

Diabetes Mellitus: Nefropatia

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 30 de setembro de 2004

Participantes: Bathazar APS, Hohl A

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 DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Busca no Medline sem limite de datas, em língua inglesa, utilizando o MeSH e os seguintes termos: nefropatia diabética, hemoglobina glicosilada, microalbuminúria, inibidor da ECA, restrição protéica, hipertensão arterial, doença cardiovascular e biópsia, por revisões sistemáticas, estudos randomizados e *clinical trial*. Foram utilizadas, também, as bases secundárias InfoPoems e Cochrane.

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:

Auxiliar no *screening*, diagnóstico e conduta terapêutica da nefropatia diabética, baseado em evidências clínicas.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DIABÉTICO JOVEM, RECÉM-DIAGNOSTICADO DEVE FAZER SCREENING PARA NEFROPATIA?

Pacientes diabéticos jovens, em seguimento médio de 9 anos, apresentam sinais de nefropatia diabética incipiente ou evidente (micro ou macroalbuminúria). Comparados com pacientes diabéticos tipo 1, os pacientes com diabetes tipo 2 têm um risco aumentado de envolvimento renal¹(A).

Paciente diabético adulto jovem recém-diagnosticado deve sofrer *screening* para nefropatia com pesquisa de microalbuminúria desde o diagnóstico. Inadequado controle da hemoglobina glicosilada, hipertensão arterial e diabetes tipo 2 são fatores de risco para o aparecimento da microalbuminúria¹(A).

QUAL A SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E REPRODUTIBILIDADE DA MICROALBUMINÚRIA NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA?

Após sete anos de seguimento, 56 de cada 100 pacientes diabéticos com microalbuminúria no início do estudo têm regressão espontânea dessa alteração. Somente 6% dos pacientes com microalbuminúria positiva progridem para nefropatia diabética, ao passo que 17% dos pacientes sem microalbuminúria desenvolvem nefropatia diabética. O valor preditivo positivo da microalbuminúria, como marcador de risco para nefropatia diabética, é de 43% e o valor preditivo negativo de 77%. A incidência e a progressão da microalbuminúria estão significativamente associadas a um controle inadequado da glicemia e à duração do diabetes entre 10 e 14 anos²(A).

A microalbuminúria não é um marcador, sensível e específico, preditor de nefropatia diabética. Outros marcadores de risco para nefropatia diabética se fazem necessários para o adequado manejo clínico desses pacientes²(A)

NO PACIENTE DIABÉTICO, QUAL A COLETA DE URINA MAIS ADEQUADA PARA A PESQUISA DA MICROALBUMINÚRIA?

Extrapolando a partir de estudo que comparou dois métodos diferentes de coleta de urina pela manhã, para análise da razão albumina/creatinina (A/C), e utilizando-se a excreção de albumina noturna (EUA) como padrão de referência, pode-se verificar que: os resultados da análise da razão A/C se correlacionam significativamente com a EUA ($r = 0.98$, $P < 0.001$). Há, entretanto, uma variação intra-individual de 17% a 32% e de 9% a 63% para A/C e EUA, respectivamente³(B).

Para uma análise quantitativa, a amostra de urina colhida cedo pela manhã (razão albumina/creatinina mg/g) pode ser utilizada em substituição àquela obtida com a urina colhida durante a noite (velocidade de excreção de albumina $\mu\text{g}/\text{min}$) com precisão. Existe, no entanto, considerável variação intra-individual, o que indica a necessidade de exames repetidos para a confirmação da presença de nefropatia diabética incipiente (microalbuminúria)³(B).

Os valores considerados de referência são:

- Para a amostra matinal (A/C) = 30 mg/g creatinina;
- Para a amostra noturna (EUA) – entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$.
- Urina estéril e ausência de atividade física são importantes para a acurácia do exame.

PODE A BIÓPSIA RENAL MODIFICAR O DIAGNÓSTICO DA NEFROPATIA NUM PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2 SEM RETINOPATIA?

A glomerulopatia diabética (GD) é a lesão renal mais comum encontrada em pacientes diabéticos tipo 2 com proteinúria. Como não

existem critérios para indicação de biópsia renal no DM tipo 2, estes são biopsiados de acordo com os critérios para DM tipo 1: micro-hematúria e/ou ausência de retinopatia diabética e/ou disfunção renal atípica e/ou anormalidades imunológicas.

