

## Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nefrologia  
Associação Brasileira de Nutrologia*

---

**Elaboração Final:** 31 de outubro de 2011

**Participantes:** Kirsztajn GM, Romão Jr JE, Souza E, Soriano EA, Ribas DF, Andrada NC, Bastos MG

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

A base consultada foi o MEDLINE/PubMed, por meio dos descritores: *kidney diseases; renal insufficiency, chronic; kidney failure, kidney diseases, chronic; erythrocyte indices; anemia; hemoglobins, erythropoiesis, erythropoietin, recombinant; epoetin alfa/therapeutic use, epoetin alfa/adverse effects, ferritins, transferrin, hematinics, iron compounds, Ferrous Compounds, Trace Elements/therapeutic use administration, administration, oral; injections intravenous, acidosis, hypertension; blood pressure, dyslipidemia, hyperlipidemia, lipids, cardiovascular diseases, myocardial infarction, stroke, heart failure; proteinuria; disease progression; severity of illness index, end stage renal disease; renal replacement therapy; metabolic acidosis; diabetes mellitus; diabetic nephropathies, hyperglycemia; anemiarrenal osteodystrophy, hyperparathyroidism, secondary; calcium, calcitriol, exercise, Physical Fitness, Sports, Exercise Therapy, Exercise Movement Techniques, risk reduction behavior\*, diet, diet therapy, dietary proteins, Diet, Sodium-Restricted, dietary carbohydrates, dietary fats, nutritional physiological phenomena, Smoking Cessation, Smoking/prevention & control, Smoking/therapy, Alcohol-Related Disorders, Substance-Related Disorders, drug therapy, hypertension/drug therapy, rennin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme inhibitors, antiotensin II type 1 receptor blockers, diuretics/ therapeutic use, drug therapy, combination.*

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVO:**

Oferecer aos estudantes e profissionais da área de saúde orientações sobre o tratamento da doença renal crônica pré-terapia renal substitutiva, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 18.

## INTRODUÇÃO

A prevalência da doença renal crônica (DRC) está aumentando em todo o mundo. A maior parte das nefropatias crônicas não tem tratamento e progride inexoravelmente para estágios avançados da doença. No entanto, pesquisas envolvendo tanto animais como seres humanos têm ampliado a compreensão dos mecanismos envolvidos nessa progressão e indicado possíveis medidas preventivas. Nesse contexto, a noção de renoproteção ganhou muita força e baseia-se, sobretudo, numa abordagem terapêutica combinada no tratamento das doenças renais, objetivando, principalmente, redução da pressão arterial e da proteinúria. Também relevantes são o controle da dislipidemia, a interrupção do hábito tabágico e o controle rígido da glicemia em indivíduos diabéticos. Com os tratamentos atualmente disponíveis, a terapia renal de substituição renal (TRS) pode ser postergada em muitos casos, mas o ideal seria não necessitar desse recurso terapêutico.

É preciso ter em mente que o tratamento dos pacientes com DRC requer o conhecimento de aspectos diversos, mas relacionados, que englobam a doença de base, a velocidade de queda da taxa de filtração glomerular (TFG), o estágio da doença, a ocorrência de complicações e co-morbidades, particularmente as cardiovasculares.

Um série de medidas terapêuticas pode ser implementada em todos os estágios da DRC, antes que se faça necessária a TRS, as quais são abordadas ao longo das recomendações propostas nesta diretriz, que oferecem orientações sobre o tratamento “conservador” da DRC, e são baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto até o momento. Vale salientar que a TRS (tratamento dialítico e transplante renal) será abordada em diretrizes específicas.

### **1. HÁ MEDIDAS NÃO-MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DO PACIENTE COM DRC?**

As medidas não-medicamentosas são muito importantes no tratamento do paciente com DRC e consistem, sobretudo, em recomendações para mudança de estilo de vida<sup>1,2</sup>(D).

A desnutrição é um grande problema na fase não-dialítica, e está diretamente relacionada à piora da função renal. A DRC, particularmente nas fases mais avançadas (estágios 4 e 5), pode levar a alterações importantes no estado nutricional e no metabolismo, por causar redução do apetite, distúrbios gastrintestinais, acidose metabólica, resistência à insulina, hiperparatireoidismo secundário e inflamação. Essas condições estão associadas à diminuição da ingestão alimentar e ao hipermetabolismo. Por essas razões, destacamos a importância da terapia nutrológica, baseada na orientação de dieta hipoproteica específica para DRC<sup>3</sup>(A)<sup>+6</sup>(B)<sup>7</sup>(D), com 0,8 a 1,0 g/kg/dia de proteínas de alto valor biológico para evitar hiperfosfatemia e acidose metabólica. Vale salientar que, se a restrição proteica for inferior a 0,7 g/kg/dia, deve ser feita com acompanhamento rigoroso do estado nutricional do paciente. De cada 17 pacientes portadores de DRC tratados com dieta hipoproteica por um ano, um terá redução de morte de causa renal, com redução do risco absoluto de 5,9% (2,2-9,6%) e fornecendo NNT=17 (IC 95% 10-46)<sup>3</sup>(A).

Com o uso em longo prazo de dietas hipoproteicas, é recomendada a suplementação de vitaminas hidrossolúveis, e pode ser indicada a administração da vitamina D<sup>7</sup>(D). Estudos metabólicos demonstram que 30 kcal/kg/dia é o mínimo a ser fornecido para a manutenção dos parâmetros nutricionais, mas em algumas situações a necessidade de energia pode ser menor, particularmente nos pacientes idosos ou com estilo de vida sedentário. Ajustes devem ser feitos para pacientes com desnutrição ou em risco nutricional, principalmente aqueles que apresentam doenças concomitantes que aumentam a demanda metabólica e nutricional,

como processos inflamatórios e/ou infecciosos crônicos, entre outros<sup>8</sup>(B). Vale ressaltar que, nesses casos, o foco principal é o aumento da oferta de energia.

A restrição de proteínas na dieta reduz a velocidade de declínio progressivo da TFG, sendo mais expressiva quando pacientes diabéticos (0,53 ml/min/ano (IC 95% 0,08-0,98) são comparados aos não-diabéticos (5,4 ml/min/ano com IC 95% 0,3-10,5 ml/min/ano)<sup>4</sup>(B). A contribuição da restrição de proteínas para retardar a perda de função é pequena e outras medidas são necessárias para alcançar tal objetivo<sup>4</sup>(B).

A dieta hipoproteica de 0,55 g/kg/dia, quando comparada a dieta de 0,8 g/kg/dia, associou-se com melhor controle metabólico e menor necessidade de medicações, e não determinou desnutrição<sup>5</sup>(A).

Orientar a diminuição da ingestão de sal, que deveria ser da ordem de 4 a 6 g/dia. O consumo de sal pode ser monitorado por meio de inventário nutricional e pela mensuração da excreção de sódio na urina obtida em 24 horas<sup>1,2</sup>(D).

Deve-se interromper o tabagismo (ativo e passivo), objetivando diminuir a progressão da DRC e reduzir os riscos cardiovasculares, tarefa difícil tanto no atendimento primário como no acompanhamento com o nefrologista<sup>9</sup>(B).

Tabagismo é fator independente para DRC em pacientes com doenças renais inflamatórias (como nefropatia por IgA) ou não-inflamatórias (como doença renal policística). Há relatos de que o aumento intermitente

dos níveis pressóricos durante o fumo desempenharia papel importante no dano renal, principalmente em diabéticos<sup>10</sup>(D).

Adequar o peso corporal de maneira a manter o índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup> e circunferência abdominal <102 cm, nos homens, e <88 cm, nas mulheres.

