

## Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manuseio da doença renal crônica na prática clínica

Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice

### Autores

Gianna Mastroianni Kirsztajn<sup>1</sup>

Natalino Salgado Filho<sup>2</sup>

Sérgio Antônio Draibe<sup>1</sup>

Marcus Vinícius de Pádua Netto<sup>3</sup>

Fernando Saldanha Thomé<sup>4</sup>

Edison Souza<sup>5</sup>

Marcus Gomes Bastos<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Uberlândia.

<sup>4</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>5</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

<sup>6</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. Universidade Federal de Juiz de Fora.

Data de submissão: 30/10/2013.

Data de aprovação: 09/11/2013.

### Correspondência para:

Gianna Mastroianni Kirsztajn.  
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).  
Rua Borges Lagoa, nº 964, Vila Clementino. São Paulo, SP, Brasil.  
CEP: 04038-002.  
E-mail: giannamk@uol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140012

### RESUMO

Os autores desta "leitura rápida" apresentam os dados que consideraram mais relevantes na versão 2012 do KDIGO referente à avaliação e manuseio da doença renal crônica. Não se trata da opinião dos autores, mas sim de uma apresentação mais concisa das diretrizes, que podem ser úteis na prática clínica.

**Palavras-chave:** anemia; creatinina; insuficiência renal crônica; taxa de filtração glomerular.

### INTRODUÇÃO

Uma nova versão das Diretrizes sobre doença renal crônica (DRC), elaboradas pelo KDIGO, foi publicada no início de 2013. A definição da DRC - anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses - foi mantida; mas, foram acrescentadas as palavras "com implicação para a saúde". O objetivo desse acréscimo foi ressaltar que uma variedade de anormalidades na estrutura e na função dos rins pode existir, porém, nem todas têm implicações clínicas indesejáveis para a saúde do indivíduo e, assim, necessitam ser devidamente contextualizadas.

Na nova versão das Diretrizes sobre DRC, é recomendado classificar a doença baseando-se na causa, na categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria (Quadro 1), o que permite identificar os riscos de desfechos adversos, relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. É destacada a importância de se estabelecer a causa da DRC, importante para se decidir qual será o tratamento específico, a fim de modificar as projeções de risco.

### ABSTRACT

The authors of this "fast reading" present the data they have considered as more relevant in the KDIGO 2012 as concerned to evaluation and management of chronic kidney disease. The text does not correspond to their opinion, it is a brief presentation of guidelines that could be useful in clinical practice.

**Keywords:** anemia; creatinine; glomerular filtration rate; kidney failure, chronic.

Foi mantida a orientação de se estimar a TFG a partir da creatinina sérica como o melhor método para o diagnóstico, a classificação e o acompanhamento da progressão da DRC. A TFG (em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) foi dividida nas categorias G1 (> 89), G2 (60-89), G3a (45-60), G3b (30-44), G4 (15-29) e G5 (< 15).

Recomenda-se a utilização da equação CKD-EPI para a estimativa da TFG e ressalta-se a necessidade de lançar mão de outros métodos para a confirmação do diagnóstico da DRC. Por exemplo, o KDIGO recomenda a confirmação diagnóstica da DRC em adultos com TFG estimada (TFGe) entre 45-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e sem outros comensurativos de lesão do parênquima renal, seja utilizando-se a dosagem da cistatina C sérica, seja eventualmente por meio de outro teste mais específico (por exemplo, marcadores exógenos da filtração glomerular).

A albuminúria ou proteinúria (idealmente expressa em mg/g de creatinina) foi categorizada em A1 (ou normal ou ligeiramente aumentada, quando < 30 mg/g), A2 (ou moderadamente aumentada, na

**QUADRO 1** PROBABILIDADE PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA, BASEADA NA CAUSA, NA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR E NA ALBUMINÚRIA

Causa	Categoria	TFGe*	Albuminúria (proteinúria)**		
*Doença glomerular	1	≥ 90	A1 (< 30)	A2 (30-300)	A3 (> 300)
*Doença túbulo-intersticial	2	60-89	-	+	++
*Doença vascular	3a	45-59	+	++	+++
	3b	30-45	++	+++	+++
*Doença congênita	4	15-29	+++	+++	+++
*Doença cística	5	< 15	+++	+++	+++

\* TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; \*\* mg/g de creatinina. Risco para DRC: (-): Baixo risco (ausência de DRC se não houver outros marcadores de lesão renal); (+): Risco moderadamente aumentado; (++) : Alto risco; (+++): Muito alto risco.

faixa entre 30-300) e A<sub>mg/g3</sub> (ou acentuadamente aumentada para valores > 300 mg/g), terminologia que substitui as nomenclaturas normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria, anteriormente adotadas.

