

Nefropatia Diabética

Caso clínico com estudo dirigido

Coordenadores: Márcio Dantas e Gustavo Frezza

RESPOSTAS DAS QUESTÕES:

QUESTÃO 1

Qual é o motivo da glicosúria positiva?

- a) Resultado falso-positivo devido à presença de acidose metabólica
- b) Excesso de soluto sanguíneo (glicose) estimulando sua hiperfiltração glomerular causando maior excreção urinária
- c) **Concentração da glicose sanguínea acima do equivalente da capacidade máxima de reabsorção tubular**
- d) Resultado compatível com variações da normalidade.

Comentário:

A glicose plasmática é livremente filtrada pelo glomérulo. Em um indivíduo sadio, a glicose do filtrado glomerular é completamente reabsorvida pelo túbulo proximal. A presença de glicosúria no exame de urina rotina ocorre em duas situações:

1^a. Aumento na carga de glicose filtrada. Isso ocorre quando a concentração plasmática de glicose fica persistentemente acima de 180mg/dl. A glicose presente dentro do túbulo provoca diurese osmótica levando a poliúria.

2^a. Defeito na reabsorção tubular de glicose. Em diversas situações clínicas, ocorre uma disfunção generalizada do túbulo proximal o que leva a glicosúria associada à aminoacidúria, fosfatúria e bicarbonatúria. Essa condição é chamada de Síndrome de Fanconi.

QUESTÃO 2:

Qual alteração pode ser encontrada nesta fase da doença?

- a) Microalbuminúria aumentada;
- b) Macroalbuminúria aumentada;
- c) Filtração glomerular aumentada; (Observar figura)
- d) Filtração glomerular reduzida.

Comentário:

O achado laboratorial mais precoce da nefropatia diabética é a hiperfiltração. Cerca de metade dos pacientes com diabetes tipo 1 apresentam uma elevação entre 25 a 50% na taxa de filtração glomerular. Isso ocorre em decorrência de uma dilatação da arteríola aferente que provoca um aumento da pressão intraglomerular e do fluxo plasmático renal. Os mecanismos que levam a essa vasodilatação não são completamente compreendidos. A presença de aumento nas concentrações de albumina na urina costuma ser a alteração seguinte. Esta alteração pode ser quantificada através da coleta de urina de 24 horas. São considerados patológicos valores acima de 30mg de albumina por dia (ou > 20mcg por minuto). Isso também pode ser quantificado utilizando a proporção de albumina para creatinina em amostra de urina isolada e é considerada patológica relação acima de 30mg de albumina por g de creatinina na urina. Os termos microalbuminúria e macroalbuminúria foram substituídos recentemente por albuminúria moderada e grave, respectivamente. A presença de albuminúria moderada (30 a 300mg de albuminúria por dia) precede a albuminúria grave (> 300mg de albuminúria por dia) e pode, algumas vezes, regredir dependendo da qualidade do controle glicêmico, da pressão arterial e uso de medicações que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Albuminúria moderada não é passível de detecção através de exames que avaliam proteinúria franca, como a urina rotina e o exame de proteinúria de 24 horas. Após um período com albuminúria moderadamente aumentada e função renal preservada, ocorre piora progressiva da função renal concomitante com a elevação progressiva da proteinúria podendo chegar a níveis de síndrome nefrótica (>3,5 g de proteínas por dia).

Definição de nefropatia diabética, ou doença renal diabética:

- Presença de excreção urinária de albumina maior que 300 mg/24 h, de modo persistente e de instalação lenta, associada à hipertensão e taxa de filtração glomerular reduzida, em pacientes portadores de diabetes mellitus de longa duração (geralmente > 10 anos).

Figura 1: Proteinúria é usada como: A) marcador do início da nefropatia diabética clínica; B) como marcador prognóstico. Após o início da proteinúria e quanto mais elevada sua excreção, mais rápido o paciente atinge falência renal.