Dar orientações para prevenção das doenças cardiovasculares, diabetes<sup>11</sup>(B), síndrome metabólica<sup>9</sup>(B) e hipertensão<sup>11,12</sup>(B).

Reduzir ou interromper o consumo de álcool, objetivando melhor controle da pressão arterial nos hipertensos<sup>13</sup>(D). Em caso de uso regular de álcool, orientar para o consumo de ≤14 bebidas-padrão por semana, para os homens, e ≤9 bebidas-padrão, para as mulheres. Deve-se estimular a interrupção do abuso e/ou dependência das drogas não-lícitas<sup>14</sup>(D).

Encorajar a prática diária de exercício (caminhada, *jogging*, bicicleta ou natação) por pelo menos 30 a 60 minutos/dia, 3-5 vezes por semana, para os pacientes sem contraindicação médica.

Pacientes com DRC (pré-terapia substitutiva renal) que fazem treinamento de resistência apresentam redução do processo inflamatório, aumento da albumina sérica, manutenção do peso corporal, aumento da massa muscular, aumento do fator de crescimento de insulina 1 (IGF-1) e até aumento da TFG<sup>15</sup>(B).

## Recomendação

As medidas não-medicamentosas para tratamento da DRC consistem em mudanças no estilo

de vida: atividade física regular adequada às condições do indivíduo<sup>15</sup>(B), controle de peso<sup>9</sup>(B), controle da hipertensão arterial<sup>11,12</sup>(B), ingestão de dieta hipoproteica<sup>3</sup>(A)<sup>4-6</sup>(B) e hipossódica<sup>1,2</sup>(D); interrupção de tabagismo<sup>10</sup>(D), alcoolismo<sup>13</sup>(D) ou uso de substâncias ilícitas<sup>14</sup>(D).

## 2. A DIETA HIPOPROTEICA MODIFICA A EVOLUÇÃO DA DRC?

Efeitos benéficos da restrição de proteínas na dieta já foram demonstrados em modelos animais, tanto por sua ação na hemodinâmica glomerular como na evolução no longo prazo. Em seres humanos, o benefício das dietas hipoproteicas para diminuir a progressão da DRC ainda não está estabelecido<sup>16</sup>(D), mas uma metanálise (com estudos clínicos randomizados e não-randomizados) demonstrou pequena vantagem da restrição proteica nos estudos randomizados<sup>4</sup>(B). Assim, é aconselhável instituir uma ingesta proteica de 0,8 g/kg/dia para pacientes com DRC, com a intenção de postergar o declínio da TFG<sup>4</sup>(B). Alguns pacientes terão mais benefícios com ingesta proteica de 0,55 g/kg/dia, mas há necessidade de acompanhamento para evitar desnutrição<sup>5</sup>(A). Não há benefícios na utilização de restrição proteica de 0,28 g/kg/dia<sup>17,18</sup>(B).

## Recomendação

A dieta hipoproteica reduz a velocidade de declínio da TFG, de forma mais expressiva em pacientes diabéticos<sup>4</sup>(B) e modifica a evolução da DRC<sup>18</sup>(B).

## 3. QUAL É A RELAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DRC? QUAIS AS CONSEQUÊNCIAS DA HIPERTENSÃO SOBRE OS RINS?

A maioria dos pacientes com DRC tem hipertensão arterial, que geralmente é mais grave do que em pacientes sem DRC<sup>19</sup>(C). Por outro lado, a hipertensão arterial é uma causa frequente de DRC<sup>20,21</sup>(D) e está associada ao declínio mais acelerado da TFG<sup>22</sup>(B). Nos EUA, estima-se que 70% dos indivíduos com DRC apresentem hipertensão arterial como comorbidade<sup>19</sup>(C).

No estudo [*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)], a média na redução da TFG em 3 anos foi 11,8 mL/min mais lenta em pacientes com valor menor de pressão arterial (pressão arterial média <92-98 mmHg) quando comparados àqueles mantidos com pressão arterial mais elevada (pressão arterial média = 107-113 mmHg). O maior benefício de manter-se com pressão arterial mais reduzida foi observado em pacientes com proteinúria superior a 1 g/dia. Para esses pacientes a meta da pressão arterial média é menor que 92 mmHg (125/75 mmHg). Para pacientes com proteinúria menor que 1 g/dia, a meta da pressão arterial média é de 98 mmHg (130x80 mmHg). Manter esses níveis pressóricos diminui o nível de proteinúria<sup>23</sup>(B).

Em pacientes diabéticos tipo 2, com DRC e hipertensão arterial, o aumento em 10 mmHg na pressão arterial sistólica basal associou-se com maior risco de necessidade de TRS ou óbito em 6,7% dos pacientes<sup>24</sup>(B). São fatores independentes para rápida deterioração da TFG a presença de diabetes, hipertensão arterial e proteinúria<sup>25</sup>(B).

Entre os aspectos relevantes relacionados ao bom controle pressórico de pacientes portadores de DRC está a relação entre a redução da pressão arterial e da proteinúria, a ponto de as metas para controle pressórico serem distintas em função dos níveis de proteinúria<sup>23</sup>(B). Há evidências de que

o controle da pressão arterial também previne o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares<sup>26</sup>(B). Na Tabela 1, é apresentado o risco de eventos cardiovasculares em função dos níveis de creatinina sérica. O controle pressórico previne eventos cardiovasculares. Por exemplo, um em cada 10 pacientes com adequado controle pressórico apresentará menos eventos cardiovasculares. Há necessidade de tratar 31 pacientes para prevenir um acidente vascular cerebral e 21 pacientes para prevenir um evento coronariano agudo<sup>26</sup>(B).

Um aspecto que merece destaque, por ser muito preocupante, é o risco de morte desses pacientes. O acompanhamento de pacientes com DRC estágio 4 (TFG entre 15 e 29 ml/min), pelo período de 5 anos, demonstrou que o risco de óbito (principalmente por causas cerebrovasculares e cardiovasculares) foi cerca de duas vezes maior do que a instituição de tratamento dialítico (47,5% versus 19,9%)<sup>26</sup>(B).

## Recomendação

Hipertensão arterial é uma das principais causas de DRC e importante fator de risco de progressão da doença<sup>22</sup>(B). Todo paciente com hipertensão arterial necessita ser avaliado para DRC, periodicamente<sup>20,21</sup>(D). É preciso fazer o controle adequado dos níveis pressóricos em todos os indivíduos com diagnóstico de DRC, com metas de 130 x 80 mmHg, diante de proteinúria abaixo de 1g/dia, e 125/75, diante de proteinúria acima de 1g/dia<sup>23</sup>(B), com vistas à redução de morbimortalidade por eventos cerebrovasculares e cardiovasculares<sup>26</sup>(B).