A grande novidade das atuais Diretrizes sobre a DRC refere-se ao destaque dado ao risco de desfecho(s) adverso(s) da doença, baseado na causa, na TFG, na quantidade de albuminúria e na concomitância de outras condições clínicas, a partir do trabalho desenvolvido pelo “*CKD Prognosis Consortium*”, que avaliou os dados de 45 coortes em um total de 1.555.332 participantes. São apresentados quadros sobre o prognóstico da doença, com as probabilidades de ocorrência de desfechos, tais como mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, DRC progressiva, necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) e o impacto da injúria renal aguda na perda funcional renal no longo prazo. A partir desses quadros, pode-se inferir se um paciente tem maior ou menor chance de, por exemplo, perder função renal e precisar de TRS. Assim, um senhor de 70 anos com uma TFG de 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e sem albuminúria (G3a/A1 na nova classificação) apresenta menor chance de necessitar de TRS do que um paciente de 55 anos e com uma TFG de 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e albuminúria de 1,5 g/dia (G2/A3). Por exemplo, no caso apresentado do senhor de 70 anos, a atenção deveria ser dada mais às complicações cardiovasculares e menos à progressão da DRC.

Quadro 1 probabilidade para doença renal crônica, baseada na causa, na taxa de filtração glomerular e na albuminúria.

## DIAGNÓSTICO DE DRC

São reforçados os critérios a serem utilizados para diagnóstico de DRC, os quais são apresentados na Tabela 1.

**TABELA 1** CRITÉRIOS PARA DRC (QUALQUER UM DOS SEGUINTE PRESENTES POR > 3 MESES)

Marcadores de lesão renal (um ou mais):
Albuminúria (> 30 mg/24h; relação albumina/creatinina 30 mg/g)
Anormalidades no sedimento urinário
Distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares
Anormalidades detectadas por exame histológico
Anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem
História de transplante renal
TFG diminuída:
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (categorias de TFG G3a-G5)

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular.

Ao longo das Diretrizes, são também apresentados ajustes nos critérios a serem adotados para as crianças (considerando-se peculiaridades deste grupo desde o nascimento aos 18 anos), cujas faixas de referência de resultados laboratoriais são diferenciadas.

É importante lembrar ainda que cronicidade não é sinônimo de irreversibilidade; sendo assim, pondera-se nessas diretrizes que alguns casos de DRC podem ser reversíveis espontaneamente ou com tratamento.

No que tange à avaliação de função renal, aceita-se a TFG, que é um componente da função de excreção, como o melhor índice para avaliação funcional, embora os rins tenham muitas outras funções, inclusive endócrinas e metabólicas.

No que se refere aos marcadores de função renal, as estimativas de TFG baseadas em creatinina sérica, mas não a creatinina sérica isoladamente, são sensíveis para detectar a TFG medida < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, e podem ser confirmadas por estimativas que usam marcadores alternativos ou medidas verdadeiras da TFG, se necessário. Por diversas razões, o foco tem saído da quantificação da proteinúria para albuminúria (mas não microalbuminúria). A albuminúria é

o principal componente das proteínas urinárias na maioria das doenças renais, com a qual se tem demonstrado forte relação com os riscos renal e cardiovascular. A albuminúria é um achado comum, mas não uniforme na DRC.

Desde 2002, vários estudos epidemiológicos têm associado a TFG reduzida e a albuminúria ao risco de desfechos adversos que não haviam sido previamente identificados como complicações de DRC. Devido à alta prevalência, aos desfechos adversos e ao alto custo da DRC, especialmente insuficiência renal, alguns países desenvolveram programas de saúde pública para identificação precoce e tratamento da DRC e suas complicações, e a eficácia desses programas está sendo avaliada.

Anormalidades renais estruturais e funcionais podem não ter implicações sobre a saúde do indivíduo e, por isso, precisam ser contextualizadas. Deve-se sempre considerar fatores específicos de cada caso e não valores estanques de resultados de exames. É digno de nota que estudos epidemiológicos revelam uma prevalência aumentada de TFGe reduzida e relação albuminúria/creatininúria aumentada em indivíduos mais idosos; mas, não está claro se isso representa doença de fato ou se resulta do “envelhecimento normal”. Numerosos estudos mostram anormalidades histopatológicas associadas com o envelhecimento, inclusive esclerose glomerular, atrofia tubular e esclerose vascular. Independentemente da causa, essas duas condições parecem associar-se a risco aumentado de doença cardiovascular.

