

Tratamento clínico da insuficiência renal crônica

Fernando Saldanha Thomé¹, Cristina Karohl², Elvino Barros^{2,3}

A insuficiência renal crônica é um diagnóstico sindrômico, causado por inúmeras doenças. Independente da causa básica, a perda de um certo número de néfrons funcionantes desencadeia processos comuns, envolvendo fatores hemodinâmicos glomerulares, fatores de crescimento, mediadores inflamatórios e outros, que levam à esclerose glomerular e à fibrose intersticial, num ciclo progressivo de deterioração da filtração glomerular. Os médicos freqüentemente subestimam as conseqüências e as implicações terapêuticas deste processo que inicia quando a bioquímica e a clínica ainda são aparentemente normais. Quase metade dos pacientes que chega à insuficiência renal terminal não teve acompanhamento médico ou mesmo conhecimento prévio da sua situação. O encaminhamento tardio ao nefrologista tem sido muito discutido como um problema que aumenta a morbi-mortalidade dos pacientes urêmicos antes e depois do início do tratamento dialítico e eleva custos. O objetivo desta revisão é dar orientações gerais sobre o manejo conservador da insuficiência renal crônica, sugerindo atitudes que devam ser tomadas em conjunto com o nefrologista ou a este referenciadas. O manejo destes pacientes inclui abordagem da doença renal básica e de danos renais agudos adicionais; prevenção da progressão da insuficiência renal; manejo de co-morbidades; tratamento de complicações da uremia; monitorização da função renal e do estado nutricional; educação do paciente e preparo para diálise e transplante. A terapia nutricional e o controle da hipertensão são medidas importantes para prevenir perda de função renal, mas outros fatores devem ser reconhecidos.

Unitermos: Insuficiência renal crônica; hipertensão arterial sistêmica; dieta hipoproteica; progressão da insuficiência renal.

Clinical treatment of chronic renal failure

Chronic renal failure is a syndromic diagnosis caused by various diseases. Regardless of the etiology, the loss of a certain number of functioning nephrons triggers common processes involving glomerular hemodynamics and growth factors, inflammatory mediators, and others that lead to glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in a rogressive cycle of deterioration of the glomerular filtration. Physicians often underestimate the prognostic and therapeutic consequences of this process, which begins when biochemical and clinical findings are still apparently normal. Almost half of the patients who reach end-stage renal disease did not have proper medical assistance

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-003. E-mail: fthome@conex.com.br

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

or even previous knowledge of the situation. Late referral to a nephrologist has been widely discussed as it increases the morbi-mortality of uremic patients, before and after the beginning of dialysis, and as it increases treatment costs. Our objective is to provide general guidelines regarding the conservative treatment of chronic renal failure, suggesting measures that should be understood and carried out by, or together with, those indicated by a nephrologist. The treatment of end-stage renal disease patients includes: an approach to the primary renal disease and to additional acute renal damages; preventing the progression of renal failure; treatment of comorbidities; treatment of uremia complications; monitoring of renal function and nutritional status; patient education and preparation for dialysis and transplantation. Nutritional therapy and control of arterial hypertension are important measures in order to prevent loss of renal function; however, other factors should also be considered..

Key-words: Chronic renal failure; systemic hypertension; low protein diet; progression of renal failure

Revista HCPA 2000;20(3):280-289

Introdução

Um problema que tem preocupado nefrologistas do mundo inteiro é o estado clínico com que pacientes urêmicos são encaminhados para tratamento de substituição da função renal (1). Este assunto tem vários componentes: o aumento da incidência de insuficiência renal crônica (IRC) terminal, a maior disponibilidade de tratamento dialítico, a necessidade de oferta de órgãos para transplante, o encaminhamento tardio dos pacientes para tratamento especializado, o não reconhecimento da insuficiência renal em fases mais precoces, a deterioração clínica dos pacientes ao longo da evolução de sua doença renal, com desenvolvimento de doença vascular, desnutrição, hipertrofia ventricular esquerda, etc. Neste sentido, tem-se discutido a validade de iniciar tratamento dialítico mais precocemente, de indicar o transplante renal antes da diálise (no caso de doadores vivos, especialmente em pacientes pediátricos), e tornar o tratamento conservador mais eficiente. Na raiz desta problemática estão os conceitos de prevenção secundária e terciária de pacientes com diagnóstico de alguma nefropatia que possa evoluir para IRC terminal. Com isso se poderia retardar a progressão da perda de função renal e prevenir as complicações comuns da uremia. O médico geral, e