## 4. COMO TRATAR A HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PACIENTE COM DRC? QUE METAS ALCANÇAR?

**Tabela 1a**

Riscos absolutos de eventos cardiovasculares baseados nos valores de creatinina sérica <sup>26(B)</sup> .				
Eventos	Creatinina sérica (mg/dl)			
	0,4 - 09	1,0 - 1,1	1,2 - 1,3	1,4 - 2,4
Qualquer evento cardiovascular	<b>3,4% (IC 95% 0,3-6,5%)<sup>a</sup></b>	<b>6,2% (IC 95% 0,26-9,8%)<sup>b</sup></b>	<b>7,8 (IC 95% 0,27-12,9%)<sup>d</sup></b>	<b>9,9%(IC 95% 0,17-18,1%)<sup>g</sup></b>
Acidente vascular cerebral	2,0% (IC 95% 0,1-4,1%)	<b>3,2% (IC 95% 0,10-5,4%)<sup>c</sup></b>	6,0% (IC95% -0,7 +39%)	<b>5,9% (IC95% 0 -11,8%)<sup>h</sup></b>
Insuficiência coronariana	1,0% (IC 95% 0,1-3,1%)	2,2% (IC 95% -0,04 +4,8)	<b>4,8 (IC 95% 1,1-8,5%)<sup>e</sup></b>	4,5% (IC95% -0,14 +10,4%)
Mortalidade por qualquer causa	0,5% (IC 95% -0,21 +3,1%)	2,1% (IC95% -0,07 +4,9%)	<b>5,4% (IC 95% 1,0-9,8)<sup>f</sup></b>	24% (IC95% -0,96 +48%)

**Tabela 1b**

**Número de pessoas que necessitam ser tratadas de hipertensão para prevenir eventos cardiovasculares relacionados aos níveis séricos de creatinina<sup>26(B)</sup>.**

	NNT	IC 95%
a	29	15-386
b	16	10-38
c	31	18-101
d	13	8-37
e	21	12-94
f	19	10-95
g	10	6-59
h	17	9-2766

No que se refere aos valores de pressão arterial a serem alcançados no tratamento da hipertensão arterial em paciente com DRC, devem ser considerados aspectos como coe-

xistência de proteinúria e presença ou não de diabetes.

Foi demonstrado que o menor risco de progressão da DRC em pacientes não-diabéticos ocorreu quando a pressão arterial sistólica encontrava-se na faixa de 110-129 mmHg e diante de excreção urinária de proteínas inferior a 2 g/dia. Nessa população, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) levou à redução do risco relativo de DRC (RR=0,67; IC 95% 0,53-0,84)<sup>26(B)</sup>. Quanto à presença de proteinúria em pacientes não-diabéticos, o estudo MDRD demonstrou melhor preservação da função renal quando a pressão arterial manteve-se inferior a 125/75 mmHg quando comparada a níveis inferiores a 140/90 mmHg<sup>17,27(B)</sup>. No caso dos pacientes diabéticos e normoalbuminúricos, manter o controle metabólico com hemoglobina glicada  $\leq 7,5$  mg/dl é indispensável, e esse controle acompanha-se de redução do risco relativo de desenvolvimento

de DRC da ordem de 37% quando se considera o controle metabólico em relação ao tratamento intensivo da hipertensão arterial e/ou uso de IECA<sup>28</sup>(B).

Uma meta-análise com nove estudos longitudinais demonstrou redução de quatro vezes na velocidade de queda da TFG quando os níveis da pressão arterial média foram mantidos <99 mmHg, independentemente do tipo de tratamento<sup>28</sup>(B).

Portadores de DRC e diabetes tipo 2 apresentaram renoproteção adequada quando a pressão arterial sistólica era mantida entre 120 e 130 mmHg, sem serem observados benefícios para níveis <120 mmHg. Por outro lado, manter pressão arterial sistólica >150 mmHg aumenta 2,2 vezes o risco de dobrar o valor da creatinina sérica<sup>29</sup>(B).

## Recomendação

Em pacientes com DRC, recomenda-se um controle efetivo da pressão arterial. Em pacientes com DRC sem proteinúria, deve-se manter pressão arterial <130x80 mmHg<sup>30</sup>(A), e com proteinúria >1 g/dia, manter pressão arterial <125/75 mmHg<sup>17,27</sup>(B).

## 5. QUAIS MEDICAMENTOS USAR NO CONTROLE DE HAS EM PACIENTE PORTADOR DE DRC?

Apesar de 70% dos pacientes portadores de DRC terem também hipertensão arterial sistêmica, somente 75% dos mesmos fazem tratamento específico e desses apenas 11% realmente conseguem manter o nível pressórico preconizado<sup>19</sup>(C). Em função desse comportamento, complicações graves podem ser observadas com o passar dos anos.

No que se refere aos medicamentos de escolha no tratamento da hipertensão arterial em paciente com DRC, entre os mais utilizados estão: IECA, bloqueador do receptor da angiotensina (BRA), bloqueadores dos canais de cálcio de longa ação, diuréticos e  $\beta$ -bloqueadores.

O uso de um IECA<sup>31,32</sup>(A)<sup>33,34</sup>(B)<sup>16</sup>(D) ou um BRA<sup>35,36</sup>(B) é considerado como o tratamento inicial de escolha para reduzir a velocidade de progressão da DRC, tanto em pacientes diabéticos<sup>31,32</sup>(A)<sup>35,36</sup>(B) como em pacientes com DRC de outras etiologias<sup>32</sup>(A)<sup>34</sup>(B)<sup>16</sup>(D).

Foi demonstrada a efetividade do uso de IECA em reduzir a progressão da DRC em pacientes com nefropatia e diabetes tipo 1(DM1)<sup>31</sup>(A). Ao comparar o uso de captopril 25 mg, três vezes ao dia, com tratamento convencional da hipertensão em pacientes com DM1 e duração média da doença de 22 anos, hemoglobina glicada de 11,8 g/dl e proteinúria de pelo menos 500 mg/dia: com seguimento médio de 3 anos (1,8-4,8), observou-se que o uso de captopril reduziu o risco relativo de complicações renais em 61% dos casos que inicialmente apresentavam creatinina sérica  $\geq 1,5$  mg/dl com redução do risco relativo (RRR)=61%; IC 26-80% e 46% dos pacientes com creatinina  $\leq 1,5$  mg/dl (RRR=46%; IC 95% 22-76%). O uso de captopril reduziu o risco absoluto (RRA) em 9,2% de dobrar a concentração da creatinina sérica em 3 anos (RRA=9,2%; IC95% 2-16,4%), necessitando-se tratar 11 pacientes durante 3 anos para beneficiar um (NNT=11 com IC 95% 6-50). Enquanto que o paciente em uso de captopril apresentou aumento de  $0,2 \pm 0,8$  mg/dl/ano na creatinina sérica, o paciente em uso de placebo aumentou 0,5



$\pm 0,8$  mg/dl/ano ( $p=0,004$ ). Apesar do seguimento pequeno para avaliar mortalidade, o uso de captopril permite redução do risco absoluto de morte, necessidade de diálise ou transplante renal em 9,7% (RRA=9,7 com IC 95% 2,7-16,7), necessitando-se tratar 10 pacientes por 3 anos para beneficiar um paciente (NNT=10 com IC 95% 6-38)<sup>31</sup>(A).

Estudando pacientes com DRC estágio 3 de diversas etiologias, com proteinúria e com depuração de creatinina média de 42 (20-60 ml/min), acompanhados por três anos, demonstrou-se benefício com o uso de benazepril 10 mg/dia comparado ao tratamento habitual da hipertensão, exceto para os portadores de doença renal policística. Seu uso reduziu em 9,8% o risco absoluto de dobrar a concentração da creatinina sérica em 3 anos (RRA=9,8%; IC95% 4-15,6%), necessitando-se tratar 10 pacientes durante 3 anos para beneficiar um (NNT=10; IC 95% 6-25). Na população estudada, entretanto, o uso de benazepril aumentou o risco absoluto de morte em 2,3% (IC 95% 0,3-4,3) de uma em cada 43 pessoas tratadas (NNH=43 com IC 95% 23-309). Todos os indivíduos que faleceram apresentavam hiperpotassemia<sup>32</sup>(A).

Pacientes com DRC não-diabéticos com proteinúria  $\geq 3$  g/24h em tratamento com ramipril 1,25 mg/dia e acompanhados por 16 meses, comparados ao tratamento habitual da hipertensão, apresentaram redução do risco absoluto de dobrar o nível de creatinina sérica ou de necessidade de diálise em 22,4% (RRA=22,4; IC 95% 8,4-36,4), sendo necessário tratar por 16 meses 4 pacientes para beneficiar um (NNT=4; IC 95% 3-12)<sup>33</sup>(B).