É interessante lembrar que indivíduos saudáveis de mais idade (sem comorbidades) não têm necessariamente TFG diminuída e níveis inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> são exceção.

Entre as situações especiais relativas à TFG destaca-se a do doador renal, cujo nível usual de TFG após a doação é de aproximadamente 70% daquela pré-doação, e que está na faixa de 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para a maioria dos doadores. Se inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, exige acompanhamento cuidadoso.

A TFG também é afetada pela ingestão de proteínas. Adultos saudáveis com ingestão baixa de proteínas podem ter TFG mais baixa, mas usualmente não têm TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Albuminúria isolada sem TFG reduzida pode ocorrer transitoriamente em outras condições que não a DRC. Considera-se que pacientes com

albuminúria persistente têm DRC. Albuminúria pode estar associada à obesidade e síndrome metabólica, e remitir durante a perda de peso.

Para evitar que a interpretação do exame se torne complexa, adotou-se o limiar da relação albuminúria/creatininúria de 30 mg/g ou cerca de 3 mg/mmol, sem correções para gênero e variações na excreção de creatinina, com o fim de detectar nefropatia diabética. É interessante notar que existe um aumento no risco para maiores níveis de albuminúria, em todas as categorias de TFG, sem um limiar claro. São adotadas três categorias de albuminúria, mas se sabe que a classificação é arbitrária, já que a relação de risco com albuminúria é contínua. Reconhece-se que a proteinúria na faixa nefrótica confere riscos adicionais.

A definição das categorias de TFG foi deliberadamente baseada no conceito de TFG “verdadeira”, porém, na pesquisa e prática clínicas têm-se usado predominantemente estimativas da TFG baseadas na creatinina sérica, o que pode determinar imprecisões, entre as quais a de diferenciar desfechos entre faixas G1 (> 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e G2 (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Estudos com cistatina C encontraram gradientes no prognóstico com níveis de TFGe acima de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dando suporte a um papel para as duas categorias de TFG na classificação da DRC.

As categorias de albuminúria são mais “amplas” no que tange a risco, com gradientes significantes dentro de cada categoria, sendo propostas apenas três, nessas diretrizes, como já comentado, face à necessidade de simplificar a sua aplicação na prática clínica.

## MÉTODOS PARA ESTIMAR E MEDIR A FUNÇÃO RENAL

Considera-se importante que os clínicos conheçam vários métodos para estimar e medir a função renal e as situações nas quais métodos específicos podem ser superiores na tomada de decisão em relação a tratamento e encaminhamento.

Em geral, as estimativas da TFG podem ser usadas, e em situações que são provavelmente pouco frequentes a mensuração pode ser necessária, como na avaliação de função renal do doador em transplante renal e no uso de medicações tóxicas com uma estreita faixa terapêutica.

Reconhece-se que nenhuma equação de estimativa baseada na creatinina sérica terá um desempenho ótimo em todas as circunstâncias clínicas e

que podem ocorrer mudanças no desempenho das equações de estimativas ao longo do tempo e em diferentes regiões. Enfatiza-se que, para fins de liberação de resultados de TFG estimada, é importante selecionar uma equação única em uma região ou país. Na América do Norte, Europa e Austrália, as vantagens da equação do CKD-EPI em faixas mais elevadas de TFG tornam-na mais aplicável que a equação do estudo MDRD para a prática geral e saúde pública.

Comenta-se que a utilização da cistatina C em equações para estimativa da TFG teria algumas vantagens sobre a creatinina sérica, mas o custo do teste e a potencial falta de padronização entre laboratórios limitam a sua recomendação como preferencial e até mesmo como um segundo teste após a creatinina sérica.

No que se refere à avaliação de albuminúria, sugere-se que sejam usadas as seguintes medidas para teste inicial de proteinúria, dando-se preferência à amostra da primeira urina da manhã (2B), nesta ordem:

1. Relação albumina/creatinina na urina (RAC);
2. Relação proteína/creatinina (RPC);
3. Tira reagente de urinálise para proteína total com leitor automático;
4. Tira reagente de urinálise para proteína total com leitura manual.

É recomendável que os laboratórios clínicos forneçam os resultados de RAC e RPC em amostras não cronometradas de urina em vez dos resultados isolados de albuminúria e proteinúria (1B). Além disso, não se deve mais usar o termo “microalbuminúria”.

Para proteinúria, o exame de referência é a dosagem em urina de 24 horas, sabendo-se, entretanto, que é difícil controlar o procedimento e imprecisões na coleta da urina podem contribuir para erros na estimativa das perdas proteicas.