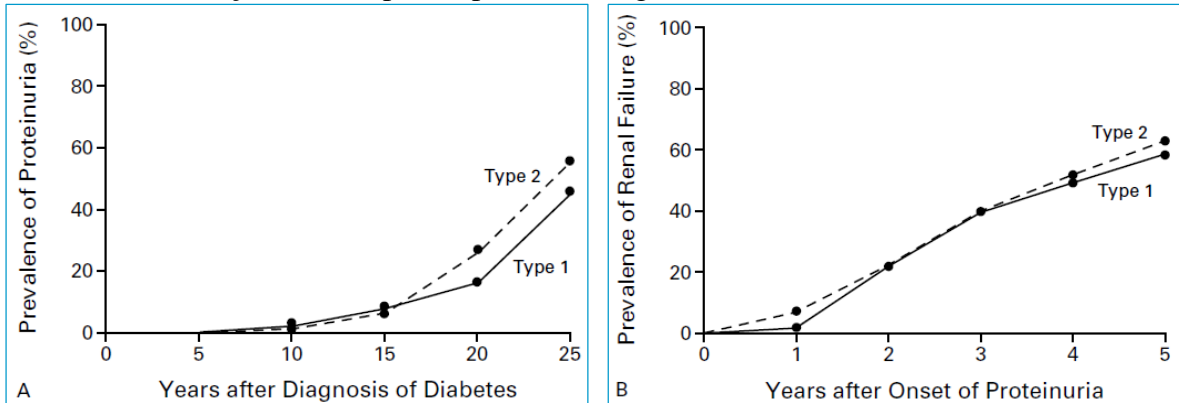
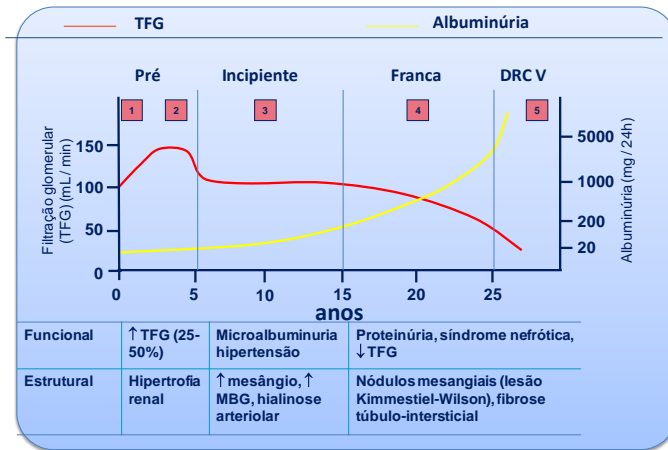


Figura 2:

História natural da evolução da nefropatia diabética. Observe a relação da albuminúria com a taxa de filtração glomerular, estádios de doença renal e alterações funcionais e estruturais renais.



Alterações Funcionais

- ↑ Taxa de filtração glomerular
- ↑ Excreção urinária de albumina

Alterações Estruturais

- Hipertrofia glomerular
- ↑ Espessura da membrana basal glomerular
- ↑ Matriz mesangial

QUESTÃO 3:

A partir desta fase, qual é principal marcador da doença renal diabética?

- a) **Albuminúria**
- b) Filtração glomerular reduzida
- c) Aumento do potássio sérico
- d) Glicosúria positiva

Comentário:

A fase inicial da nefropatia diabética é completamente assintomática. Desta forma, é imprescindível a realização de exames periódicos para a detecção precoce desta condição. O diagnóstico do diabetes tipo 1 é concomitante com início de doença, pois o paciente tem uma deficiência absoluta de insulina e, portanto, sintomas exuberantes desde o início da doença. Em geral, albuminúria moderada só ocorre após cinco anos do diagnóstico e precede a alteração da função renal. Desta forma, é recomendado a avaliação anual de albuminúria após esse período. No diabetes tipo 2 existe uma resistência à ação da insulina e o paciente pode passar anos com alteração da glicemia sem apresentar nenhuma queixa. Como o diagnóstico pode ser realizado muito tempo depois do início da doença, a pesquisa anual de albuminúria deve ser iniciada assim que ele ocorrer.

QUESTÃO 4:

Além da manutenção do uso de insulina, qual medicação está indicada neste momento?