especialmente o internista, têm a possibilidade de encontrar muitos pacientes portadores de doenças renais e podem conduzir o diagnóstico e o tratamento conservador dessas indivíduos, trabalhando em conjunto com o especialista.

O objetivo deste artigo é revisar as estratégias terapêuticas mais importantes no manejo conservador do paciente com IRC.

Fisiopatologia da insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica é um diagnóstico sindrômico de perda progressiva e irreversível da função renal de filtração glomerular. A uremia é um complexo de sinais e sintomas provocados por anormalidades fisiológicas e bioquímicas que ocorrem na insuficiência renal grave (2). As causas de IRC no adulto estão descritas na tabela 1. Foge ao objetivo desta revisão a abordagem do diagnóstico diferencial ou das manifestações clínicas nessas situações.

Os mecanismos causadores de perda de néfrons variam conforme a doença básica, mas alguns são comuns a todas as situações.

A nefrectomia unilateral em indivíduos saudáveis, como doadores de transplante renal, não aumenta o risco de doença renal ou disfunção renal progressiva (3,4). Do ponto de vista fisiopatológico, é importante ressaltar que

a perda da filtração glomerular está associada a uma perda de massa renal, ou seja perda dos glomérulos que são a unidade filtrante dos rins. Alguns glomérulos são perdidos totalmente, enquanto outros são poupados e tendem a se hipertrofiar compensatoriamente (teoria do néfron intacto).

Esse processo de hipertrofia é mediado por vários fatores de crescimento, incluindo angiotensina II, insulina, fator de crescimento semelhante a insulina, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento hepatocitário, etc. (5). As resistências arteriolas dos néfrons hipertrofiados são reduzidas, e ocorre um aumento do fluxo sanguíneo glomerular e da fração de filtração (por vasodilatação arteriolar preferentemente aferente). Ocorre aumento do fluxo plasmático renal e aumento na pressão capilar glomerular (6). Ocorre ativação de hormônios locais e citocinas inflamatórias, secundariamente ao processo de hiperfiltração. A reação inflamatória intersticial, a ativação de TGF-beta e o acúmulo de fibroblastos provoca fibrogênese e cicatrização (7).

Estudos experimentais têm demonstrado que quando a perda de néfrons ultrapassa 50%, os néfrons remanescentes sofrem um processo progressivo de esclerose que leva à proteinúria e colapso glomerular (glomerulosclerose segmentar ou global focalmente), que piora a função renal e leva a um círculo vicioso inexorável de deterioração funcional (8). É evidente que as outras funções regulatórias, metabólicas, endócrinas e homeostáticas dos rins são também comprometidas, em graus variáveis, dependendo da natureza da doença renal básica e do grau de comprometimento tubulo-intersticial. Outra consequência desse processo é a hipertensão arterial sistêmica, que retro-alimenta positivamente a perda de função renal.

Outros fatores envolvidos na fisiopatologia da IRC incluem hiperlipidemia e deposição glomerular de lipídios, hiperfosfatemia, acidose, fatores imunológicos, isquemia renal, nefrotoxicidade e obstrução. A infecção urinária, isoladamente, não parece levar à insuficiência renal (9,10). Entretanto, quando complicadas por abscessos, obstrução, formação de cálculos, ou associadas a anormalidades

anatômicas do trato urinário (refluxo vesico-ureteral, por exemplo), bem como a tuberculose urinária, têm um potencial mais destrutivo e podem eventualmente levar à perda de massa renal.

