

DIA MUNDIAL DO RIM: EM 2011, “PROTEJA SEUS RINS E SALVE SEU CORAÇÃO”

Francisco José Veríssimo Veronese

Rev HCPA 2011;31(1):03-06



Previna-se!

Você pode ter uma doença renal e não saber

Doenças renais (ou nefropatias) têm causas diversas e podem progredir para perda completa da função dos rins se não forem descobertas e tratadas em tempo.

O que você precisa saber:

O que fazem os rins:

- Regulam a pressão arterial
- Filtram o sangue
- Eliminam toxinas
- Controlam a quantidade de sal e água no corpo
- Produzem hormônios importantes para manter anemia, manter óssos e
- Eliminam excesso de medicamentos e outras substâncias nocivas

Como saber se você tem uma doença renal:

- Pressão alta
- Febre ou inchaço no rosto, nos pés ou pernas (edema)
- Sangrar na urina
- Cansaço excessivo por causas desconhecidas
- Inchaço de membros inferiores, especialmente ao acordar
- Perda de peso sem motivo aparente
- Náuseas, vômitos e perda de apetite
- Alterações na urina, como sangue ou pus
- Alterações na urina, como sangue ou pus
- Alterações na urina, como sangue ou pus

Vá mais informações no verso e consulte também www.kidney.org

No sexto ano consecutivo, foi comemorado no dia 10 de março de 2011 mais uma edição do Dia Mundial do Rim, organizado pela Sociedade Internacional de Nefrologia e Federação Internacional de Fundações do Rim, e no Brasil pela Sociedade Brasileira de Nefrologia. Assim como em 2010 a campanha do Dia Mundial do Rim foi dedicada à interação rim e diabetes, neste ano o tema escolhido enfatiza a estreita relação entre doença renal crônica (DRC) e doença cardiovascular (DCV), e a alarmante morbimortalidade decorrente desta associação (1,2).

A conscientização da comunidade médica, da população e das autoridades governamentais sobre a DRC como um “novo” problema de saúde pública é crítica para o desenvolvimento de múltiplas ações de prevenção e diagnóstico precoce, que ocorrem sistematicamente no Brasil desde 2003 através da campanha “Previna-se” promovida pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (3). No artigo de Bastos, Oliveira e Kirsztjan publicado neste fascículo da Revista HCPA, a dimensão do problema é abordada de forma abrangente e atualizada, com especial atenção aos idosos que hoje representam 40% dos pacientes em programa crônico de diálise (4).

O ESPECTRO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Por que na década de 2000 a DRC e sua complexidade passaram a ser reconhecidas como uma “epidemia” mundial? Porque a DRC é uma doença comum, mas até recentemente “fora do foco”, pois por décadas toda a atenção foi dirigida para a insuficiência renal crônica terminal e terapia renal substitutiva (TRS), diálise ou transplante. Em 2009, estimava-se que 25 mi-

lhões de americanos tinham DRC (> 40% deles com mais de 70 anos), e que menos de 0,2% tinham DRC terminal (DRCT) tratada por TRS (5). Este aumento significativo da prevalência de DRC vem sendo atribuído a maior prevalência global de diabetes melito, hipertensão arterial, obesidade e aumento da população idosa (5,6). Nos países em desenvolvimento, provavelmente este aumento é ainda maior mas não foi mensurado adequadamente, pois os registros de DRC inexistentes ou são incompletos. É impactante que muitos pacientes com DRCT ainda não tenham acesso à TRS devido ao seu alto custo e complexidade, evoluindo para óbito antes mesmo do diagnóstico (3,7).

Em 2002, foram publicadas as diretrizes da *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-DOQI)* americana para avaliação, classificação e estratificação de risco para a DRC (8), definida pela presença de dano renal persistente, representado por redução da taxa de filtração glomerular (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) ou aumento da excreção urinária de albumina (EUA ≥ 30 mg/g de creatinina), por pelo menos três meses. A DRC foi estratificada em cinco estágios, desde a presença de dano renal com TFG normal (> 90 ml/min/1,73 m², estágio 1) até a sua fase dialítica em que a TFG é inferior a 15 ml/min/1,73 m² (estágio 5). Pela impossibilidade de medir a TFG na prática clínica, foram validadas equações para estimá-la (TFGe) (9), como o MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (10) e posteriormente a CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) (11), com base apenas na creatinina sérica (dosada por método calibrado), idade, sexo e raça do paciente.