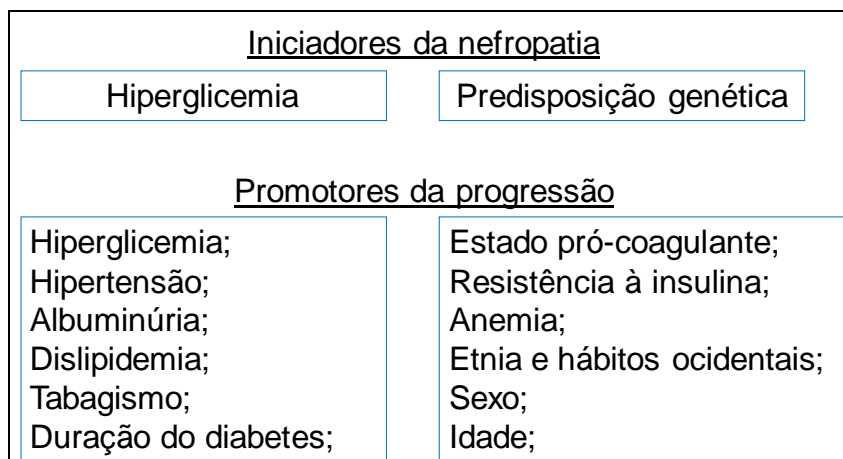
- a) **Bloqueador do sistema renina-angiotensina**
- b) Beta-bloqueador
- c) Bloqueador de canal de cálcio
- d) Diurético tiazídico

Comentário:

É importante ressaltar que o diagnóstico de albuminúria moderada deve ser realizado com cuidado, pois é frequente resultados falso positivos. Para se definir tal diagnóstico são necessárias duas medidas em períodos diferentes. Além disso, a glicemia deve estar controlada e fatores como exercício físico, febre e insuficiência cardíaca podem levar a resultados positivos de forma transitória e não devem ser valorizados caso um novo exame venha negativo. Em caso de albuminúria moderada persistente deve-se considerar o uso de medicações que inibam o sistema renina-angiotensina (inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas do receptor AT1 de angiotensina 2). Essas medicações são capazes de atenuar a vasoconstrição da arteríola eferente glomerular mediada pela angiotensina 2 e, portanto, diminuir a pressão intraglomerular. Isso reduz de forma efetiva a filtração de proteínas plasmáticas. São indicações formais para início dessas drogas, mesmo na ausência de hipertensão arterial a presença de albuminúria moderada para pacientes com nefropatia diabética ou albuminúria grave para pacientes com proteinúria por outras nefropatias.

Figura 3:

Mecanismos e mediadores envolvidos com a instalação e progressão da nefropatia diabética.



Tratamento da nefropatia diabética

- Controle glicêmico
- Controle da pressão arterial
- Redução da proteinúria
- Controle da dislipidemia
- Outros (evitar tabagismo, controle do peso, etc.)

Controle glicêmico:

Alvo da HbA1c: < 7%

Efeito:

Existe o risco de hipoglicemia grave se HbA1c < 6%”.

Redução do risco de desenvolver nefropatia diabética:

- DM tipo 1: redução em até 50%
- DM tipo 2: redução entre 20 a 30%

Diabetes Mellitus em paciente HIPERTENSO sem albuminúria:

- A redução da PA é mais importante do que a classe utilizada.
- Inibidor da ECA ou BRAII são anti-hipertensivos de primeira linha;
- Controle da PA + IECA podem diminuir a probabilidade de desenvolvimento de microalbuminúria.

Tratamento da pressão arterial nessa fase:

ALVO: PA ≤ 140 X 90

Efeitos:

- Reduz albuminúria;
- Reduz chance de progressão para macroalbuminúria

Diabetes mellitus em paciente com albuminúria:

- Recomendado bloqueio do sistema RAA:
 - Inibidor da ECA ou BRAII;
 - Não usá-los em associação;
 - Não é recomendado o uso do aliskireno;
- Reduz proteinúria e retarda a progressão da doença renal;
- Atenção com hiperpotassemia

Paciente normotenso e sem microalbuminúria

- Uso de inibidor da ECA ou antagonista da AII não previnem desenvolvimento de microalbuminúria

Intervenções não farmacológicas recomendadas para o paciente diabético:

- **Controle da dislipidemia;**
- **Modificação do estilo de vida:**
 - Redução da ingestão de gorduras saturadas;
 - Redução da ingestão de sal;
 - Exercício físico;
 - Cessar tabagismo

QUESTÃO 5:

Qual é o alvo da pressão arterial nessa fase da doença?