Dois estudos em portadores de DRC não-diabéticos demonstraram proteção contra progressão da DRC nos pacientes que utilizaram ramipril (IECA)<sup>33,34</sup>(B). Pacientes com DRC não-diabéticos com proteinúria  $\geq 1$  g/24h e  $\leq 3$  g/24h, em tratamento com ramipril 1,25 mg/dia e acompanhados por 31 meses, não apresentaram diferenças significativas em relação à redução da TFG, mas houve redução dos níveis da proteinúria, com redução do risco absoluto de 15,8% (RRA=15,8; IC 95% 3,8-27,8%), beneficiando um paciente de cada 6 tratados (NNT=6; IC 95% 4-26) e redução do risco absoluto de evolução para DRC com necessidade de diálise de 11,6 (RRA=11,6; IC 95% 1,4-21,8%), beneficiando um paciente de cada 9 tratados (NNT=9; IC 95% 4-26)<sup>34</sup>(B).

Em pacientes diabéticos tipo 2 com DRC, o uso de losartana (BRA), nas doses de 100 mg/dia (71% dos casos) ou 50 mg/dia (29% dos casos), por 3,4 anos, não levou a diferença significativa em relação ao tratamento convencional ao avaliar o desfecho composto de dobrar o nível sérico de creatinina com necessidade de diálise ou morte. Ao avaliar individualmente cada um dos desfechos, observa-se redução do risco absoluto de dobrar o valor da creatinina sérica de 4,4 (RRA=4,4; IC 95% 0,1-8,7), com NNT=23 (IC 95% 12-870) e redução do risco absoluto de necessidade de diálise, com RRA=5,9 (IC 95% 1,7-10,1%) e NNT=17 (IC 95% 10-59), porém sem diferença significativa para mortalidade e para desfecho composto da associação de dobrar o valor da creatinina e evolução para DRC dialítica<sup>35</sup>(B).

Em pacientes hipertensos e diabéticos tipo 2 com microalbuminúria (20-200  $\mu$ g/min) em uso de irbesartana (BRA), nas doses de 150 mg/dia (50% dos casos) ou 300 mg/dia (50%

dos casos), por 2 anos, não foi constatada diferença significativa ao comparar irbesartana 150 mg/dia, com tratamento convencional considerando o desfecho albuminúria persistente acima de 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (marcador de nefropatia diabética); entretanto, irbesartana na dose de 300 mg/dia reduziu o risco absoluto de aparecimento de nefropatia diabética com  $\text{RRA}=9,7$  (IC 95% 3,9-15,5) e beneficiou um em cada 10 pacientes tratados ( $\text{NNT}=10$ , IC 95% 6-26%). Somente com irbesartana 300 mg/dia, houve normalização da microalbuminúria ( $<20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) em 34% dos casos (IC 95% 26-40%)<sup>36</sup>(B).

Com o uso de IECA ou BRA, pode haver redução inicial transitória da TFG, induzida por alterações hemodinâmicas decorrentes da queda da pressão intraglomerular, mas que se associa com proteção renal no longo prazo<sup>37</sup>(A). Em casos de elevação progressiva e persistente dos níveis de creatinina sérica (acima de 30% do valor basal), deve-se pensar na existência de estenose bilateral de artérias renais, particularmente em pacientes idosos com DRC<sup>38</sup>(A).

Estudos de curto prazo e com pequena casuística testaram os efeitos da associação de IECA com BRA, demonstrando maior redução da proteinúria<sup>39</sup>(A). Entretanto, o estudo ONTARGET, com 25.620 pacientes, não demonstrou diferenças na mortalidade, necessidade de diálise, dobrar o valor dos níveis séricos de creatinina e na evolução cardiovascular de pacientes em uso de telmisartana associado com ramipril comparados ao uso isolado de telmisartana ou isolado de ramipril. Por outro lado, pacientes do grupo de associação apresentaram aumento significativo de efeitos adversos

renais (como hipercalemia), fazendo com que essa combinação não seja, no momento, recomendada na prática clínica<sup>40</sup>(A).

Para pacientes com DRC, não-diabéticos e com proteinúria  $<1\text{g}/\text{dia}$ , não existem evidências da superioridade de uso de IECA ou BRA. Assim, podem ser consideradas outras classes de medicamentos anti-hipertensivos como primeira escolha e alguns estudos demonstraram a mesma eficácia no controle dos níveis pressóricos, redução da proteinúria e evolução da perda da função renal<sup>41</sup>(A)<sup>42</sup>(B).

A associação de um ou mais medicamento anti-hipertensivo é quase sempre necessária para o controle efetivo da pressão arterial de pacientes com DRC. O segundo grupo de medicamentos a ser usado seria o dos diuréticos para controle da expansão volêmica. A associação de um diurético aumenta o efeito antiproteinúrico dos IECAs<sup>43,44</sup>(B) e a coadministração de um tiazídico aumenta a eficácia dos diuréticos de alça<sup>44</sup>(B).

## Recomendações

- Para pacientes não-diabéticos, hipertensos e com DRC cursando com proteinúria  $>1,0 \text{g}/\text{dia}$  e  $\leq 3,0 \text{g}/\text{dia}$ , instituir tratamento preferencialmente com IECA<sup>33,34</sup>(B). Em caso de intolerância a esse grupo de drogas, recomenda-se uso de BRA até a dose máxima recomendada<sup>35,36</sup>(B);
- Para pacientes não-diabéticos, hipertensos e com DRC cursando com proteinúria  $<1,0 \text{g}/\text{dia}$ , recomenda-se o tratamento com IECA ou BRA, bloqueador dos canais de cálcio de longa ação, diurético tiazídico ou ainda  $\beta$ -bloqueador (idade  $\leq 60$  anos)<sup>43,44</sup>(B);

- Nos pacientes diabéticos, hipertensos e com doença renal diabética, recomenda-se o tratamento com IECA ou BRA, de maneira a manter os níveis pressóricos <125/75 mmHg<sup>31,32(A)</sup> <sup>23,33-36(B)</sup>;
- Para pacientes hipertensos com DRC secundária ou associada à doença vascular da artéria renal, o tratamento deve ser semelhante ao dos pacientes hipertensos sem diabetes e sem proteinúria<sup>41(A)</sup>. Precaução quando se utilizar IECA ou BRA devido ao risco de insuficiência renal aguda e/ou hiperpotassemia<sup>37(A)</sup>;
- Diante de elevação progressiva da creatinina após uso de IECA ou BRA, deve-se investigar estenose da artéria renal<sup>38(A)</sup>;
- Associações de IECA e BRA, embora promovam maior redução da proteinúria na administração de curto prazo, não são recomendadas para uso geral na prática clínica<sup>39,40(A)</sup> <sup>42(B)</sup>.

## 6. O CONTROLE DA PROTEINÚRIA TEM IMPACTO NA EVOLUÇÃO DA DRC?

O curso da maioria das doenças proteinúricas é caracterizado por progressão inexorável para DRC em estágio avançado, existindo aumento de 7% ao ano no número de pacientes com DRC que necessitam de TRS<sup>45(D)</sup>, apesar dos benefícios já demonstrados das intervenções que postergam a deterioração da TFG ou diminuem a proteinúria<sup>46(D)</sup>. Muitos estudos sugerem que tal progressão pode ser determinada por diversos fatores, entre os quais se destaca a proteinúria. Assim, a taxa de excreção urinária de proteínas, que reflete uma alteração na barreira de filtração glomerular,

correlaciona-se fortemente com o declínio na TFG, tanto em nefropatia diabética como não-diabética<sup>47(B)</sup>.