Vale salientar que, em crianças, a RPC é a melhor escolha quando comparada com a RAC. Para os adultos, o que é considerado mais adequado é a albuminúria, a qual prevê melhor os desfechos adversos.

Diferentemente dos adultos, em que a DRC é predominantemente atribuída à doença glomerular ou à lesão hipertensiva, a maioria das crianças tem como condição subjacente anomalias congênitas dos rins e vias urinárias. Assim, a escassez relativa das doenças glomerulares em crianças faz com que o uso do teste para albuminúria seja menos sensível para fins diagnósticos, já que muitas crianças têm tubulopatias

subjacentes e tendem a excretar mais proteína de Tamm-Horsfall e outras proteínas de baixo peso molecular, que não serão evidenciadas por testes para detecção de albuminúria.

## AVALIAÇÃO DE PROGRESSÃO DA DRC

TFG mais baixa e albuminúria mais elevada estão ambas associadas com uma taxa aumentada de progressão e são sinérgicas. Medidas mais frequentes da TFG estimada e albuminúria devem ser consideradas em pacientes com TFG menor e albuminúria maior devido à maior probabilidade de progressão.

A frequência das avaliações deve ser individualizada com base na história do paciente e na causa subjacente da doença renal. Em condições específicas, como glomerulonefrite ou níveis aumentados de albuminúria, as avaliações devem ser frequentes (a cada 1-3 meses).

Outra abordagem para progressão leva em conta a taxa de mudança na função renal baseada na análise do “*slope*” da creatinina, avaliando-se a perda pelas mudanças nas taxas absoluta e relativa. Uma mudança inferior a 25% entre duas estimativas da TFG pode refletir variação fisiológica mais que verdadeira progressão.

TFG e albuminúria devem ser monitorizadas a intervalos regulares, para identificar as taxas de declínio que excedem aquelas normalmente observadas. A taxa de declínio de TFG pode ser relativamente constante ao longo do tempo em um indivíduo.

Os clínicos são encorajados a avaliar alterações na TFG ou albuminúria no contexto de múltiplas observações ao longo do tempo, e dar atenção aos eventos clínicos que poderiam ter impacto nessas alterações.

As medidas repetidas de creatinina sérica ao longo do tempo têm menor probabilidade de contribuir para a avaliação de crianças que de adultos, sobretudo pela variação na massa muscular que ocorre nas crianças em crescimento.

Alguns fatores capazes de prever progressão da DRC são modificáveis, como mudanças no estilo de vida (parar de fumar e evitar obesidade) e medidas como redução da pressão arterial, redução de albuminúria e prevenção de hiperglicemia. Também pode ser modificável a causa subjacente da DRC, já que várias causas podem responder a tratamento específico, que deveria ser a primeira etapa a considerar (como, por exemplo, imunossupressão).

## AVALIAÇÃO DA DRC

### AVALIAÇÃO DA CRONICIDADE

- Em pessoas com TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (G3a-G5) ou marcadores de lesão renal, história e medidas prévias devem ser revistas para determinar a duração da doença renal (sem graduação).
- Se a duração for > 3 meses, a DRC está confirmada. Devem ser seguidas as recomendações para DRC;
- Se a duração não é > 3 meses ou não foi estabelecida, a DRC não está confirmada. Os pacientes podem ter DRC ou IRA ou ambas e os testes devem ser repetidos.

Aqui, trata-se de se ter um diagnóstico de certeza da DRC com dosagens antigas de marcadores de função renal, proteinúria, exames de imagem/ultrassonografia, biópsias, entre outros meios.

Devem ser repetidas as dosagens dentro de 3 meses e após esse período para se ter a certeza de DRC. A cronicidade nesse período não pode ser estabelecida, pois a IRA pode ter esse comportamento.

### AVALIAÇÃO DA CAUSA

- Deve-se avaliar o contexto clínico, incluindo a história pessoal e familiar, fatores ambientais, medicamentos, exame físico, medidas laboratoriais, exames de imagens e diagnósticos histopatológicos para determinar as causas da doença renal (sem graduação).

Há necessidade de se estabelecer a causa da DRC, utilizando métodos clínicos convencionais (atenção para os diagnósticos diferenciais de hipertensão arterial e diabetes).

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

No caso de criança com TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou um desvio-padrão abaixo do esperado para sua idade e sexo, deve-se seguir o que foi descrito para adultos. Lembrar que as anormalidades de desenvolvimento renal concorrem com 30% a 50% das causas de DRC na criança.

