous history of renal disease. Persistent proteinuria can be evaluated by a 24-hour urine collection or a random urine protein-to-creatinine ratio. The random urine sample can be simply and quickly obtained and presents good correlation with the 24-hour urine evaluation. The degree of proteinuria is prognostically important in patients with primary glomerular disease, such as membranous glomerulonephritis, IgA glomerulonephritis or focal and segmental glomerulosclerosis. The higher the proteinuria, the higher the risk of renal injury for these patients

Keywords: Proteinuria, glomerulopathies, tubulointerstitial nephritis.

¹ Médico, Serviço de Nefrologista, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS. Professor adjunto, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Acadêmica, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

Correspondência: Elvino Barros, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS. Tel.: (51) 2101.8295. E-mail: ebarros@hcpa.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

A proteinúria é, hoje, considerada um fator de risco independente para progressão de doença renal (1-3). Ela é potencialmente modificável por diversas medidas terapêuticas disponíveis. É recomendável avaliação rotineira de pacientes com risco de doença renal, especialmente os portadores de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doença vascular e aqueles com história familiar de doença renal (3-5).

A proteinúria é um sinal cardinal de doença renal. Quando descoberta, por acaso, em paciente assintomático, pode ser benigna ou indicar doença renal (2,3).

DEFINIÇÃO

Indivíduos normais excretam pequenas quantidades de proteína na urina. Não existe um valor definido de normalidade. No entanto, considera-se normal uma excreção urinária total de proteínas de até 150 mg/dia. A maioria dos indivíduos normais excreta menos de 100 mg/dia. Esse valor pode variar até 300 mg/dia, dependendo do método e das referências laboratoriais empregadas (2,3). Nas recomendações da National Kidney Foundation (2), o termo "proteinúria" significa aumento na excreção urinária de albumina, de outras proteínas ou de proteínas totais. O termo "albuminúria" refere-se exclusivamente à excreção aumentada de albumina, e o termo "microalbuminúria", à excreção de albumina acima dos limites normais, porém abaixo dos níveis de detecção pelos testes habituais de avaliação de proteínas totais na urina (2).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A proteinúria é um achado freqüente na avaliação clínica inicial em até 20% de populações selecionadas (6,7). Até 2% dos pacientes com proteinúria apresentam doenças renais primárias ou sistêmicas graves e tratáveis. A proteinúria dita funcional pode ser encontrada em 4% dos homens e 7% das mulheres em avaliação única por fita, mas com prevalência bem menor (0,5 a 5%) quando o exame é feito pela segunda vez (6).

CLASSIFICAÇÃO

A proteinúria pode ser classificada de diferentes maneiras. Uma das formas é quanto à sua origem: glomerular, tubular ou por aumento da produção de proteínas (*overflow*) (2,3,6) (tabela 1).

Tabela 1. Mecanismos fisiopatológicos de proteinúria

| Tipo | Características fisiopatológicas | Causas |
|---------------|--|--|
| Glomerular | Aumento da permeabilidade capilar glomerular a proteínas | Glomerulopatias primárias ou secundárias |
| Tubular | Diminuição da reabsorção tubular de proteínas do filtrado glomerular | Doença tubular ou intersticial |
| Superprodução | Produção aumentada de proteínas de baixo peso molecular | Gamopatia monoclonal, leucemia |

1. Glomerular. A proteinúria por aumento da permeabilidade glomerular ocorre em vários tipos de lesão glomerular. A proteína urinária predominante nesses casos é a albumina, por ser esta a mais abundante das proteínas plasmáticas (20 vezes superior às de imunoglobulinas, por exemplo).

2. Tubular. Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Quando existe algum tipo de lesão das células tubulares ou comprometimento tubulointersticial, a reabsorção de proteínas fica prejudicada. Nessa situação, há proteinúria de origem tubular.