Papel da hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica sustentada lesa o rim ao provocar isquemia renal e fibrose periglomerular, por esclerose glomerular induzida por hipertensão capilar ou por uma combinação desses fatores. O resultado é um quadro patológico distinto, chamado de nefrosclerose hipertensiva, que costuma se associar a um quadro clínico de disfunção tubular, perturbação no mecanismo de concentração e diluição da urina, noctúria, microalbuminúria ou proteinúria patológica leve, muitas vezes associado à perda de função renal. Embora sendo indubitável que a hipertensão maligna descontrolada leve a um quadro de insuficiência renal (em geral rapidamente progressiva), acompanhada de retinopatia grave, proteinúria, necrose fibrinóide e hialinização arteriolar, não é tão claro que a hipertensão arterial sistêmica desacompanhada de doença renal prévia leve à insuficiência renal crônica (11). A dificuldade reside na falta de estudos prospectivos observacionais em população sem doença renal prévia e com hipertensão essencial de longa duração. Os estudos disponíveis não excluem a presença de lesão renal precedente à hipertensão como causa da IRC. Biópsias feitas em pacientes hipertensos mostram um alto percentual de lesões glomerulares (especialmente glomerulosclerose segmentar e focal). Resta esclarecer se estas lesões são primárias ou secundárias, se são causa ou consequência da hipertensão (12,13). Sendo causa ou consequência da lesão renal, o fato é que a incidência da assim chamada nefrosclerose hipertensiva como causa de uremia vem aumentando, mesmo nos países em que a hipertensão tem sido melhor controlada, com diminuição de mortalidade por doenças cardíaca e cerebro-vascular. É provável que países em desenvolvimento, como o Brasil, tenham um impacto mais negativo da hipertensão sobre a incidência de

Tabela 1. Principais causas de insuficiência renal crônica

Diabete melito
Causa desconhecida (rins contraídos terminais)
Glomerulonefrite crônica
Pielonefrite crônica, nefrite intersticial crônica
Nefrosclerose hipertensiva
Doença reno-vascular
Urolitíase e outras formas de uropatia obstrutiva
Doença renal policística autossômica dominante
Malformações congênitas

uremia. Os hipertensos são pouco diagnosticados, não têm acompanhamento médico e não seguem o tratamento adequado, por vários motivos. Além disso, indivíduos de origem africana têm maior prevalência de hipertensão, sofrem maior dano renal por hipertensão, e apresentam uma deterioração mais rápida da função renal (tratados ou não). A incidência de uremia terminal levando à diálise é três vezes menor em brancos na cidade de Porto Alegre (14).

Estratégias para prevenir a progressão da perda de função renal na IRC

Um dos objetivos dos cuidados que precedem o período dialítico é diminuir a morbimortalidade em diálise, dando atenção a problemas que possam refletir posteriormente na saúde dos pacientes. Isso não tem sido feito adequadamente, principalmente pelo encaminhamento tardio ao especialista. Estudos demonstram que o encaminhamento tardio faz com que a diálise seja necessária mais cedo e em piores condições, sem acesso vascular adequado, sem educação prévia do paciente, sem possibilidade de escolher o tratamento mais adequado e com piores condições técnicas. Além disso, o paciente tem pior controle de outras situações associadas, especialmente doença cardio-vascular e anemia, e chega à diálise com um quadro clínico mais grave, provocando maior número e duração de internações (15). A consequência é um custo maior de tratamento e aumento na

mortalidade (1). Pacientes encaminhados tardiamente à diálise também têm menor chance de reabilitação.

Encaminhamento tardio

Freqüentemente, o médico generalista ou o internista encaminha tardiamente o paciente com IRC, por desconhecimento da necessidade de tratamento específico mais precoce, subestimando o grau de insuficiência renal do paciente. O receio de perder o contato com o paciente e a falta de contato com algum nefrologista podem levar o médico a adiar excessivamente a instituição de medidas importantes.