### AVALIAÇÃO DA TFG

O KDIGO enfatiza as estimativas robustas de determinação da TFG, utilizando-se as medidas padronizadas da creatinina, mas enfatiza também aquelas que se utilizam da medida da cistatina C.

- Recomenda-se o uso da creatinina sérica e seu *clearance* para a obtenção da TFG estimada para a investigação inicial (1A);
- Sugere-se o uso adicional de testes (tais como cistatina C ou seu *clearance*) como testes confirmatórios em circunstâncias específicas, quando a TFG baseada na creatinina sérica for menos fidedigna (2B).”

Não há necessidade de descrever a estimativa da TFG utilizando-se a creatinina sérica, considerada boa e robusta. Por outro lado, o KDIGO descreve como alternativa a avaliação da função renal com a cistatina C ou seu *clearance*.

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

Em crianças deve-se dar preferência à estimativa do *clearance* do que o uso simples da creatinina sérica, em avaliações iniciais, principalmente após o desenvolvimento de equação que incorpora a altura da criança (Schwartz GI, 2009).

Recomenda-se que os clínicos (1B):

- Usem a equação de estimativa da TFG derivada da creatinina sérica (TFGe) no lugar do uso da creatinina sérica isolada;
- Dominem as situações clínicas onde a TFGe é menos fidedigna.

As estimativas da TFG foram desenvolvidas em situações de estabilidade/equilíbrio da creatinina sérica. Sabe-se que seu nível sérico é dependente de vários fatores, tais como geração muscular, dieta, secreção tubular e eliminação extrarrenal pelo trato gastrointestinal, fatores esses que não são considerados determinantes da TFG.

Quando se estabelece uma equação de estimativa da TFG, utilizando-se de uma população, esses fatores não determinantes são incluídos na obtenção da TFG, balanceando-se sua relativa importância, ou seja, eles são computados com seus efeitos, de modo que o resultado da TFGe é melhor do que a medida pura da creatinina sérica, que pode ter sido influenciada em maior grau por um ou vários fatores não determinantes da TFG. Em outras palavras, a TFGe é balanceada pela média populacional dos fatores não determinantes da TFG. É claro que, em situações de instabilidade da creatinina, os erros de estimativa da TFG são maiores.

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

Essas recomendações são totalmente aplicáveis em pediatria.

Os laboratórios clínicos devem (1B):

- Dosar a creatinina sérica, usando ensaio específico com calibração relacionada à referência internacional e comparável com mínimos vieses à metodologia que utiliza a espectrometria de massa com diluição isotópica (IDMS);
- Incluir em laudo a TFGe além da creatinina sérica de adultos e especificar a equação usada;
- Incluir em laudo a TFGe de adultos usando a equação CKD-EPI de 2009. Se houver outra equação, recomenda-se que ela seja mencionada e que tenha melhor acurácia comparada à CKD-EPI;
- Em relação à creatinina sérica, recomenda-se que seus resultados sejam arredondados ao número inteiro mais próximo ( $\mu\text{mol/l}$ ) ou ao 100º número inteiro em unidades convencionais ( $\text{mg/dl}$ );
- Ao incluir em laudo a TFGe, recomenda-se que a TFGe seja arredondada ao número inteiro mais próximo e relacionado à superfície corporal de  $1,73 \text{ m}^2$  em adultos, usando as unidades  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ;
- Recomenda-se que a TFGe  $< 60 \text{ ml/min}$  seja relatada como diminuída.

É importante relacionar a TFGe à superfície corporal, porque ela guarda uma relação de proporção entre a TFG e o tamanho do rim. Deve-se lembrar que  $1,73 \text{ m}^2$  de superfície corporal correspondia à média da superfície corporal de homens e mulheres dos EUA de 25 anos em 1927. Também é importante ter em mente que as drogas hoje são ajustadas pela TFG não relacionada à superfície corporal. Não há estudos precisos sobre qual correção seria melhor (com ou sem superfície corporal).

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

- TFGe deve ser publicada somente quando a altura da criança for conhecida do laboratório.

O laboratório deve publicar valores de TFGe  $< 60 \text{ ml/min}$  como reduzido, apenas em crianças com mais de 2 anos de idade.

- Sugere-se dosar a cistatina C em adultos com TFGe  $45\text{-}59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  que não tenham marcador de lesão renal, se for necessária a confirmação de DRC (2C).
- Se TFGe<sub>cis</sub>/TFGe<sub>creat-cis</sub> for  $< 60 \text{ ml/min}$ , o diagnóstico de DRC é confirmado;
- Se TFGe<sub>cis</sub>/TFGe<sub>creat-cis</sub> for  $> 60 \text{ ml/min}$ , o diagnóstico de DRC não é confirmado.