Qualquer que seja a natureza da doença renal subjacente, a proteinúria revelou-se como o fator independente mais relevante no sentido de prever a evolução renal em análises multivariadas, tanto no estudo MDRD<sup>23(B)</sup>, como no estudo *Ramipril Efficacy In Nephropathy* (REIN)<sup>33(B)</sup>. Não apenas a proteinúria basal, mas também suas alterações no curto prazo em resposta a tratamento, correlacionaram-se com a evolução no longo prazo.

Redução da proteinúria e controle rigoroso da pressão arterial, por meio do bloqueio do sistema renina-angiotensina, são recursos potentes que podem ser usados para melhorar a evolução da função renal dos pacientes com DRC. O controle da hipertensão arterial associa-se invariavelmente com melhor evolução no longo prazo, mas segundo o estudo MDRD, a proteção decorrente da diminuição da pressão arterial é dependente do nível inicial de proteinúria<sup>23(B)</sup>.

Ao se avaliar o paciente com DRC, a associação dos valores da TFG e da proteinúria permite determinar melhor o risco de complicações, possibilitando definir de forma mais adequada quando o paciente passa a ter necessidade de acompanhamento em atenção terciária e atuar com mais segurança no seguimento em atenção primária<sup>48(B)</sup>.

### Recomendação

A proteinúria é marcador independente de progressão da DRC e deveria ser mantida em níveis inferiores a 1,0 g/dia, com vistas à redução da velocidade de perda da TFG<sup>47(B)</sup>. Tanto os IECA<sup>34(B)</sup> quanto os BRA permitem redução da proteinúria<sup>30(B)</sup>.

## 7. COMO TRATAR A ANEMIA DA DRC?

No momento, as evidências não indicam que a normalização da hemoglobina melhore o prognóstico dos pacientes com DRC<sup>49</sup>(D). Pacientes com DRC tratados com eritropoetina recombinante humana (EPO) regularmente para manutenção de níveis de hemoglobina  $\geq 13,0$  g/dl apresentaram maior incidência de óbito e maior necessidade de diálise. Ao comparar o uso de EPO regularmente para manter os níveis de hemoglobina  $\geq 13,0$  g/dl em relação ao uso de EPO esporádica, para manter hemoglobina entre 10,5-11,5 g/dl, os eventos cardiovasculares não-fatais foram semelhantes para os dois tratamentos. No primeiro tratamento, foram utilizadas 5000 UI subcutânea de EPO por semana e, no segundo, somente 2000 UI por semana, em média. Em 60% dos casos, a reposição de EPO foi associada à suplementação de ferro<sup>50,51</sup>(B). Baseadas nesses estudos, a *National Kidney Foundation* dos EUA<sup>52</sup>(D) e a Sociedade Brasileira de Nefrologia<sup>53</sup>(D) preconizaram níveis de hemoglobina entre 11,0-12,0 g/dl para pacientes com DRC e anemia.

É preciso estar atento, pois o uso de EPO no tratamento da anemia dos pacientes com DRC pode associar-se a efeitos colaterais indesejados (hipertensão arterial, complicações trombóticas), particularmente quando as doses semanais ultrapassam 15.000 UI.

Efeitos adversos da EPO acarretaram preocupação em relação à segurança de utilizá-la e mudanças subsequentes nas diretrizes referentes aos níveis de hemoglobina em que a sua administração está indicada. Constatou-se queda na prescrição de EPO de 60% para 46% dos casos, com consequente redução da hemoglobina

de  $11,5 \pm 1,4$  para  $10,6 \pm 1,2$  g/dl. Assim, somente 12% dos pacientes DRC com Hb  $> 12$  g/dl ainda recebem EPO<sup>54</sup>(B).

Também é necessário fazer avaliação regular da reserva de ferro, pois é comum a associação de DRC pré-TRS e deficiência de ferro, que ocorre em 20-70% dos casos, de acordo com a idade e o estágio da DRC<sup>55</sup>(D). Enquanto o paciente com DRC em TRS deve receber tratamento com ferro parenteral, o paciente que não se encontra em diálise pode fazer essa correção da reserva de ferro por via oral ou parenteral, utilizando-se geralmente a via oral<sup>55</sup>(D). Usar ferro parenteral manteve a TFG estável no período de até 6 meses, aumentou significativamente a ferritina em relação ao tratamento via oral ( $186,4 \pm 18,3$  versus  $80,9 \pm 6,3$   $\mu\text{g/L}$ ), sem diferença significativa nos valores da hemoglobina ( $11,3$  versus  $10,9$  g/dl)<sup>56</sup>(B).

### Recomendações

- Para pacientes com anemia da DRC, e reserva de ferro normal, recomenda-se o tratamento com um agente estimulador de eritropoiese<sup>53</sup>(D);
- Nos pacientes com anemia da DRC, em tratamento com agente estimulador de eritropoiese e mantendo hemoglobina  $< 11,0$  g/dL, recomenda-se o tratamento com ferro, para manter o índice de saturação da transferrina entre 20-50% e ferritina sérica entre 100-500 ng/dL<sup>55</sup>(D). Recomenda-se iniciar a reposição de ferro com ferro oral, reservando-se a administração de ferro venoso para os casos de não normalização da reserva de ferro ou nos pacientes que não toleram a medicação oral<sup>53</sup>(D).

## 8. COMO TRATAR O DISTÚRBO MINERAL E ÓSSEO DA DRC?

Nessa condição, é preciso tratar inicialmente as alterações de cálcio e fósforo; para tanto, recomenda-se:

- Proceder à restrição de proteína na dieta, objetivando diminuir a ingestão de fósforo;
- Iniciar a administração de quelante de fósforo à base de cálcio para os pacientes com hiperfosfatemia, na vigência de dieta com restrição de fósforo e sem hipercalcemia;
- Diminuir a dose do quelante de fósforo à base de cálcio e/ou tratamento com análogos da vitamina D, se no decorrer do tratamento ocorrer hipercalcemia;
- Considerar o tratamento com análogos da vitamina D quando os níveis de PTH ultrapassarem 200  $\text{rmol/l}$ . O tratamento deverá ser descontinuado se o paciente apresentar hipercalcemia ou hiperfosfatemia ou se os níveis de PTH diminuírem para valores abaixo de 50  $\text{rmol/l}$ <sup>57</sup>(D).

### Recomendação

As medidas iniciais para tratamento do distúrbio mineral e ósseo da DRC correspondem ao controle dos níveis séricos de cálcio (administração de cálcio) e fósforo (restrição na dieta ou uso de quelantes). Vitamina D (na forma ativa ou não ativa) pode ser instituída em função dos níveis de PTH<sup>57</sup>(D).

## 9. COMO TRATAR A ACIDOSE METABÓLICA NO PACIENTE COM DRC?

A acidose metabólica é uma complicação frequente da DRC e afeta adversamente os ossos, o estado nutricional e o metabolismo. Uma análise com 1.240 pacientes do sexo masculino com

DRC, em estágios 3 e 4, demonstrou que níveis de bicarbonato baixos ( $<22 \text{ mEq/L}$ ) ou elevados ( $>29 \text{ mEq/L}$ ) estavam associados a mortalidade aumentada. Essa associação acentuava-se em subgrupos de pacientes com melhor estado nutricional e menor inflamação<sup>58</sup>(B).

Dois estudos recentes demonstraram que a correção da acidose metabólica diminuiu a queda da TFG em pacientes com DRC<sup>59,60</sup>(B). No estudo de Brito-Ashurst, envolvendo 134 pacientes com depuração de creatinina entre 15 e 30  $\text{ml/min}$  e bicarbonato plasmático entre 16 e 20  $\text{mEq/L}$ , e que receberam ou não bicarbonato por via oral, durante 2 anos, foi observada redução na progressão da DRC e melhora do estado nutricional dos pacientes tratados com suplementação oral de bicarbonato de sódio<sup>59</sup>(B).