Estas padronizações permitiram a obtenção de dados epidemiológicos mais acurados. Por exemplo, o estudo *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, considerando o período 2003-2006, descreve uma prevalência de 14,2% de DRC na população adulta americana, com TFGe entre 15 e 90 ml/min/1,73 m² (12), semelhante a Europa, Ásia e Austrália em que a prevalência varia entre 10 a 16% (13). No Brasil, não existem dados sobre a prevalência de DRC nos estágios 1 a 4, mas estimativas em regiões específicas; Bastos e cols. (14) descrevem uma prevalência global de 9,6% de DRC nos estágios 3 a 5 em Juiz de Fora, MG. O censo brasileiro de diálise de 2009 (15) registrou 77.589 pacientes em tratamento, com uma prevalência e incidência de DRCT de 405 e 144 por milhão de população, respectivamente. De forma global, estes números representam um aumento anual de 7-8% na prevalência de DRC em todo mundo.

O consenso internacional de 2009 da NKF-KDOQI e do KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) (16) manteve a definição anterior de DRC, mas a estratificou em seis estágios de TFG (>90, 60-89, 45-59, 30-44, 15-29 e <15 ml/min/1,73 m²) e agregou três estágios de albuminúria (<10/10-29, 30-299 e >300 mg/g), correlacionando-os individualmente e em conjunto com risco de desfechos adversos. Com base em 45 coortes que incluíram mais de 1 milhão e meio de indivíduos da população geral, de alto risco (pacientes diabéticos, hipertensos, idosos) e portadores de DRC, ficou claro que o risco relativo para os desfechos mortalidade global e cardiovascular e progressão da DRC e DRCT aumenta significativamente a partir de TFGe <60 ml/min/1,73 m², e se eleva progressivamente desde valores normais até muito altos de albuminúria (10-29 a >300 mg/g, respectivamente). Curiosamente, a incidência de mortalidade é maior do que a incidência dos desfechos renais. Esta análise também demonstrou que, independente da TFG, níveis de albuminúria >30 mg/g estão associados com maior mortalidade e DRCT.

É fundamental então identificar todo o espectro da DRC na população para projetar estratégias e custos do sistema público de saúde. O rastreamento e diagnóstico precoce da DRC e a implementação de medidas nefroprotetoras visando retardar a progressão da doença e diminuir o índice de complicações pode reverter o contexto atual, de evolução mais frequente para óbito do que para diálise ou transplante (2).

A INTERAÇÃO DOENÇA CARDIOVASCULAR E DOENÇA RENAL CRÔNICA

É bem conhecido que pacientes com DRCT em diálise crônica apresentam um risco 20 vezes maior de ter doença cardiovascular

(DCV), como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca e doença vascular periférica (17). O índice de mortalidade anual destes pacientes não baixa de 20%, e metade destas mortes é atribuível a causas cardiovasculares (12). O fato menos conhecido é que, independente de diabetes, hipertensão ou outro fator de risco tradicional de aterosclerose, a DRC isoladamente, mesmo em seus estágios iniciais, é um forte fator de risco de DCV, principalmente na presença de proteinúria (18,19).

A associação independente entre TFG e risco de morte, eventos cardiovasculares e hospitalização foi definitivamente demonstrada em 2004 em um grande estudo populacional (20). O risco relativo para morte aumentou diretamente com o grau de perda da função renal estimado pelo MDRD (TFGe): 1,2, 1,8, 3,2 e 5,9 para TFGe entre 45-59, 30-44, 15-29 e <15 ml/min/1,73 m², respectivamente. Mesmo em indivíduos com menos de 50 anos, a DRC aumenta em 44% o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte prematuros (21).