Existem evidências de que as estimativas de TFG pela cistatina C predizem melhor mortalidade e eventos cardiovasculares que as estimativas que usam creatinina. Isso fica mais evidente para *clearances*  $> 45 \text{ ml/min}$ . Usando as duas fórmulas de obtenção de clearance (cistatina C e creatinina sérica), obtém-se melhor acurácia dos resultados. Assim, o grupo de estudos opinou a favor do uso da TFGe<sub>cis</sub>. Para populações com TFGe<sub>creat</sub>  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , a predição de mortalidade ou de se atingir DRC terminal aumenta muito com a adição da TFGe<sub>cis</sub> e, sobretudo, com inclusão da relação albumina/creatinina. Usando-se o CKD-EPI, a acurácia na estimativa da TFGe melhora muito usando creatinina e cistatina C. Toda a problemática se resume àqueles pacientes com TFGe  $45\text{-}59 \text{ ml/min}$  que não apresentam marcadores de lesão renal. Os *clearances* da cistatina C, tanto medidos quanto estimados, apresentam as mesmas dificuldades de obtenção daqueles que utilizam a creatinina. Em alguns países usam-se os dois métodos. O FDA aprovou a dosagem da cistatina C para medida da função renal há 10 anos.

O grupo de estudo apenas sugere que se possa medir cistatina C, uma vez que sua dosagem é cara e não está disponível em boa parte do mundo. Mas, insiste muito nessa medida. Os dados, entretanto, não são muito convincentes.

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

Essa discussão não tem relevância em pediatria, posto que as crianças, quando apresentam redução da TFG já apresentam evidências claras de lesão renal. Em crianças, as discrepâncias de clearance são visíveis apenas em crianças com elevado peso corporal.

Se a cistatina C é medida, sugere-se que o profissional de saúde:

- Use TFGe<sub>cis</sub> mais do que a concentração isolada da cistatina;
- Compreenda as situações onde TFGe<sub>cis</sub> e o TFGe<sub>creat-cis</sub> são menos fidedignas.

Recomenda-se que os laboratórios clínicos que medem a cistatina (1B):

- Dosem-na usando um ensaio com calibração referenciada a padrão internacional;
- Liberem o resultado da TFGe<sub>cis</sub> junto com a cistatina sérica em adultos e especifiquem a equação usada sempre que utilizarem TFGe<sub>cis</sub> e TFGe<sub>creat-cis</sub>;

- Publique TFG<sub>ecis</sub> e TFG<sub>creat-cis</sub> em adultos, usando a fórmula CKD-EPI 2012 para cistatina C ou fórmula alternativa para cistatina C se ela mostrou melhor acurácia quando comparada à de 2012.

Quando publicar resultados de cistatina C sérica:

- Dê resultados da concentração de cistatina C arredondados para o número mais próximo do centésimo de um número inteiro, quando expresso em unidades convencionais (mg/l).

Quando publicar eRFG<sub>ecis</sub> e eRFG<sub>creat-cis</sub>:

- Recomendamos que os resultados sejam arredondados ao número inteiro mais próximo e relacionado à superfície corporal de 1,73 m<sup>2</sup> em adultos, usando as unidades ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- Recomendamos marcar como reduzido os TFG<sub>ecis</sub> e TFG<sub>creat-cis</sub> menor que 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

A equação de 2012 que utiliza creatinina e cistatina apresenta maior acurácia que as equações que tomam a creatinina ou a cistatina isoladas.

#### CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS

Devem ser feitas as seguintes modificações (essas assertivas derivam do estudo de Schwartz no CkiD):

- Medir a cistatina C por imunonefelometria;
- Publicar TFG<sub>ecis</sub> junto com TFG<sub>creat</sub>;
- Publicar TFG<sub>e</sub> para crianças especificando a equação usada.

Sugere-se medir a TFG usando um marcador exógeno em circunstâncias em que um resultado mais fidedigno seja necessário para decisões no tratamento. Quando isso se fizer necessário, é importante que se saiba que:

- O padrão-ouro da TFG ainda é a o exame que utiliza a inulina através de infusão contínua;
- Os erros de medida da TFG com marcadores exógenos são menores que aqueles obtidos por estimativas.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nem todos os laboratórios conseguem medir a cistatina. Ela foi considerada como alternativa devido ao grande número de publicações e de suas reais vantagens em algumas circunstâncias. É importante, mas de difícil obtenção no presente, a padronização da medida da cistatina C.