O mecanismo pelo qual a acidose metabólica acelera a diminuição da TFG na DRC pode estar relacionado ao estímulo da amoniogênese, aumentando a fibrose intersticial, via ativação do complemento, e/ou diminuição dos níveis de endotelina<sup>59</sup>(B).

A correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio<sup>58</sup>(B) ou citrato<sup>60</sup>(B) de sódio, em geral, não determina elevação na pressão arterial, nem necessidade de aumento da dose dos anti-hipertensivos usados. Quando utilizado o bicarbonato de sódio, deve-se iniciar com uma dose de 1  $\text{mEq/kg}$  de peso, administrada durante o almoço e o jantar e modulada para atingir os valores citados<sup>59</sup>(B).

### Recomendação

- A correção da acidose metabólica na DRC deve ser realizada com bicarbonato de sódio por via oral, de maneira a manter o bicar-

bonato plasmático (determinado em sangue venoso) entre 22 e 29 mEq/L<sup>59,60</sup>(B);

- A dose diária inicial de bicarbonato de sódio recomendada é de 1 mEq/kg de peso, administrada durante as principais refeições e modulada para atingir os valores citados<sup>59</sup>(B).

## 10. COMO TRATAR A DISLIPIDEMIA NA DRC?

A dislipidemia é marcador independente de progressão da DRC<sup>61</sup>(D).

Há poucos estudos comprovando o benefício do tratamento da dislipidemia nos pacientes com DRC, pois a maioria dos grandes estudos realizados até o momento excluiu portadores de DRC. Como consequência, são adotadas para os pacientes com DRC as mesmas recomendações aplicadas para a população geral com risco cardiovascular elevado, objetivando níveis de LDL-colesterol <100 mg/dl e de triglicérides <500 mg/dl<sup>62</sup>(D).

O estudo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) incluiu mais de 9000 pacientes com DRC, com sobrepeso (IMC 27 kg/m<sup>2</sup>), 23% com diabetes como comorbidade e 15% com história familiar de eventos cardiovasculares (insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral e morte súbita). Dos 9.270 pacientes, 3023 (33%) já estavam em tratamento com TRS. Resultados iniciais demonstraram que o uso de sinvastatina 20 mg associada a ezetimibe 10 mg levou à diminuição do colesterol LDL em 43 mg/dl, após o primeiro ano de uso, e 33 mg/dl, em 2,5 anos<sup>63</sup>(B). No seguimento médio de 4,9 anos, o uso de sinvastatina 20 mg associada a ezetimibe 10 mg/dia reduziu o risco absoluto de eventos ateroscleróticos maiores: infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal, morte de origem cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e necessidade de revascularização

do miocárdio (RRA=1,9; IC 95% 0,6-3,2%), sendo necessário tratar 53 pacientes por 4,9 anos para beneficiar um deles (NNT=53; IC 95% 31-177). O tratamento não modificou significativamente o risco de IAM não-fatal, insuficiência coronariana aguda ou risco de morte por insuficiência coronariana, mas reduziu o risco absoluto de necessidade de revascularização do miocárdio (RRA=1,5; IC 95% 0,5-2,5%), beneficiando um em cada 67 pacientes tratados por 4,9 anos (NNT=67; IC 95% 40-212). Também reduziu o risco absoluto de AVC (RRA=1,0; IC 95% 0,3-1,7%), necessitando tratar 100 pacientes por 4,9 anos para beneficiar um deles (NNT=100; IC 95% 58-367)<sup>64</sup>(B). O estudo LORD está sendo realizado para definir os benefícios da atorvastatina na população com DRC, sem a utilização conjunta de inibidores da absorção do colesterol<sup>65</sup>(A).

Análise de subgrupo de portadores de DRC no estudo *Treating to New Targets* (TNT), que avaliou originalmente o uso de atorvastatina em pacientes portadores de insuficiência coronariana, demonstrou que apresentar DRC aumenta o risco de eventos cardiovasculares em relação a não ter DRC (Hz=1,35; IC 95% 1,18-1,54) e usar 80 mg/dia de atorvastatina por 5 anos é melhor que usar somente 10 mg, pois permite redução dos eventos cardiovasculares em 32% dos casos (Hz=0,68; IC 95% 0,55-0,84)<sup>66</sup>(B).

Todo paciente portador de DRC deve receber estatinas, pois o tratamento sem as mesmas leva ao declínio da função renal, com redução de 5,3% na depuração de creatinina, em dois anos. Usar qualquer estatina (que não a atorvastatina) aumenta a depuração de creatinina em 4,9%, enquanto usar atorvastatina (na dose média de 24 mg/dia) aumenta a depuração de creatinina em 12%, em 2 anos<sup>67</sup>(B).

O uso de fluvastatina 40 mg/dia não modifica o risco de eventos cardíacos graves, como morte súbita, IAM não-fatal ou necessidade de revascularização do miocárdio; entretanto, em pacientes com DRC moderada a grave, determina redução do risco combinado de morte cardíaca e IAM em 41% dos casos ( $H_z=0,59$ ;  $p=0,007$ ) e em 30% dos casos em pacientes com DRC leve ( $H_z=0,7$ ;  $p=0,009$ )<sup>68</sup>(B).

Em pacientes com DRC, sugere-se o uso de atorvastatina ou fluvastatina por não apresentarem excreção renal. Fibratos, principalmente o fenofibrato, têm excreção renal; assim, torna-se necessária a redução das doses a serem prescritas. Recomenda-se evitar a associação de fibrato com estatina, devido ao perigo de rabdomiólise e alteração nos testes de função hepática<sup>69</sup>(D). A monitorização das intervenções terapêuticas deveria ser realizada após seis semanas do início do tratamento.

## Recomendações

- A dislipidemia é marcador independente de progressão da DRC<sup>61</sup>(D);
- Recomenda-se tratamento com estatina em todo o paciente com DRC estágios 1 a 3, como proposto nas recomendações para pacientes sem comprometimento renal<sup>62,69</sup>(D);
- O tratamento com estatina em pacientes com DRC objetiva manter LDL-colesterol  $<100$  mg/dl<sup>62,69</sup>(D);
- Os fibratos e o ácido nicotínico são sugeridos para os pacientes com hipertrigliceridemia  $>500$  mg/dl, após ajustes dietéticos, perda de peso e prática de exercícios físicos. As doses de fibratos devem ser reduzidas para pacientes com função renal comprometida<sup>69</sup>(D);
- Nos pacientes que apresentam níveis elevados de colesterol e triglicerídeos, o uso de ácido nicotínico ou de óleo de peixe

pode ser uma alternativa para controlar a hipertrigliceridemia<sup>69</sup>(D).

## 11. EXISTEM ASPECTOS ESPECÍFICOS NO CONTROLE GLICÊMICO EM PACIENTES COM DRC?

A DRC é bastante frequente entre pacientes com alto risco de doença cardiovascular (inclusive diabéticos), com prevalência estimada de 37,3%, observando-se que 18,9% já tinham conhecimento de ser portadores de DRC e 18,4% descobrem ser portadores durante o evento agudo cardiovascular<sup>70</sup>(B).

A DRC geralmente cursa com resistência à insulina secundária ao aumento dos níveis plasmáticos dos hormônios contrarreguladores (glucagon, cortisol, hormônio do crescimento e catecolaminas), causado pela excreção renal reduzida; a afinidade da insulina pelos receptores celulares está diminuída na presença de acidose metabólica e por redução da captação de glicose pelas células musculares esqueléticas. Por outro lado, com a evolução da insuficiência renal, ocorre redução da degradação da insulina, aliada à diminuição do metabolismo hepático da insulina induzido por toxinas urêmicas.