- a) < 150 x 95 mmHg
- b) < 140 x 90 mmHg
- c) < 120 x 80 mmHg
- d) < 110 x 70 mmHg

Comentário:

O alvo de pressão a ser alcançado no paciente com diabetes ainda é alvo de discussão. Segundo a diretriz brasileira, publicada em 2010, o alvo de pressão para esses pacientes é 130 x 80 mmHg. No entanto, diretrizes mais recentes, como a Europeia e o VIII Joint americano, aumentaram este alvo para 140 x 90 mmHg. Isso ocorreu porque o benefício de um controle de pressão mais intenso é muito pequeno (se restringe a uma redução discreta no número de AVCs) e, em geral, está associado com o uso de um maior número de medicações, maior risco de efeito adverso, maior custo e necessidade de mais consultas médicas. Pode se considerar um alvo mais baixo (< 130 x 80mmHg) se este valor puder ser alcançado sem a necessidade de muitas medicações e na ausência de efeitos adversos significativos. Isso é particularmente importante em pacientes com albuminúria grave.

QUESTÃO 6:

Além dos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1, retinopatia diabética proliferativa, hipertensão arterial e nefropatia diabética, o paciente apresenta doença renal crônica em qual estágio?

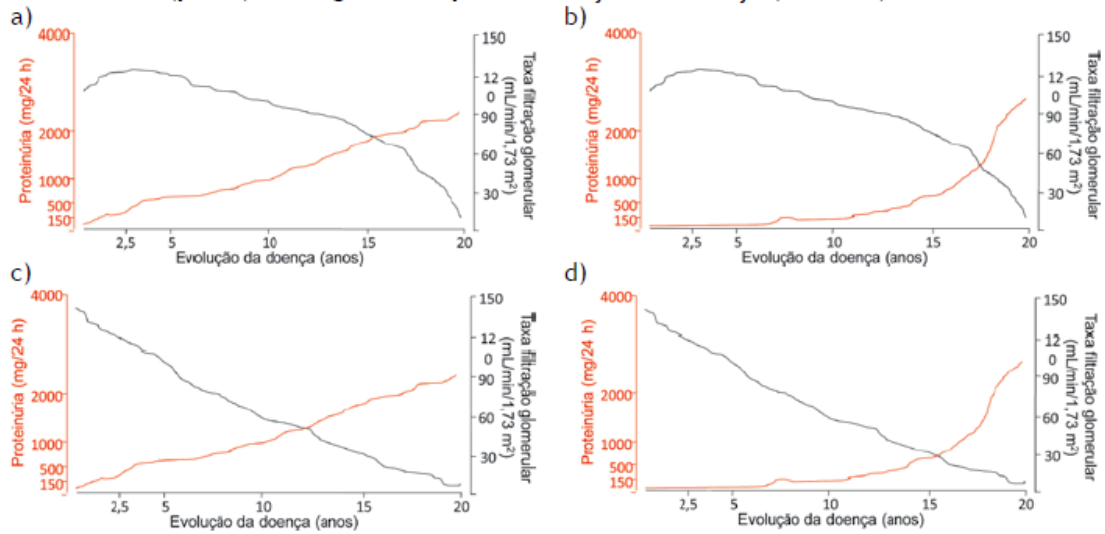
- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5

Comentário:

O diagnóstico de doença renal crônica pode ser dado em caso de alteração de função renal com clearance menor que 60mL/min persistente há pelo menos três meses. Além disso, também são considerados portadores de doença renal crônica pacientes que apresentam alteração estrutural renal que duram por pelo menos três meses. Essas alterações podem ser documentadas através de achados em exames como albuminúria moderada ou grave, hematúria glomerular, pelo menos um rim diminuído no ultrassom ou, eventualmente, por biópsia renal alterada realizada por algum outro motivo. O paciente em questão apresenta proteinúria franca (800mg em 24 horas) o que representa albuminúria grave e tem história de albuminúria de longa data. Vale ressaltar que valores de proteinúria maiores que 500mg representam valores de albuminúria maiores que 300mg. Desta forma, pode ser considerado portador de doença renal crônica. Como tem clearance entre 60 e 90ml/min podemos classifica-lo como estágio 2.