3. Aumento de produção (*overflow*). O exemplo típico desse tipo de proteinúria é o mieloma múltiplo, onde há uma produção exagerada de imunoglobulinas. Em algumas situações, as células tumorais não produzem a imunoglobulina completa, mas apenas determinada região da sua molécula. Esses fragmentos de imunoglobulinas, conhecidos como proteínas de Bence-Jones, são lançados na circulação e, em razão de seu tamanho reduzido, são facilmente filtrados pelos glomérulos. A carga filtrada dessas proteínas anormais pode exceder a capacidade de reabsorção dos túbulos, ocasionando o aparecimento de uma proteinúria constituída quase exclusivamente de proteína anômala (1,2).

Do ponto de vista clínico, uma outra maneira de classificação é: proteinúria funcional, transitória idiopática, ortostática, intermitente e persistente (2,3,6).

1. Proteinúria funcional. Ocorre na presença de febre, exercício intenso, insuficiência cardíaca congestiva, *stress*, exposição ao frio e outros. É transitória, desaparecendo com a resolução desses fatores. Às vezes, é chamada de proteinúria transitória.

2. Proteinúria transitória idiopática. É observada em crianças e adultos jovens e se resolve espontaneamente em período curto de tempo.

3. Proteinúria ortostática. É caracterizada por proteinúria patológica na posição ortostática e normal na posição supina (primeira urina matinal). É uma condição benigna, que não necessita de avaliação adicional ou tratamento.

4. Proteinúria intermitente. A distinção entre esta entidade e a forma de proteinúria transitória idiopática é a presença de proteinúria intermitente ao longo dos anos. Todos os pacientes com proteinúria intermitente devem ser monitorizados aos 6 meses e, depois, a cada ano. Pressão arterial, exame de urina, uréia, creatinina e eletrólitos devem ser controlados até o desaparecimento da proteinúria (grau de evidência B, nível II) (7).

5. Proteinúria persistente. É um forte indicador de doença glomerular ou tubular, não sendo descartadas outras causas. Todos os pacientes com proteinúria persistente confirmada devem ser investigados (grau C, nível IV) (6).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

A proteinúria é constituída principalmente por proteínas filtradas do plasma, sendo a albumina a principal (20% do total de proteínas normalmente excretadas) (1,2,7).

O glomérulo funciona como uma barreira eficiente (células epiteliais, membrana basal e endotélio) à filtração de proteínas, selecionando as moléculas de acordo com seu tamanho e sua carga elétrica. Nos túbulos proximais, ocorre a reabsorção da maior parte da proteína filtrada (1,7).

Nos indivíduos normais, 50% das proteínas encontradas na urina são de origem glomerular, e os outros 50%, de origem tubular. A principal proteína de origem tubular é a proteína de Tamm-Horsfall, secretada exclusivamente pelas células da porção espessa da alça de Henle (1,8,9).

O aumento da permeabilidade glomerular é a causa mais comum de proteinúria, ocorrendo em pacientes com glomerulopatias por alterações estruturais da barreira glomerular, perda de cargas eletronegativas ou uma combinação desses dois mecanismos. Nesses casos, a proteína urinária predominante é a albumina. Em geral, essa perda é maior do que 2 g/24 horas (1,2,7).

Os túbulos são capazes de reabsorver a maior parte das proteínas normalmente filtradas pelo glomérulo. Em pacientes com lesões tubulointersticiais, essa reabsorção está diminuída, tendo-se, dessa forma, proteinúria constituída de pouca quantidade de albumina e com predomínio de proteínas de baixo peso molecular (1,7,8,10).

As taxas das proteinúrias tubulares são, geralmente, inferiores a 1-2 g/24 horas. A proteinúria pode ocorrer também como resultado de uma produção aumentada de imunoglobulinas ou frações (proteína de Bence-Jones). Estas são proteínas de baixo peso molecular e, se produzidas em excesso, atravessam facilmente a barreira glomerular, dificultando sua reabsorção tubular completa (1,2). Os exemplos desse tipo de proteinúria são hemoglobinúria, mioglobulinúria, doença de cadeias leves, mieloma e amiloidose (1-3).