A detecção de doenças renais reversíveis ou tratáveis e o preparo para diálise ou transplante são elementos do tratamento conservador da uremia que cabem especificamente ao nefrologista. Entretanto, outras metas podem ser abordadas conjuntamente com o médico geral, como retardar a progressão da insuficiência renal e manejar as condições mórbidas associadas ao quadro renal (especialmente doença cardiovascular). A identificação, tratamento e prevenção de complicações específicas da doença renal crônica, como a anemia e a osteodistrofia renal, devem contar também com o auxílio do nefrologista. A abordagem multidisciplinar parece ser a melhor estratégia de manejo do paciente com insuficiência renal crônica (16).

Tabela 2. Objetivos da terapia nutricional na uremia

Retardar a progressão da insuficiência renal
Adiar a necessidade de diálise
Diminuir sintomas urêmicos
Prevenir complicações da uremia (anemia, osteodistrofia renal)
Atenuar distúrbios da homeostasia causados por alterações das funções renais (hipertensão, edema, acidose, hipercalemia)
Controlar fatores de risco cardio-vascular
Impedir desnutrição

Tratamento conservador

Neste sentido, o tratamento conservador inclui a terapia nutricional, o controle da pressão arterial e melhora da hemodinâmica glomerular, o controle de fatores agravantes, o tratamento e a prevenção das complicações crônicas da uremia, a monitorização da função renal, a monitorização nutricional. Estas abordagens devem ser empregadas quando a filtração glomerular está ainda acima de 30 ml/min.

Nefropatia diabética

Menção especial deve ser feita em relação à nefropatia diabética, que se tornou, nos últimos anos, a causa isolada conhecida mais freqüente de insuficiência renal crônica terminal. Possíveis razões para isto são a maior incidência de diabetes melito (população mais velha e mais obesa), melhor sobrevida de diabéticos e maior aceitação de diabéticos para programas de diálise. O controle metabólico estrito é eficaz para prevenir a nefropatia diabética, mas uma vez instalada a microalbuminúria, seu valor diminui. Nestes casos, então, o controle rigoroso da pressão arterial com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou com bloqueio dos receptores da angiotensina II é importante para controlar a evolução ou até potencialmente reverter o processo fisiopatológico (17). Uma vez instalada proteinúria (macroalbuminúria), o controle da pressão arterial, a dieta hipoproteica e o controle de lipídios são importantes para prevenir a progressão da doença renal (18,19). Pacientes com síndrome nefrótica ou com insuficiência renal estabelecida se beneficiam menos das medidas acima, mas ainda assim

devem ser tratados (20). O controle metabólico de pacientes diabéticos também é importante na prevenção de outras complicações vasculares. O tabagismo é um fator de risco para progressão da insuficiência renal e deve ser evitado (21).

Terapia nutricional

Os objetivos da terapia nutricional na insuficiência renal crônica estão descritos na tabela 2.

O uso da dieta para diminuir o ritmo de progressão inexorável de perda de filtração glomerular ocasionado pela esclerose glomerular evolutiva, conforme descrito na teoria de Brenner et al. (8), é um assunto polêmico. O maior estudo sobre o assunto foi o *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que estudou um grande número de pacientes, comparando dietas restritivas em proteínas ou convencionais (22). De modo geral, o resultado foi negativo, corroborando a idéia de vários autores de que a restrição proteica não previne a progressão da insuficiência renal em não-diabéticos, ao contrário do que sugeriam numerosos estudos em animais. Entretanto, outros autores analisaram mais detidamente o MDRD e ressaltaram que os pacientes com adequado seguimento da dieta, especialmente aqueles com creatinina menor do que 2 mg%, obtiveram redução significativa na taxa de progressão da IRC (23). Estes fatos tinham sido obscurecidos pelo estudo principal, por se tratar de um estudo que considerou a intenção de tratar e não a real adesão ao tratamento. Além disso, estudos de meta-análise confirmaram o valor da dieta hipoproteica (24,25).