Nos pacientes com queda significativa da TFG, é necessária a redução da dose de alguns dos agentes anti-hiperglicemiantes, enquanto outros devem ser evitados, devido ao aumento da ocorrência de hipoglicemia<sup>71</sup>(D).

Recomenda-se manter a hemoglobina glicada em níveis  $<7,0\%$  (quando a técnica de dosagem utilizada considera como valores de referência aqueles entre 4 e 6%), e a glicemia pós-prandial  $<140$  mg/dl<sup>71</sup>(D).

## RECOMENDAÇÕES PARA O TRATAMENTO DO DIABETES NO PACIENTE COM DRC<sup>71</sup>(D)

- A metformina é recomendada para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e DRC estágios 1 e 2, nos quais a TFG encontra-se estável nos últimos três meses;
- A metformina pode ser mantida em pacientes diabéticos tipo 2 e com DRC estágio 3, desde que a TFG mantenha-se estável e mantenha-se controle regular do paciente;
- Devido ao perigo do acúmulo de ácido láctico, recomenda-se a interrupção do tratamento com metformina sempre que houver piora súbita da função renal, como, por exemplo: na insuficiência cardíaca descompensada, tratamento com IECA ou BRA nos pacientes com doença das artérias renais, uso de antiinflamatórios não-esteroides, estudos de imagem com contraste iodado e uso abusivo de diuréticos;
- Quando não se puder administrar a metformina, deve-se escolher outro agente hipoglicemiante (incluindo a insulina), levando-se em consideração a situação da cada paciente em particular, o nível de TFG e a presença de comorbidades;
- Alertar o paciente para a possibilidade de hipoglicemia e orientar como reconhecê-la e tratá-la, particularmente naqueles em uso de insulina ou secretagogo de insulina;
- Nos pacientes com DRC e diabetes, o uso de tratamento com sulfonilureias de curta ação é preferido em relação às apresentações de longa ação.

O seguimento por 2 anos de diabéticos portadores de DRC pré-TRS e sem obesidade (IMC=25,4 kg/m<sup>2</sup>) mostrou que realizar tratamento intensivo com metas rigorosas da pressão arterial (<130x80 mmHg), Hg A1C <7 mg/dl e correção do perfil lipídico, mantendo LDL

e triglicérides <100 mg/dl é melhor do que o tratamento habitual. O tratamento intensivo permitiu manter a pressão arterial controlada, com redução do risco absoluto de descontrole pressórico de 20,4% (RRA=20,4; IC 95% 7,5-33,3%), beneficiando um de cada 5 pacientes tratados por 2 anos (NNT=5; IC 95%3-13). Também permitiu a utilização regular de IECA e/ou BRA, com redução do risco de abandonar esse tratamento de 17,8% (RRA=17,8%;IC 95% 4,5-31,1%), beneficiando um de cada 6 pacientes tratados (NNT=6; IC 95% 3-22). Pacientes em tratamento intensivo conseguem manter Hg A1C média de 7,3 mg/dl, enquanto que o tratamento habitual mantém a média de 8,0 mg/dl (p<0,01). Não foram encontradas diferenças significativas no perfil lipídico entre o tratamento intensivo e tratamento convencional avaliados em 2 anos, assim como não houve mudanças significativas no risco de morte ou necessidade de TRS<sup>72</sup>(B).

Estudo recém publicado demonstrou que o risco a longo prazo de uma TFG diminuída foi significativamente menor entre os indivíduos tratados precocemente no curso do DM1 com terapia intensiva comparativamente àqueles tratados com terapia convencional para diabetes<sup>73</sup>(A).

## Recomendações

- Para controle do diabetes em pacientes com DRC, recomenda-se manter a hemoglobina glicada em níveis <7,0% e a glicemia pós-prandial <140 mg/dl<sup>71</sup>(D);
- Em diabetes do tipo 2, pode-se usar metformina nos estágios 1 e 2 da DRC, eventualmente no 3 com TFG estável, sob vigilância, mas não nos estágios 4 e 5<sup>71</sup>(D);
- Pacientes diabéticos com DRC devem ser estimulados ao controle efetivo da glicemia, dislipidemia e da pressão arterial, sempre



que possível fazendo uso de IECA e/ou BRA<sup>72</sup>(B). O tratamento intensivo é melhor que o tratamento convencional, tanto para o DM1<sup>74</sup>(A) como para o DM2<sup>72</sup>(B)

## 12. COMO PREPARAR O PACIENTE COM DRC PARA O INÍCIO DA TRS?

Idealmente, os pacientes em estágio 5 da DRC devem ser preparados com a devida antecedência para o início da TRS, evitando-se procedimentos de urgência. Para tanto, desde o estágio 4 da DRC (TFG estimada, TFG<sub>e</sub> < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) deveriam receber orientação sobre as opções de tratamento da DRC em estágio terminal<sup>74</sup>(D).

Todos os pacientes e seus familiares deveriam contar com suporte psicológico e social para enfrentar as mudanças decorrentes do adoecimento e do seu tratamento. Devem sempre ser fornecidas orientações ao paciente e sua família sobre as alternativas terapêuticas (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal) que estarão disponíveis a partir desse momento. Assim, a modalidade terapêutica deve ser escolhida em discussão conjunta com eles, para que se encaixe na realidade e estilo de vida do paciente. A título de exemplo, a hemodiálise exige que o paciente possa ir ao centro de diálise, em geral três vezes por semana em horários fixos; por outro lado, a diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) pode ser feita em casa, mas exige condições adequadas de higiene e esclarecimento, além de treinamento do paciente e/ou familiares para executar os procedimentos, diariamente, sem assistência direta de profissionais de saúde.

A fase que precede o início da TRS exige, portanto, planejamento, que passa pela definição do momento ideal para iniciar a TRS, escolha do

tipo de TRS e, em função disso, alguns preparos específicos, que serão descritos a seguir.

No que se refere às orientações gerais, deve-se verificar se o paciente dispõe de exames recentes de sorologia para HIV e hepatites B e C. Se a sorologia para hepatite B for não-reagente e ele ainda não foi vacinado, deverá fazê-lo qualquer que seja o tipo de TRS em vista<sup>74</sup>(D).

Quando se opta por hemodiálise, deve-se buscar preservar as veias, evitando punções venosas no braço não-dominante, e com a devida antecedência (em função da velocidade de perda de função renal), a fim de promover a confecção de fístula artério-venosa no braço escolhido.

Se foi escolhida a CAPD, o paciente e sua família devem passar por cuidadoso treinamento. Além disso, com antecedência a ser definida pelo médico assistente, deve-se implantar cateter de Tenckoff em abdome (peritôneo), por meio do qual será feita a diálise.

Ainda é preciso deixar claro para o paciente e sua família que outra alternativa de TRS é o transplante preemptivo, que seria feito com a doação de rim de um familiar. Trata-se, consequentemente, de transplante com doador vivo, o qual passaria por cuidadosa avaliação médica para verificação de suas condições de saúde e compatibilidade com o receptor. O paciente também pode, no momento em que a TRS estiver indicada, inscrever-se em fila de transplante com doador falecido, desde que sua TFG corresponda à estabelecida para esse fim.

### Recomendação

Pacientes com DRC devem ser preparados com antecedência para início da TRS, desde

o estágio 4, evitando-se procedimentos de urgência. Deve-se definir qual o tipo de TRS, junto ao paciente e seus familiares, e quando iniciá-la<sup>73</sup>(D).

### 13. QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO DO INÍCIO DE TRS (DIÁLISE E TRANSPLANTE RENAL)?

A indicação da TRS requer que sejam ponderados os riscos e benefícios do tratamento a ser iniciado, bem como essa terapia seja instituída no melhor momento possível, de modo a prevenir complicações da condição urêmica.