CAUSAS

A proteinúria persistente tem múltiplas causas. Algumas vezes, significa doença renal secundária a alguma patologia sistêmica que deve ser identificada e tratada. Na maioria das situações, é devida a comprometimento apenas do rim, seja no glomérulo (maioria dos casos) ou nos túbulos. As principais causas de proteinúria podem ser observadas na tabela 2 (1,7,8,10).

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O quadro clínico do paciente com proteinúria pode variar consideravelmente. A maioria não apresenta sinais ou sintomas decorrentes da proteinúria. Aqueles pacientes que excretam uma quantidade maior que 3,5 g/dia/1,73 m (proteinúria nefrótica) podem referir urina espumosa e edema (1,2,6,11). No diagnóstico diferencial do paciente com proteinúria, deve-se considerar os seguintes aspectos:

- Em que circunstâncias a proteína é excretada, para defini-la como transitória, postural, persistente, etc.
- Qual o tipo de proteína excretada, para defini-la como glomerular, tubular ou por excesso de produção.
- Qual é a quantidade de proteína excretada.

Proteinúria transitória

Geralmente, é inferior a 0,5 g/24 horas. Na maioria das vezes, é de fácil diagnóstico, pelo desaparecimento da proteinúria, uma vez cessados os estímulos que a originaram (exercícios vigorosos, insuficiência cardíaca congestiva, exposição ao frio, febre, desidratação) (1,2,6).

Proteinúria persistente

Os pacientes com proteinúria persistente em dois ou mais exames de urina devem fazer uma quantificação através da proteinúria de 24 horas ou do índice proteí-

Tabela 2. Causas de proteinúria

| | |
|--------------------------------------|---|
| Glomerular | |
| Glomerulopatias primárias | |
| | Alterações glomerulares mínimas |
| | Glomerulonefrite membranosa idiopática |
| | Glomeruloesclerose segmentar e focal |
| | Glomerulonefrite membranoproliferativa |
| | Nefropatia por IgA |
| Glomerulopatias secundárias | |
| | Diabetes melito |
| | Amiloidose |
| | Pré-eclâmpsia |
| | Infecção |
| | Doenças do colágeno (nefrite lúpica, por exemplo) |
| | Câncer gastrointestinal e pulmonar, linfoma |
| | Rejeição crônica a transplante renal |
| Glomerulopatias associadas a drogas | |
| | Heroína, AINE, penicilamina, metais pesados, sais de ouro e lítio |
| Tubular | |
| | Nefrosclerose hipertensiva |
| | Nefropatia por ácido úrico |
| | Nefrite intersticial aguda |
| | Síndrome de Fanconi |
| | Doença falciforme |
| | AINE, antibióticos, metais pesados |
| Superprodução | |
| | Hemoglobinúria |
| | Mioglobinúria |
| | Mieloma múltiplo |
| | Amiloidose |
| Causas comuns de proteinúria benigna | |
| | Desidratação |
| | Febre |
| | Queimaduras |
| | Processo inflamatório |
| | Atividade física intensa |
| | Doença ortostática |

AINE = antiinflamatórios não-esteróides.

na/creatinina urinária (IPC) (1,2,6,11). Após a exclusão de doenças sistêmicas com comprometimento renal, os pacientes portadores de proteinúria devem fazer uma avaliação dirigida para doença renal primária. A proteinúria deve ser quantificada e, antes de defini-la como glomerular, deve-se afastar gamopatias monoclonais e tubulopatias. Nessa situação, a biópsia renal é indicada na maioria das vezes (1,12-14).

Proteinúria ortostática ou postural

Ocorre em 3 a 5% dos indivíduos jovens, aparentemente saudáveis. Nesses pacientes, a proteinúria é observada durante o dia, mas não à noite. Em geral, a quantidade excretada é inferior a 1 g/24 horas. Para excluir essa possibilidade, o paciente é instruído a esvaziar a bexiga antes de deitar. Imediatamente ao levantar, colhe-se uma amostra de urina para medir o IPC do período noturno. Após algumas horas de deambulação, de preferência no final do dia, colhe-se outra amostra de urina para medir novamente o IPC. Um IPC = 0,3 na primeira amostra e > 0,3 na segunda faz o diagnóstico de proteinúria postural (1,2,12).