Algumas conclusões podem ser tiradas da literatura. A limitação da ingestão proteica melhora a hemodinâmica glomerular. Na nefropatia diabética, essa restrição parece retardar a deterioração da filtração glomerular. Em outras situações, a dieta hipoproteica pode funcionar quando: 1) é seguida realmente de modo estrito; 2) é iniciada precocemente (creatinina menor do que 2 mg%). Outros 2 pré-requisitos para essa dieta: fornecer pelo menos 50% de proteína que contenha amino-ácidos essenciais (carnes, produtos lácteos, gema de ovo); fornecer aporte calórico adequado (pelo menos 35 Kcal/Kg/dia para pacientes não obesos) a fim de evitar o uso de proteínas como fonte de energia; e monitorar o estado nutricional, bem como a adesão, de forma cuidadosa, para evitar complicações. Esses objetivos são melhor atingidos quando o paciente é seguido de perto por nutricionista experiente. Dietas com 0,8 a 1,0 g/Kg/dia de proteínas têm sido recomendadas, o que, em nosso meio, representa uma redução significativa. Dietas mais rigorosas (com 0,6 g/Kg/dia) não são muito populares ou palatáveis. Dietas muito restritivas podem requerer a suplementação de amino-ácidos essenciais ou de seus alfa-cetoanálogos para manutenção do balanço nitrogenado (26).

Dislipidemia

A dislipidemia pode também contribuir para a progressão da insuficiência renal. Elevações do colesterol e particularmente dos triglicerídios podem atuar na gênese ou na piora da esclerose glomerular ou da fibrose intersticial. Mecanismos inflamatórios e imunológicos, estresse oxidativo e dano hipóxico estão associados ao papel dos lipídios na piora da função renal. A dieta é um elemento importante no controle dos lipídios, mas autores como Brenner sugerem o uso de drogas como os inibidores da redutase HMG-CoA (as statinas).

Em fases mais avançadas da insuficiência renal (por diabetes ou não), com filtração glomerular abaixo de 30 ml/min, a restrição proteica na dieta não parece retardar a progressão da disfunção, mas ainda pode ser usada para diminuir sintomas, limitar a ingestão

de fósforo e potássio (elementos abundantes nas proteínas) e diminuir a acidose. Até que ponto manter um tratamento conservador com dieta restrita, correndo o risco de aumentar a morbi-mortalidade ou iniciar-se mais precocemente a terapia de substituição da função renal é uma controvérsia atual e polêmica.

Vitaminas, água e eletrólitos

Além da restrição de proteínas e lipídios, e do aporte calórico adequado (preferentemente com carboidratos não refinados), outros aspectos da dieta devem ser lembrados: vitaminas, eletrólitos, água e fibras. Uma ingestão mínima de 20 a 25 gramas de fibras por dia é aconselhável. Considerando que as vitaminas hidrossolúveis são relativamente seguras, e que a deficiência vitamínica é prevalente e imprevisível no urêmico, preconiza-se o uso de vitaminas do complexo B e ácido fólico (2,5 mg/dia) rotineiramente. Doses maiores de ácido fólico podem ser usadas para diminuir os níveis de homocisteína, fator de risco cardiovascular. A vitamina A pode causar intoxicação no paciente renal, e só deve ser usada quando há um diagnóstico de deficiência. Muitos nefrologistas usam a vitamina C regularmente, mas doses superiores a 1000 mg/dia também não são recomendadas. A vitamina E (800 U/dia), que funciona como antioxidante, diminui o risco cardiovascular em pacientes em diálise e seu uso é defendido por alguns autores (27). A vitamina D é útil para evitar hipocalcemia e para combater o hiperparatireoidismo secundário. Usa-se o calcitriol em dose de 0,25 a 1,0 microgramas/dia. Entretanto, ao usar calcitriol, é necessário monitorizar os níveis de cálcio e fósforo, a fim de evitar hipercalcemia (cálcio > 10,5 mg/dl) e hiperfosfatemia (fósforo > 6 mg/dl) e suas conseqüências deletérias à função renal. Os níveis de PTH intacto devem ficar entre 100 e 300 pg/ml (28,29).