Reduções leves na TFG já estão associadas com desfechos cardiovasculares adversos, tanto em pacientes de alto risco cardiovascular (diabéticos, hipertensos, cardiopatas isquêmicos, vasculopatas) (22) quanto em idosos (23). Em indivíduos de baixo risco cardiovascular esta relação não é tão clara, e o efeito da DRC sobre a mortalidade global e cardiovascular parece ser mais modesto. O seguimento de 16 anos da coorte do estudo populacional ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) (24) mostrou risco 2 vezes maior de DRCT ou morte em indivíduos com TFG entre 75-90 ml/min/1,73 m², independente do risco atribuído a diabetes, obesidade, dislipidemia e etnia afro-americana.

Considerando proteinúria como marcador de risco, dados do estudo PREVEND (19) mostraram que a albuminúria eleva o risco de mortalidade cardiovascular e global na população geral em 29% e 12%, respectivamente, e considerando todos os extratos de albuminúria (de 0 a >200 mg/l) esse aumento é linear e mais acentuado para a mortalidade cardiovascular. O estudo HOPE mostrou que microalbuminúria em indivíduos não diabéticos aumentou em 61% o risco de desfechos como AVC, IAM e morte cardiovascular (25). Tanto em diabéticos quanto em não diabéticos, a microalbuminúria provavelmente reflete disfunção endotelial, aumento na permeabilidade vascular e está associada com estado inflamatório, todos fatores de risco não tradicionais para DCV presentes nos pacientes com DRC (17,26). Ainda é controverso se a gravidade da redução da TFG (marcador funcional) ou o aumento da albuminúria (marcador de lesão parenquimatosa) é o melhor preditor de progressão da DRC e de mortalidade cardiovascular, mas o dado importante é que ambos

estão associados de forma independente a esses desfechos como demonstrado em meta-análise recente (13).

QUAL O IMPACTO DA NEFROPROTEÇÃO NA DCV E DESFECHOS ADVERSOS?

A DCV é a causa de óbito em 50% dos pacientes renais crônicos em diálise, e por outro lado aumentam as evidências de que a presença de DRC isolada, mesmo em seus estágios iniciais, é um fator de risco de DCV e morbimortalidade associada. Postulava-se que este perfil epidemiológico refletia apenas a coexistência de DRC com diabetes, hipertensão e outros fatores de risco tradicionais. Ao longo dos últimos anos, tornou-se sólido o conceito de que a DRC agrega outros fatores de risco “não tradicionais”, como inflamação, estresse oxidativo, proteinúria, anemia, hiperfosfatemia, calcificação vascular e disfunção endotelial, entre outros (27,28), que ajudam a explicar o impacto clínico da DCV no renal crônico. Entretanto, estudos prospectivos não demonstraram até o momento que o tratamento específico destas condições melhore a sobrevida destes pacientes (29).

Existe algum ponto de convergência na direção oposta? Isto é, a investigação e o tratamento da DRC podem reduzir o risco de DCV e são custo-efetivas? Até o momento não existem evidências de que o manejo otimizado da DRC em seus três eixos principais – diagnóstico precoce, encaminhamento imediato à equipe nefrológica e uso de medidas de nefroproteção para preservar a função renal - pode reduzir esse risco ou os desfechos associados. Dados iniciais permitem especulações. A queda anual mais acentuada da TFG ($\geq 5,7\%$ versus $0,4\%$) no estudo ARIC (30) foi associada a um risco significativamente maior de doença arterial coronariana e mortalidade global, sugerindo que retardar a progressão da DRC pode ter algum efeito sobre a DCV. Da mesma forma, a redução da albuminúria com fosinopril em uma população de baixo risco cardiovascular diminuiu em 40% a incidência de eventos cardiovasculares, e foi custo-efetiva (31). Entretanto, o efeito independente da redução da pressão arterial (PA) e da albuminúria ainda precisa ser melhor avaliado. A análise post hoc dos estudos RENAAL e IDNT (32) em pacientes diabéticos com nefropatia mostrou um risco cardiovascular progressivamente menor em associação com o decréscimo da albuminúria em todos os níveis de PA. Entretanto, tanto a redução da albuminúria quanto da PA com bloqueadores do receptor AT1 mostraram proteção cardiovascular de forma independente, mas a resposta terapêutica sobre a PA e a albuminúria foi variável e discordante. Esses dados sugerem que ter o controle da PA como meta de tratamento, além da albuminúria, será sempre primordial.