Os métodos estimativos são de grande utilidade quando de estudos epidemiológicos.

A melhor equação a ser usada depende da região e do costume local; na Europa, EUA e Austrália, considera-se que a CKD-EPI é melhor que a equação do MDRD.

#### MANEJO DA PROGRESSÃO E COMPLICAÇÕES DA DRC

##### PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DRC

O manejo da doença renal crônica (DRC) visa a reduzir um grande número de elementos associados com sua progressão, atuando em diferentes fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), uma vez que, quando abordados separadamente ou em conjunto com medidas de proteção específicas para DRC, direta ou indiretamente, vão ter impacto positivo, retardando a sua evolução.

Controle da hipertensão arterial sistêmica (HAS), bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRAA), assim como melhor controle de alguns parâmetros metabólicos como glicemia, dislipidemia, ácido úrico e acidose, podem ter importante influência no sentido de retardar a evolução da DRC.

##### PRESSÃO ARTERIAL E BLOQUEIO DO SRAA

Reforça-se a adoção do “KDIGO *Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD*”, com o cuidado de não recomendar ou sugerir níveis pressóricos muito baixos. Encontram-se a seguir algumas recomendações:

- Individualizar as metas de controle de pressão arterial, assim como selecionar os agentes utilizados de acordo com idade, coexistência de DCV e outras comorbidades, risco de progressão para DRC, presença de retinopatia (diabéticos com DRC) e tolerância ao tratamento (sem avaliação);
- Sempre questionar sobre episódios de vertigem e hipotensão postural quando em uso de medicamentos hipotensores no tratamento de HAS em portadores de DRC (sem avaliação);
- Individualizar o tratamento da HAS em pacientes idosos portadores de DRC, avaliando presença de comorbidades, outros tratamentos, assim como o aparecimento de efeitos colaterais relacionados ao tratamento, como alterações hidroeletrólíticas, piora abrupta da função renal, hipotensão postural e efeitos colaterais dos medicamentos;
- Tratar adultos portadores de DRC, diabéticos e não diabéticos, com excreção de albumina urinária (EAU) < 30 mg/24h (ou equivalente), com

pressão arterial sistólica (PAS) consistentemente > 140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg, com drogas anti-hipertensivas para manter PAS ≤ 140 mmHg e PAD ≤ 90 mmHg (1B);

- Sugere-se que adultos portadores de DRC, diabéticos e não diabéticos com EAU ≥ 30 mg/24h (ou equivalente) e PAS > 130 mmHg ou PAD > 90 mmHg sejam tratados com drogas anti-hipertensivas para manter PAS ≤ 130 mmHg e PAD ≤ 80 mmHg (2D);
- Sugere-se utilizar inibidor de enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina II (BRAII) em adultos diabéticos e com DRC, que apresentem EAU entre 30-300 mg/24h (2D);
- Recomenda-se utilizar IECA ou BRAII em adultos diabéticos com DRC e EAU > 300 mg/24h, porém, ainda não existem evidências quanto ao uso da associação das duas classes na prevenção da progressão da DRC (1B);
- São poucas as evidências para recomendar a associação de IECA com BRAII para prevenir evolução da DRC (sem avaliação);
- Recomenda-se que, em crianças com DRC, o tratamento para redução da pressão arterial deve ser iniciado quando esta estiver consistentemente acima do percentil 90 para idade, sexo e altura (1C);
- Sugere-se que crianças com DRC, principalmente se apresentarem proteinúria, devem ter a pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, mantida persistentemente abaixo do percentil 50 para idade, sexo e altura, a não ser que apareçam sintomas de hipotensão (2D);
- Sugere-se o uso de IECA ou BRAII em crianças com DRC nas quais o uso de drogas anti-hipertensivas esteja indicado, independente do nível de proteinúria (2D).

#### DRC E RISCO DE LESÃO RENAL AGUDA

- Recomenda-se que todo portador de DRC seja considerado de alto risco para desenvolver lesão renal aguda (LRA)(1A);
- Em portadores de DRC, maior atenção deve ser dada quando acometidos por alguma outra doença, assim como quando submetidos a procedimentos que sabidamente aumentem o risco de LRA (sem avaliação).

Vários estudos mostram forte associação epidemiológica entre DRC e LRA, sendo a DRC um potente preditor de declínio agudo da função renal após uso de contrastes iodados, grandes cirurgias e algumas outras condições. A presença de diabetes, hipertensão arterial e proteinúria aumenta a possibilidade de desenvolvimento de LRA em pacientes hospitalizados.