Em relação aos minerais, o potássio, o fósforo e o magnésio devem ser restritos. O potássio e o magnésio acumulam-se na insuficiência renal terminal ou quando há grande aumento da oferta. A exceção é o

hipoaldosteronismo hiporreninêmico, que ocorre associado a algumas nefropatias e que causa hipercalemia precocemente. Já o fósforo tende a acumular-se muito cedo, e é envolvido na fisiopatogênese do hiperparatireoidismo secundário. Isso é mais uma razão para se restringir proteínas, como também as “colas”, refrigerantes ricos em fósforo.

Outros minerais devem ser suplementados: cálcio, ferro e zinco. O carbonato de cálcio tem sido amplamente usado como quelante de fósforo e é também útil no tratamento da hipocalcemia. Mais recentemente, tem-se demonstrado que o uso crônico de cálcio pode causar calcificações da camada média das artérias. A suplementação de ferro endovenoso pode aumentar o hematócrito em 2 a 3 pontos percentuais nos pacientes em tratamento conservador (30,31), mesmo quando não há deficiência absoluta de ferro (isto é, ferritina menor do que 100 ng/ml ou saturação da transferrina menor do que 20%). Silverberg et al. (31) demonstraram que a reposição intravenosa de ferro, na dose de 200 miligramas por mês durante 5 meses, provoca uma melhora do hematócrito em pacientes sem tratamento com eritropoetina. Em dois terços dos casos, o hematócrito aumentou de 29 para 32% e a hemoglobina de 9,9 para 11,1%. Outro estudo de Silverberg (30) mostrou que a administração IV de ferro pôde melhorar a anemia e manter 30% dos pacientes em tratamento conservador da IRC com hematócritos de 35% ou mais, mesmo sem reposição de eritropoetina.

O sódio deve ser restrito em pacientes hipertensos e naqueles com tendência à hipervolemia/edema. Pacientes com IRC em fase pré-dialítica têm mais dificuldade em concentrar a urina do que em excretar água livre. Por isto, é importante manter um aporte hídrico adequado, maior do que o volume da diurese. A restrição hídrica só se justifica em casos de congestão circulatória ou hiponatremia.

Controle da pressão arterial

A hipertensão arterial sistêmica é um

fator agravante da lesão renal, seja qual for a doença básica que lesou os rins primariamente. Mesmo aumentos discretos da pressão arterial podem levar à piora da função renal. Mecanismos que explicam este fenômeno incluem: alterações hemodinâmicas e estresse mecânico, com dano endotelial, hiperfiltração glomerular, proteinúria; estímulo à síntese de substâncias vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. O resultado da agressão pressórica ao rim é a esclerose glomerular e a fibrose intersticial. Indivíduos de origem africana, diabéticos e aqueles com insuficiência renal mais avançada são os mais sensíveis aos efeitos danosos da hipertensão.

A normalização da pressão arterial com qualquer esquema anti-hipertensivo efetivo retarda a progressão da perda de função renal (32,33).

Proteinúria e Hipertensão arterial

A proteinúria é um desfecho substituto que sinaliza dano renal e que também é melhorado pela normalização da pressão arterial (7). Pacientes diabéticos têm benefício mesmo nas fases de nefropatia clínica. A hipertensão glomerular causada por não constrição relativa da arteríola aferente é uma das supostas causas de esclerose e pode ser prevenida com a manutenção da pressão em níveis normais. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) diminuem a pressão glomerular, relaxando preferencialmente a arteríola eferente e parecem proteger os rins dos diabéticos (19). Este efeito ocorre mesmo quando não são hipertensos. Alguns pacientes apresentam uma resposta favorável (remissão da proteinúria e preservação da função renal) mesmo quando inicialmente portadores de síndrome nefrótica (20). Outra hipótese para esta proteção é a diminuição da angiotensina, que funcionaria como fator de crescimento, indutor de esclerose ou fibrose. Entretanto, o efeito protetor também ocorre com o uso de bloqueadores de receptores tipo 1 da angiotensina II (BAT1) (18), e o tratamento combinado com IECA e BAT1 reduz a microalbuminúria em diabéticos não insulino-dependentes mais do que o efeito individual (17).