CONCLUSÃO

As evidências que se acumularam na última década dão suporte para não mais se dissociar o binômio rim-coração, tornando-se imprescindível ampliar a pesquisa experimental e clínica da fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e prevenção da “síndrome cardiorrenal”. A DRC é uma condição comum e grave, mas é tratável e pode ser prevenida (7). As múltiplas abordagens do problema devem ser conduzidas por uma equipe multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros, nutricionistas e outros agentes de saúde, e na outra ponta o poder público deve implantar políticas eficazes que visem controlar esta nova epidemia, aparelhando o sistema de saúde de forma custo-efetiva. Precisamos divulgar o Dia Mundial do Rim e ampliar a Campanha “Previna-se” da doença renal crônica, para entender benefícios de proteção cardiovascular: “Proteja seus rins, salve seu coração”.

Conflito de interesses: não há.

REFERÊNCIAS

1. Couser WG, Riella MC. World Kidney Day 2011: protect your kidneys, save your heart. *Kidney Int.* 2011;79(5):483-5.
2. Bastos MG, Andriolo A, Kirsztajn GM. Dia Mundial do Rim 2011. Albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. *J Bras Nefr.* 2011;33(1):1-7.
3. Kirsztajn GM, Bastos MG, Burdmann EA. Strategies of the Brazilian Chronic Kidney Disease Prevention Campaign (2003-2009). *Nephron Clin Pract.* 2011;117:259-65.
4. Bastos MG, Oliveira DFC, Kirsztajn GM. Doença renal crônica no paciente idoso. *Revista HCPA.* 2011;31(1):52-65.
5. US Renal Data System. USRDS 2009 Annual Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2009. Disponível em http://www.usrds.org/adr_2009.htm [acesso em 2011 mar 24].
6. Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:215-24.
7. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefr.* 2011;33(1):93-108.
8. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(Suppl 2):1-246.
9. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate

- measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:1023-32.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-70.
 11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
 12. US Renal Data System. *USRDS 2010 Annual Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2010 Disponível em <http://www.usrds.org/adr.htm> [acesso em 2011 mar 24].
 13. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375:2073-81.
 14. Bastos RM, Bastos MG, Ribeiro LC, Bastos RV, Teixeira MT. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. *Rev Assoc Med. Bras* 2009;55(1):40-4.
 15. Sesso RCC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdman EA. Censo brasileiro de diálise, 2009. *J Bras Nefrol.* 2010;32:380-4.
 16. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, ET AL. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference Report. Public Forum. *Kidney Int* 2010 Dec 8 [Epub ahead of print].
 17. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42:1050-65.
 18. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2034-47.
 19. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ et al, for the PREVEND study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106:1777-82.
 20. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med.* 2004;351:1296-305.
 21. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens L, Collins AJ, Chen SC, et al. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality. *Am Heart J.* 2008;156:277-83.
 22. Reinecke H, Trey T, Matzkies F, Fobker M, Breithardt G, Schaefer RM. Grade of chronic renal failure, and acute and long-term outcome after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int.* 2003;63:696-701.
 23. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003;63:1121-9.
 24. Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk of Incident ESRD: A comprehensive look at cardiovascular risk factors and 17 years of follow-up in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:31-41.
 25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dineen SF, Hoogwef B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421-6.
 26. Stehouwer CD, Gail MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes.* 2002;51:1157-65.
 27. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axlesson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluation cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:505-21.
 28. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Chronic kidney disease, inflammation and atherosclerosis: new concepts about an old problem. *Rev Ass Med Bras.* 2007;53:446-50.
 29. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4:672-81.
 30. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2617-24.
 31. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, de Vries R, Hillege HL, van Gilst WH, et al; Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fasinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular end-stage disease study and the prevention of renal and vascular end-stage disease intervention trial. *Clin Ther.* 2006;28:432-44.
 32. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J.* 2011 Mar 18 [Epub ahead of print].