Para avaliar o tipo de proteína excretada e defini-la como glomerular, tubular ou por excesso de produção, deve-se fazer uma avaliação clínica e laboratorial abrangente. Afastadas as gamopatias monoclonais e as tubulopatias, uma avaliação clássica para glomerulopatias (ver "Investigação complementar") deve ser realizada.

A presença de proteinúria tem importância no diagnóstico, no prognóstico e na avaliação do resultado de intervenções terapêuticas (13-17). Os pacientes com proteinúria por glomerulopatia primária ou secundária podem apresentar-se ao médico como tendo uma das quatro síndromes:

- Alterações urinárias assintomáticas (proteinúria não-nefrótica com ou sem hematúria).
- Síndrome nefrótica.
- Síndrome nefrítica aguda.
- Glomerulonefrite rapidamente progressiva.

AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM PROTEINÚRIA

A avaliação clínica inicial inclui uma história clínica e um exame físico completos.

O exame clínico do paciente deve incluir:

- Sintomas e sinais que sugiram nefropatia prévia (tais como edema e hematúria macroscópica) ou que possam sugerir doenças sistêmicas (infecções bacterianas ou virais, colagenoses, neoplasias incluindo mieloma múltiplo, diabetes, amiloidose e outras).
- História familiar: hematúria, proteinúria, hipertensão arterial ou hemodiálise em familiares.
- Drogas em uso: antiinflamatórios não-esteróides (AINE), sais de ouro, captopril, lítio e outras.
- História gestacional.
- Exames laboratoriais prévios alterados.

INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

Embora a maioria dos pacientes com proteinúria persistente seja portadora de doença renal primária, é sugerido que a avaliação clínica e laboratorial inicial exclua as doenças sistêmicas mais prevalentes (tabela 3).

Tabela 3. Investigações a serem consideradas em proteinúria

| Teste | Interpretação dos achados |
|--|---|
| Anticorpo antinuclear | Elevado no lúpus eritematoso sistêmico |
| Antiestreptolisina O | Elevado após glomerulonefrite estreptocócica |
| Complemento, C3 e C4 | Níveis baixos: glomerulonefrites pós-estreptocócica e membranoproliferativa, nefrite lúpica |
| Glicemia de jejum | Elevada no diabetes melito |
| Hematócrito, hemoglobina | Baixos na insuficiência renal crônica |
| Anti-HIV, VDRL e sorologias para hepatite | HIV, hepatite B e C e sífilis têm sido associados à proteinúria glomerular |
| Albumina sérica e colesterol | Níveis de albumina diminuídos e colesterol aumentado aparecem na síndrome nefrótica |
| Eletrólitos séricos (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , Ca ²⁺ and PO ₄ ²⁻) | Rastreamento para qualquer anormalidade decorrente de doença renal |
| Eletroforese de proteínas na urina e no soro | Resultados anormais no mieloma múltiplo |
| Urato sérico | Além de cálculos, urato elevado pode causar doença tubulointersticial |
| Ultra-sonografia renal | Evidência doença estrutural renal |
| Raio X de tórax | Pode fornecer evidências de doença sistêmica (sarcoidose, por exemplo) |
| Outros exames | Em várias situações clínicas |

VDRL = venereal diseases research laboratory.

- Exames gerais: exame de urina, urocultura, hemograma, colesterol total e triglicerídeos, albumina sérica, uréia, creatinina, eletrólitos.

- Avaliação de doenças sistêmicas prevalentes: glicemia, fator antinúcleo positivo (FAN), anti-DNA, C3 e C4, anti-hepatite C, antígeno da hepatite B (HBsAg), anti-HIV, crioglobulinas, *venereal diseases research laboratory* (VDRL) e sífilis-imunofluorescência (FT-ABS).

- Exames complementares: pesquisa de proteína de Bence-Jones, imunoeletroforese de proteínas plasmáticas e urinárias.

- Outros exames dependerão da suspeita clínica de outras patologias (neoplasia, doenças imunológicas, etc.).