Tabela 3. Fatores que agudizam a insuficiência renal crônica

Hipoperfusão renal (hipovolemia, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite, síndrome nefrótica, sepse, hipotensão)
Infecção (infecção urinária, sepse, efeitos indiretos de outras infecções)
Nefrotoxicidade por drogas (aminoglicosídeos, contrastes iodados, antiinflamatórios não esteróides, anestésicos, anfotericina B, quimioterápicos, inibidores da ECA)
Obstrução urinária (hiperplasia prostática, neoplasia, urolitíase, necrose de papila renal, bexiga neurogênica, etc.)
Hipertensão arterial sistêmica descontrolada
Alterações metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia, hiperglicemia)
Doença ateroembólica renal

A melhora da hemodinâmica glomerular também é uma explicação para o efeito protetor da dieta hipoproteica em diabéticos.

Os IECA também diminuem a proteinúria e retardam a progressão da perda de filtração glomerular em nefropatias não diabéticas (34), mas se esse efeito também ocorre em normotensos ou independentemente do efeito anti-hipertensivo ainda é controverso. De qualquer modo, o efeito protetor dos IECA ocorre tanto em pacientes com proteinúria maciça (35) quanto naqueles com proteinúria entre 1 e 3 gramas (36).

A resposta renoprotetora dos IECA pode estar relacionada ao gênero e ao polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (37,38). De fato, a progressão da insuficiência renal crônica pode estar relacionada a fatores genéticos (39).

Antagonistas do cálcio não dihidropiridínicos (diltiazem, por exemplo) podem reduzir proteinúria, mas os dihidropiridínicos (nifedipina, nicardipina, felodipina, amlodipina, isradipina), seriam menos efetivos, especialmente em diabéticos.

Controle de fatores agravantes da função renal

A tabela 3 lista os principais fatores que agudamente pioram a função renal em pacientes nefropatas crônicos. Essas situações devem ser meticulosamente prevenidas e tratadas, pois quando a função renal é limítrofe, uma perda adicional pode representar necessidade de terapia substitutiva

ou então pode deixar seqüelas de piora irreversível da filtração glomerular. Situações de risco incluem cirurgias, trauma, abusos dietéticos, diminuição do nível de consciência por qualquer razão, instrumentação do trato urinário e qualquer necessidade de internação.

Obesidade, Gravidez e fumo

Outros fatores agravantes a longo prazo da perda de função renal e que devem ser evitados são obesidade, gravidez e fumo. O efeito do fumo sobre o agravamento da nefropatia diabética já era conhecido há mais tempo mas, recentemente, surgiram evidências que esse hábito piora também a evolução de nefropatias causadas por glomerulonefrites ou hipertensão arterial (40,41).

Acidose Metabólica

A persistência de acidose metabólica pode ter efeitos deletérios para os pacientes renais. Essa alteração pode ser ainda mais importante do que os distúrbios nutricionais ou ósseos, causando deterioração mais rápida da função renal e agravamento dos cistos na doença renal policística (42). No entanto, outros modelos animais não corroboram essa hipótese (43).