QUESTÃO 7: (RESPOSTA: ALTERNATIVA b; ver comentário acima)

Qual gráfico melhor representa a evolução da proteinúria (vermelho) e da filtração glomerular (preto) ao longo do tempo de evolução da doença (em anos)?



Comentário:

Nos primeiros cinco anos de diabetes o paciente não apresenta albuminúria significativa. Nesta fase, o único achado possível é um aumento na taxa de filtração glomerular (hiperfiltração). Queda mais consistente na função renal ocorre após dez anos de instalação da doença. Quanto maior a proteinúria, mais rápida a evolução. Os maiores níveis de proteinúria ocorrem quando o clearance está mais baixo. Nessa fase a piora da função renal tende a ser mais rápida. O gráfico b representa melhor essa evolução.

QUESTÃO 8:

Qual o quadro clínico do paciente nesse momento?

- a) Doença renal crônica estágio 5 complicada com uremia
- b) Lesão renal aguda pelo uso de calcitriol
- c) Intolerância digestiva pelo uso da eritropoietina
- d) Novo episódio de cetoacidose diabética

Comentário:

O quadro clínico atual é consistente com síndrome urêmica. A presença de náuseas, vômitos, hiporexia, prurido, soluços, perda de peso, sinais de hipervolemia são achados frequentes em pacientes com uremia. Essa síndrome só ocorre quando a função renal está muito reduzida. Em geral, com clearance menor que 10ml/min. Os pacientes com diabetes são particularmente sensíveis para sintomas de uremia podendo apresentá-los de forma mais precoce (por vezes, com clearance menor que 15ml/min).

QUESTÃO 9:

Qual o tratamento prioritário neste momento?

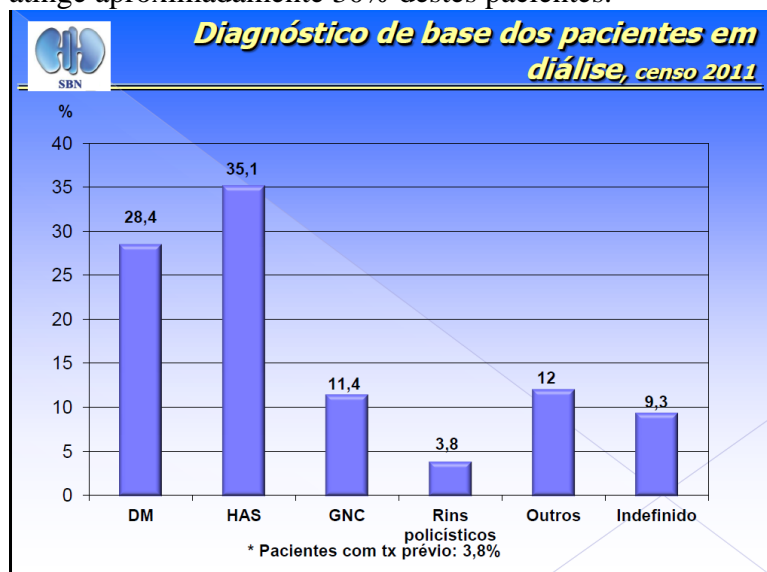
- a) Iniciar tratamento dialítico
- b) Interromper o uso do calcitriol
- c) Interromper o uso da eritropoietina
- d) Aprimorar o uso da insulina

Comentário:

Na vigência de uma síndrome urêmica o único tratamento efetivo para pacientes com doença renal crônica em estágio 5 é iniciar uma forma de terapia renal substitutiva. Esse tratamento pode ser através de diálise peritoneal ou hemodiálise.

Figura 4:

Prevalência do diabetes mellitus como causa da doença renal crônica em tratamento dialítico. O diabetes é a 2ª causa de doença renal crônica em tratamento dialítico e atinge aproximadamente 30% destes pacientes.



RESUMO:

- Causa importante de DRC estágio V;
- Proteinúria é o principal marcador diagnóstico;
- Está associada a maior risco cardiovascular e mortalidade;
- Tratamento implica em atingir alvos para:
 - Controle metabólico (HbA1c < 7%);
 - Pressão arterial (< 140 x 90 mmHg);
 - Bloqueio do sistema renina-angiotensina.