- Exames de imagem.

- Exames histopatológicos muitas vezes fazem parte da investigação.

Biópsia renal

Podem ser indicadas nos pacientes com síndrome nefrótica e naqueles com perda rápida de função renal. Quando houver proteinúria patológica não-nefrótica, a decisão deve ser individualizada e varia amplamente de centro para centro (1,2). É sugerida na maioria das colagenoses e doenças sistêmicas, mas, em princípio, não está indicada nos pacientes com nefropatia diabética e nos pacientes com suspeita de mieloma múltiplo ou amiloidose.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DA PROTEINÚRIA

A medida qualitativa e quantitativa da proteinúria é feita por diferentes métodos.

Avaliação da proteinúria através de fitas reagentes

A maneira mais simples de medir a proteinúria é com o uso de fitas reagentes de imersão (*dipstick*). O resultado é dado em cruzes de 0 a + + + +. Essa avaliação é semiquantitativa e mede apenas a albumina, não detectando outras proteínas. Não é recomendável para avaliar o resultado de intervenções terapêuticas, nem para o controle da progressão das doenças renais. O teste apresenta resultados falso-positivos em algumas situações: urina muito concentrada, hematúria, piúria, sêmen, secreção vaginal e com pH urinário > 7,5. Resultados falso-negativos podem ocorrer quando a urina for muito diluída ou em proteinúria de pacientes com gamopatias (1,2,12). Na maioria dos pacientes, o uso de fitas reagentes é aceitável para detectar proteinúria (grau C) (2).

Medida da proteinúria em 24 horas

É considerado o padrão-ouro e o principal teste para quantificar a excreção urinária de proteínas (tabela 4). É útil como método diagnóstico, prognóstico e para medir os resultados de intervenções terapêuticas. Os principais inconvenientes são os erros de coleta (até

35% dos casos), especialmente em crianças, idosos, acamados e naqueles com incontinência urinária (2,12).

Índice proteinúria/creatinúria

Também conhecido como razão proteína/creatinina em amostra de urina, tem sido empregado há mais de duas décadas como método alternativo para estimar quantitativamente a proteinúria. Desde então, tem sido utilizado em várias situações clínicas (crianças com síndrome nefrótica, pacientes diabéticos, transplantados, gestantes e outros), mostrando ser adequado para a avaliação inicial e o acompanhamento de pacientes com diferentes tipos de doenças renais (2,12).

O IPC tem mostrado uma boa correlação e concordância com a proteinúria de 24 horas em pacientes com diferentes tipos de glomerulopatia, níveis de proteinúria e função renal (12).

O teste é feito em amostra matinal, após a primeira micção, eliminando aqueles inconvenientes da coleta de urina de 24 horas. Um índice proteína/creatinina inferior a 0,3, na maioria das vezes, indica uma proteinúria normal, enquanto que um índice superior a 3 sugere proteinúria nefrótica (12-14).

A avaliação da proteinúria ou microalbuminúria geralmente não necessita da coleta da urina de 24 horas. Uma amostra de urina isolada é suficiente para detectar e monitorizar a proteinúria (grau B). Se a urina matinal não estiver disponível, uma amostra aleatória é aceitável (grau C). Nos pacientes adultos com doença renal crônica, a proteinúria pode ser monitorizada através da relação albuminúria/creatinúria (Grau D) (2).

DETECÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA E ALBUMINÚRIA

O valor normal médio da albuminúria é de 10 mg/dia. Define-se microalbuminúria como a taxa de excreção de albumina entre 30 e 300 mg/dia. Tanto a

medida da albuminúria quanto a relação albuminúria/creatininúria são úteis na avaliação e no seguimento de pacientes com doença renal crônica, especialmente naqueles com baixos níveis de excreção.

TRATAMENTO: PROTEINÚRIA E PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL

A proteinúria é um dos principais fatores de risco para a progressão de doença renal. Diversos estudos demonstraram que quanto maior for a proteinúria, maior será a velocidade de progressão da doença renal (tabela 5) (2,14,15).