Referências

- Schmidt RJ, Domico JR, Sorkin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first

- dialyses, health care costs, and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998;32:278-83.
2. Thomé FS, Gonçalves LFS, Manfro RC, Barros E, Prompt CA, Karohl C. Insuficiência renal crônica. In: Barros EJG, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF, et al. *Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. 2ª ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1999. p. 423-40.
 3. Fehrman-Ekholm I, Brink B, Ericsson C, Elinder CG, Duner F, Lundgren G. Kidney donors don't regret: follow-up of 370 donors in Stockholm since 1964. *Transplantation* 2000;69(10):2067-71.
 4. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995;48(3):814-9.
 5. Benigni A, Remuzzi G. Mechanism of progression of renal disease: growth factors and related mechanisms. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 4):S9-S12.
 6. Johnston CI, Risvanis J, Naitoh M, Tikkanen I. Mechanisms of progression of renal disease: current hemodynamic concepts. *J Hypertens* 1998;16(Suppl 4):S3-S7.
 7. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-56.
 8. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1):98-104.
 9. Hellerstein S. Longterm consequences of urinary tract infections. *Current Opinion Ped* 2000;12:125-8.
 10. Sreenarasimhaiah S, Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end stage kidney disease. *Ped Nephrol* 1998;12:210-3.
 11. Fliser D, Ritz E. Does essential hypertension cause progressive renal disease? *J Hypertens* 1998;16 (Suppl 4):S13-S15.
 12. Rostand SG. Is renal failure caused by primary hypertension? Why does controversy continue? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3007-10.
 13. Schlessinger SD, Tankersley MR, Curtis JJ. Clinical documentation of ESRD due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994;23:655-60.
 14. Thomé FS, Rodrigues AT, Bruno R, Barros EJG, Goldani JC. CAPD in southern Brazil: an epidemiological study. *Advances in Peritoneal Dialysis* 1997;13:141-5.
 15. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(12):2417-20.
 16. Harris LE, Luft FC, Rudy DW, Kesterson JG, Tiemey WM. Effects of multidisciplinary case management in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Med* 1998;105:464-71.
 17. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000;321:1440-4.
 18. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen BV, Parving HH. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;57(2):601-6.
 19. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
 20. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, Rohde RD, Whittier F, Cattran D, et al. Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the captopril study. *Am J Kidney Dis* 1999;34(2):308-14.
 21. Ritz E, Ogata H, Orth SR. Smoking: a factor promoting onset and progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl 4):54-63.
 22. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AL, Hunsicker L, Kusek JN, et al. Effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330(13):877-84.
 23. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-39.
 24. Modification of diet in renal disease study. Effects on dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the MDRD study. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(12):2616-26.
 25. Levey AS, Adler S, Caggiula AQ, England BK, Greene T, Hunsicker LG; et al. Progression of

- advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(5):652-63.
26. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):110-6.
 27. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
 28. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997;29:641-9.
 29. Felsenfeld AJ. Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997:993-1003.
 30. Silverberg DS, et al. Intravenous iron therapy for the treatment of predialysis anemia. *Kidney Int* 1999;55(Suppl 69):S79-S85.
 31. Silverberg DS, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996;27(2):234-8.
 32. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, 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.
 33. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of anti-hypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155:1073-80.
 34. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):695-707.
 35. The GISEN Group. 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. *Lancet* 1997;349:1857-63.
 36. 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.
 37. Ruggenenti P, Perna A, Zoccali C, Gherardi G, Benini R, Testa A, et al. Chronic proteinuric nephropathies. II. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):88-96.
 38. Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R, Misefari V, Remuzzi G, Zoccali C. ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies. *Kidney Int.* 2000; 57(1):274-81.
 39. Megyesi J, Price PM, Tamayo E, Safirstein RL. The lack of a functional $p21^{WAF1/CIP1}$ gene ameliorates progression to chronic renal failure. *Proceedings of the National Academy of Science* 1999; 96(19):10830-5.
 40. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57(6):2519-26.
 41. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4):687-94.
 42. Tanner GA, Vijayalakshmi K, Tanner JA. Effects of potassium citrate/citric acid intake in a mouse model of polycystic kidney disease. *Nephron* 2000;84(3):270-3.
 43. Jara A, Felsenfeld AJ, Bover J, Kleeman CR. Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease. *Kidney Int* 2000;58(3):1023-32.