A biópsia em pacientes diabéticos tipo 2, com proteinúria, revela GD em 74% dos casos sem retinopatia, em 78% dos casos com micro-hematúria e em 67% dos casos com micro-hematúria e sem retinopatia. Em todos os pacientes com retinopatia, a biópsia revela DG.

Assim, o uso destes critérios de biópsia, em pacientes diabéticos tipo 2, com proteinúria, não tem utilidade na identificação de outras doenças renais (potencialmente tratáveis), que não a GD⁴(B).

A PRESENÇA DE MICROALBUMINÚRIA OU MACROALBUMINÚRIA (EUA) NO PACIENTE DIABÉTICO ESTÁ RELACIONADA COM INCIDÊNCIA AUMENTADA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, DOENÇA CARDIOVASCULAR OU DE RETINOPATIA?

Estudo de seguimento de 320 pacientes diabéticos tipo 2, por 5 anos, definiu a presença de microalbuminúria em 15% dos casos e macroalbuminúria em 4,8%. A prevalência de retinopatia diabética e hipertensão arterial foi maior em pacientes com micro e macroalbuminúria, quando comparado a pacientes com normoalbuminúria. A doença cardíaca coronariana foi significativamente mais freqüente nos pacientes com macroalbuminúria, em relação aos pacientes normoalbuminúricos, e mais freqüente, sem significância, que nos pacientes microalbuminúricos⁵(A).

A relação entre a presença de excreção urinária de albumina (EUA) e o risco de complicações vasculares no diabetes tipo 2, como a retinopatia e a doença cardiovascular, foi avaliada em estudo transversal, envolvendo 950 pacientes. Neste estudo, a porcentagem de pacientes com retinopatia em cada estágio de EUA foi: 51% em pacientes normoalbuminúricos, 62% microalbuminúricos e 75% nos pacientes com macroalbuminúria ($p < 0,001$). E a porcentagem de pacientes com doença cardiovascular foi de 39% nos pacientes com normoalbuminúria, 47% nos com microalbuminúria e 58% naqueles com macroalbuminúria ($p < 0,001$). Os resultados deste estudo demonstram que a macroalbuminúria, e não a microalbuminúria, está independentemente relacionada à presença de retinopatia e doença cardiovascular⁶(B).

Apesar de não bem definida a maior ou menor prevalência entre os pacientes com micro ou macroalbuminúria, sabe-se que a excreção urinária de albumina (EUA) elevada em pacientes diabéticos não insulino-dependentes está associada com um aumento na prevalência de retinopatia, de hipertensão arterial e de doença cardiovascular, sobretudo a coronariopatia. Isto sugere que a EUA pode ser mais que apenas um indicador de doença renal, mas pode refletir o dano vascular generalizado nestes pacientes.

NO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 1 OU TIPO 2, O CONTROLE GLICÊMICO TEM IMPORTÂNCIA OU NÃO NA PREVENÇÃO OU NA PROGRESSÃO DA NEFROPATIA?

Em pacientes com diabetes insulino-dependente, o tratamento intensivo (bomba de insulina ou três ou mais injeções diárias de insuli-

na, com controle freqüente da glicemia), com o objetivo de manter a glicemia próxima aos níveis normais, pode reduzir a freqüência e a gravidade da nefropatia. A terapia intensiva reduz a ocorrência de microalbuminúria em 39% e de albuminúria em 54% dos casos, em relação à terapia convencional. O principal efeito adverso associado à terapia intensiva foi um aumento de 2 a 3 vezes na ocorrência de hipoglicemia grave⁷(A).

EXISTE BENEFÍCIO OU NÃO NO USO DE INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) NOS DIABÉTICOS NORMOTENSOS COM MICROALBUMINÚRIA?

O tratamento com IECA promove uma significativa redução na taxa de excreção de albumina, tanto nos diabéticos do tipo 1 quanto do tipo 2. O uso de captopril, enalapril ou lisinopril reduz a excreção de albumina em relação ao placebo. Uma significativa redução nos níveis de pressão arterial ocorre em pacientes normotensos tratados, como também na média da hemoglobina glicosilada. No entanto, as diferenças na taxa de filtração glomerular não são significativas⁸(A).