O tratamento com bloqueadores da angiotensina II, tais como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA), reduz a proteinúria e a progressão da doença renal (15-17). A ação dessas drogas independe das suas propriedades anti-hipertensivas (18). Muitos pacientes com glomerulopatia primária ou secundária podem responder com redução total ou parcial da proteinúria a tratamentos que utilizam imunossuppressores. Naqueles com proteinúria persistente, são indicadas intervenções terapêuticas alternativas. Uma delas é o uso de IECA em doses crescentes. A redução da proteinúria, em 40 a 50% de seu valor inicial,

Tabela 5. Importância da proteinúria na redução da função renal

| Nível de proteinúria (g/24 horas) | Redução da filtração glomerular (mL/min) | |
|-----------------------------------|--|-------|
| | Mensal | Anual |
| ≤ 1 | 0,13 ± 0,27 | 1,56 |
| 1,1-2,5 | 0,31 ± 0,19 | 3,72 |
| 2,5-4 | 0,61 ± 0,26 | 7,32 |
| ≥ 4 | 2,19 ± 1,03 | 26,28 |

Adaptado de The GISEN Study Group (17).

Tabela 4. Valores de proteinúria

| | Microalbuminúria | Albuminúria | Proteinúria |
|-------------------|------------------|--------------|------------------|
| Urina de 24 horas | 30-300 mg/dia | > 300 mg/dia | > 150-300 mg/dia |
| Fita reagente | > 3 mg/dL* | > 20 mg/dL* | > 30 mg/dL |
| Amostra isolada | > 30 mg/g | > 300 mg/g | > 200-300 mg/g |

*Fita específica para albumina.

Modificado de CARI (3).

é esperada em um período de 4 a 6 meses. Se esse objetivo não for atingido, é indicada a adição, no esquema terapêutico, de ARA. A associação de IECA e ARA tem sido amplamente utilizada. Um estudo controlado randomizado (COOPERATE) (19), desenvolvido por Nakao et al., comparou losartan, trandolapril e a combinação dessas drogas em pacientes não-diabéticos com glomerulopatias primárias. Ambas reduziram em níveis iguais a proteinúria quando usadas isoladamente, mas a redução foi significativamente maior quando usadas em combinação. A combinação de IECA e ARA é recomendável em doenças glomerulares (grau A) (19).

REFERÊNCIAS

1. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-40.
2. National Kidney Foundation/DOQI. Clinical practice guidelines: assessment of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S93-102.
3. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Urine protein as diagnostic test: testing for proteinuria. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9 Suppl 3:S3-7.
4. Kirsztajn GM, Vieira Neto OM, Abreu PF, Woronik V, Sens YAS. Investigação e tratamento das doenças glomerulares em adultos: recomendações da SBN. *J Bras Nefrol*. 2005;27(2 Supl 1):1-38.
5. Alves MAR. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. *J Bras Nefrol*. 2004;26(3 Supl 1):6-8.
6. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Management of diabetic renal disease. Edinburgh: SIGN; 1997.
7. Abuelo JG. Proteinuria: diagnostic principles and procedures. *Ann Int Med*. 1983;98(2):186-91.
8. Levitt JL. The prognostic significance of proteinuria in young college students. *Ann Intern Med*. 1967;66(4):685-96.
9. Hoyer J, Seiler MW. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein. *Kidney Int*. 1979;16(3):279-89.
10. Sinniah R, Law CH, Pwee HS. Glomerular lesions in patients with asymptomatic persistent and orthostatic proteinuria discovered on routine medical examination. *Clin Nephrol*. 1977;7(1):1-14.
11. Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int*. 1998;53(5):1209-16.
12. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004;17(5):666-72.
13. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*. 1983;309(25):1543-6.
14. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 1999;18(3):209-18.
15. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-45.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
17. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group. *Lancet* 1997;349(9069):1857-63.
18. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):73-87.
19. Nakao N, Seno H, Kasuga H, et al. Effects of combination treatment with losartan and trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: a COOPERATE-ABP substudy. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):543-8.