Algumas complicações decorrentes do comprometimento renal podem justificar o início da TRS, mesmo que a TFG ainda não seja inferior a 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, entre as quais citam-se<sup>74</sup>(D):

- Sobrecarga de volume intratável;
- Hipercalemia;
- Acidose metabólica;
- Sintomas urêmicos.

Entre os sintomas ou manifestações de uremia, destacam-se:

- Distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, diarreia, gastroduodenite);
- Disfunção neurológica (encefalopatia, neuropatia);
- Pleurite e/ou pericardite.

Vale ressaltar que estudos recentes indicam que o início precoce de diálise não traz benefícios, e esse aspecto deve ser considerado quando da decisão de iniciar a TRS. Assim, não se deve indicar o início da TRS apenas em função dos níveis de TFG, mas da conjunção desses com as manifestações da DRC que põem em risco a vida do paciente<sup>75</sup>(B).

#### Recomendação

Recomenda-se iniciar TRS quando a TFG é < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e/ou diante de algumas complicações decorrentes do comprometimento renal, como sobrecarga de volume intratável, hipercalemia, acidose metabólica e sintomas de uremia<sup>74</sup>(D).

#### CONFLITO DE INTERESSE

Bastos MG: Recebeu honorários por apresentação em conferência, organização de atividade de ensino e membro de equipe patrocinados pela empresa Roche.

## REFERÊNCIAS

1. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ* 2008;179:1154-62.
2. Riegersperger M, Sunder-Plassmann G. How to prevent progression to end stage renal disease. *J Ren Care* 2007;33:105-7.
3. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD001892.
4. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:954-61.
5. Cianciaruso B, Pota A, Pisani A, Torraca S, Anecchini R, Lombardi P, et al. Metabolic effects of two low protein diets in chronic kidney disease stage 4-5: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:636-44.
6. Rosman JB, ter Wee PM. Relationship between proteinuria and response to low protein diets early in chronic renal failure. *Blood Purif* 1989;7:52-7.
7. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
8. Avesani CM, Draibe SA, Kamimura MA, Colugnati FA, Cuppari L. Resting energy expenditure of chronic kidney disease patients: influence of renal function and subclinical inflammation. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1008-16.
9. Martínez-Ramírez HR, Jalomo-Martínez B, Cortés-Sanabria L, Rojas-Campos E, Barragán G, Alfaro G, et al. Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2006;47:78-87.
10. Orth SR. Smoking: a renal risk factor. *Nephron* 2000;86:12-26.
11. Packard DP, Milton JE, Shuler LA, Short RA, Tuttle KR. Implications of chronic kidney disease for dietary treatment in cardiovascular disease. *J Ren Nutr* 2006;16:259-68.
12. Dolor RJ, Yancy WS Jr, Owen WF, Matchar DB, Samsa GP, Pollak KI, et al. Hypertension Improvement Project (HIP): study protocol and implementation challenges. *Trials* 2009;10:13.
13. Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987;9:183-90.
14. Crowe AV, Howse M, Bell GM, Henry JA. Substance abuse and the kidney. *QJM* 2000;93:147-52.
15. Moinuddin I, Leehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:83-96.

16. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601-8.
17. Klahr S, Levey AS, Beck GJ. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease study group. *N Engl J Med* 1994;330:877-84.
18. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Cherubini A, Onder G, Corica F, et al. Chronic kidney disease and 1-year survival in elderly patients discharged from acute care hospitals: a comparison of three glomerular filtration rate equations. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:360-4.
19. Coresh J, Wei GL, McQuillan G. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health And Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001;161:1207-16.
20. Culleton B. Introduction to the Canadian Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S1-3.
21. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. 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. *Circulation* 2003;108:2154-69.
22. Shulman NB, Ford CE, Hall WD. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The hypertension detection and follow-up program cooperative group. *Hypertension* 1989;13:180-93.
23. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
24. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163:1555-65.
25. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1155-65.
26. Pahor M, Shorr RI, Somes GW. Diuretic-based treatment and cardiovascular events in patients with mild renal dysfunction enrolled in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;158:1340-5.
27. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease study. *Kidney Int* 1997;51:1908-19.
28. Deferrari G, Ravera M, Berruti V. Treatment of diabetic nephropathy in its

- early stages. *Diabetes Metab Research Rev* 2003;19:101-14.
29. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3027-37.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
31. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy: the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
32. Maschio G, Alberti O, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of 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;334:939-45.
33. Randomised 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 (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
34. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-64.
35. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
36. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
37. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793-7.
38. Arici M, Erdem Y. Dual blockade of the renin-angiotensin system for cardiorenal protection: an update. *Am J Kidney Dis* 2009;53:332-45.
39. Catapano F, Chiodini P, DeNicola L, Minutolo R, Zamboli P, Gallo C, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: Meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008;52:475-85.
40. Mann JF, 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. *Lancet* 2008;372:547-53.
41. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
  42. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74.
  43. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994;46:482-8.
  44. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5.
  45. Chiurciu C, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting enzyme inhibition and renal protection in nondiabetic patients: the data of the meta-analyses. *J Am Soc Nephrol* 2005;16 (Suppl 1):S58-63.
  46. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010;268:456-67.
  47. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Matalone M, Pisoni R, Gaspari F, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997;63:S54-57.
  48. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, James MT, Klarenbach S, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:12-21.
  49. Parfrey PS. Critical appraisal of randomized controlled trials of anemia correction in patients with renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:177-81.
  50. 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. *N Engl J Med* 2006;16;355:2071-84.
  51. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
  52. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(Supl 2):S1-S182.
  53. Abensur H. Diretrizes Brasileiras de Doença Renal Crônica. Anemia da doença renal crônica. *JBN* 2004;26(3-Supl.1):26-8.

54. Regidor D, McClellan WM, Kewalramani R, Sharma A, Bradbury BD. Changes in erythropoiesis-stimulating agent (ESA) dosing and haemoglobin levels in US non-dialysis chronic kidney disease patients between 2005 and 2009. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1583-91.
55. Grzegorzewska AE. Administration of iron-containing drugs in non-dialyze patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:52-7.
56. Bhandari S, Naudeer S. Improving efficiency and value in health care. Intravenous iron management for anaemia associated with chronic kidney disease: linking treatment to an outpatient clinic, optimizing service provision and patient choice. *J Eval Clin Pract* 2008;14:996-1001.
57. Ho LT, Sprague SM. Renal osteodystrophy in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22:488-93.
58. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1232-7.
59. Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2075-84.
60. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010;77:617-23.
61. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-9.
62. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
63. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-94.
64. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
65. Fassett RG, Ball MJ, Robertson IK, Geraghty DP, Coombes JS. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) trial: a randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease. *BMC Nephrol* 2008;9:4.

66. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Edwards P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-54.
67. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57:728-34.
68. Holdaas H, Wanner C, Abletshauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *Int J Cardiol* 2007;117:64-74.
69. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375-84.
70. Cases Amenós A, González-Juanatey JR, Conthe Gutiérrez P, Matalí Gilarranz A, Garrido Costa C. Prevalence of chronic kidney disease in patients with or at a high risk of cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:225-8.
71. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus [published correction appears in *Diabetes Care* 2003;26:972]. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S33-50.
72. Chan JC, So WY, Yeung CY, Ko GT, Lau IT, Tsang MW, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care* 2009;32:977-82.
73. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011 Nov 12. [Epub ahead of print]
74. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, Update 2006. Disponível em [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline\\_uphd\\_pd\\_va/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guideline_uphd_pd_va/index.htm)
75. Rosansky SJ, Eggers P, Jackson K, Glassock R, Clark WF. Early start of hemodialysis may be harmful. *Arch Intern Med* 2011;171:396-403.