Os IECA podem estabilizar ou reduzir os níveis de excreção de albumina em pacientes diabéticos normotensos, com microalbuminúria, bem como reduzir ou prevenir uma elevação na pressão sanguínea. No entanto, não está certo que a redução obtida nos níveis de excreção de albumina é devida a um efeito renal independente. Também não está definido se esta redução retarda a evolução de doença renal inicial para insuficiência renal, nesses pacientes. Aparentemente, não há efeitos colaterais⁸(A).

NO PACIENTE DIABÉTICO COM NEFROPATIA, A INSTITUIÇÃO DE UMA DIETA HIPOPROTÉICA SERIA BENÉFICA NA PREVENÇÃO OU PARA RETARDAR A DOENÇA RENAL TERMINAL?

Em geral, uma dieta restritiva protéica (0.3-0.8 g/kg) parece retardar a progressão da nefropatia diabética para falência renal.

Os estudos utilizaram apenas desfechos intermediários, como o *clearance* de creatinina, sem avaliação do impacto em desfechos clínicos, como necessidade de diálise ou de transplante, ou prevenção da doença renal terminal.

Há a necessidade também de se avaliar o impacto da restrição protéica em pacientes não insulino-dependentes, uma vez que só os pacientes insulino-dependentes foram estudados⁹(A).

NO PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2, O USO DE MEDICAÇÃO (INIBIDOR DA ECA OU NÃO) NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL TEM BENEFÍCIO NA PREVENÇÃO E NA PROGRESSÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA?

Um β -bloqueador (atenolol) foi comparado a um inibidor da enzima conversora da angiotensina (captopril), a fim de determinar se o controle da pressão arterial produz uma específica vantagem na prevenção das complicações macro ou microvasculares da diabetes do tipo 2¹⁰(A). Foram utilizados desfechos clínicos, fatais e não fatais, relacionados ao diabetes. Entre os desfechos intermediários de

doença macro e microvascular foi avaliada a excreção urinária de albumina.

O captopril e o atenolol foram igualmente efetivos na redução da pressão sanguínea para uma média de 144/83 mmHg e 143/81 mmHg, respectivamente. Houve uma maior adesão dos pacientes ao tratamento com captopril. Um número semelhante de pacientes nas duas formas de tratamento desenvolveu grau de albuminúria ≥ 300 mg/L. A proporção de eventos hipoglicêmicos também foi semelhante nos dois tratamentos, com maior ganho de peso no grupo do β -bloqueador. Como a redução da incidência de complicações diabéticas em ambos os tratamentos foi a mesma, conclui-se que o benefício aos pacientes está mais relacionado à redução obtida dos níveis pressóricos, do que ao tipo de tratamento¹⁰(A).

O controle intensivo (em níveis de 128/75 mmHg) da pressão arterial, em pacientes diabéticos tipo 2, durante 5 anos, reduz a progressão da nefropatia e da retinopatia diabética, e reduz também a incidência de acidente vascular cerebral nesses pacientes¹¹(B).

Outros estudos confirmam os benefícios dramáticos do controle da hipertensão na redução da incidência de eventos adversos, micro ou macrovasculares, no diabetes do tipo 2. O nível ideal de pressão diastólica e sistólica a serem obtidos são: < 80 mmHg e < 135 mmHg, respectivamente. Os estudos comparando classes de drogas não definem a superioridade de um agente específico¹²(A).

REFERÊNCIAS

1. Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist HJ, Bjork E, Blohme G, Bolinder J, et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003;26:2903-9.
2. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2001;24:1560-6.
3. Khawali C, Andriolo A, Ferreira SR. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:337-43.
4. Serra A, Romero R, Bayes B, Lopez D, Bonet J. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:149-53.
5. Lunetta M, Infantone L, Calogero AE, Infantone E. Increased urinary albumin excretion is a marker of risk for retinopathy and coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:45-51.
6. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:1243-8.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
8. Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002183.
9. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & Sons.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
11. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086-97.
12. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.