#### INGESTÃO PROTEICA

O papel da restrição de proteína na dieta objetivando retardar a progressão da DRC é controverso, como descrito em um grande número de revisões e meta-análises, realizadas em diabéticos e não diabéticos; porém, em todos eles, a aderência à dieta com baixa quantidade de proteína foi muito ruim, não sendo por isso possível concluir de forma convincente que a restrição proteica por longos períodos retarde a evolução da DRC.

- Sugere-se uma redução da ingestão proteica para 0,8 mg/kg/dia para adultos com diabetes (2C) ou sem diabetes (2B) e TFG < 30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> (categorias G4 e G5);
- Sugere-se evitar elevada ingestão proteica (> 1,3 g/kg/dia) em adultos com DRC e elevado risco de progressão (2C).

#### CONTROLE GLICÊMICO

*Diabetes mellitus* é a principal causa de DRC no mundo, fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV), com índices de mortalidade que duplicam em pacientes com relação albumina/creatinina (RAC) > 30 mg/g, o que torna importante um tratamento adequado com o objetivo de prevenir a lesão microvascular. Ainda existem controvérsias quanto à intensidade do controle glicêmico a ser instituído, com grandes estudos mostrando diferentes resultados, a favor e contra o controle mais rigoroso da glicemia.

- Recomenda-se como alvo hemoglobina A1c (HbA1c) de ~7,0% para prevenir ou retardar a progressão das complicações microvasculares do diabetes, incluindo a nefropatia diabética (1A);
- Deve-se ter maior cuidado ao se tentar tratar para atingir alvo de HbA1c < 7,0% em pacientes com risco de hipoglicemia e também na interpretação dos seus níveis em portadores de DRC, devido à diminuição da sobrevivência das hemácias nessa população (1B);



- Sugere-se que o alvo da HbA1c seja elevado para valores acima de 7,0% em indivíduos com comorbidades ou limitada expectativa de vida e risco de hipoglicemia (2C).

Em indivíduos com DRC e diabetes, o controle glicêmico deveria ser parte de uma estratégia de intervenção multifatorial, abordando o controle da pressão arterial e risco cardiovascular, promovendo o uso de IECA ou BRAII, estatinas e antiagregantes plaquetários, quando indicados (sem avaliação).

#### INGESTÃO DE SAL

A deficiência na excreção de sódio frequentemente está presente nos pacientes com DRC, fazendo com que ocorra elevação da pressão arterial e da proteinúria, hiperfiltração glomerular e ainda resposta reduzida ao bloqueio do SRAA. Recomenda-se:

- Reduzir a ingestão para < 2 g por dia de sódio (correspondendo a 5 g de cloreto de sódio) em adultos, a menos que seja contraindicado, ou seja, em pacientes com nefropatias perdedoras de sal, hipotensão postural e contração de volume que não tenha insuficiência cardíaca (1C);
- Restrição da ingestão de sódio para crianças com DRC que tenham HAS (pressão sistólica e/ou diastólica > percentil 95) ou pré-hipertensão (PAS e/ou PAD > percentil 90 e < percentil 95), baseada nas recomendações de ingestão diária para a idade (1C);
- Suplementação de água e sal para crianças com DRC e poliúria para evitar depleção crônica do compartimento intravascular e para promover crescimento adequado.

#### HIPERURICEMIA

Hiperuricemia é um achado comum em pacientes com DRC, com relatos de aumento do risco cardiovascular e da progressão da DRC, que, entretanto, ainda necessitam de confirmação.

Não existem evidências suficientes para dar suporte ou refutar o uso de agentes redutores dos níveis séricos de ácido úrico em indivíduos com DRC, nem mesmo em hiperuricemia sintomática ou assintomática, com o objetivo de retardar a progressão da DRC (sem avaliação).

#### ESTILO DE VIDA

Recomenda-se que indivíduos com DRC sejam encorajados a realizar atividades físicas compatíveis com a sua saúde cardiovascular e tolerância (com o

objetivo de realizá-la por pelo menos 30 minutos, cinco vezes por semana), atingindo um peso saudável (IMC de 20 a 25 kg/m<sup>2</sup>, de acordo com dados demográficos específicos do país), e parar de fumar (1D).

#### COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS COM PERDA DA FUNÇÃO RENAL

Portadores de DRC são propensos a desenvolver uma variedade de complicações, as quais refletem perdas de função endócrina e exócrina dos rins. As principais foram assim descritas:

- Anemia: diagnosticada em adultos e crianças > 15 anos com DRC quando Hb < 13,0 g/dl em homens e < 12,0 g/dl em mulheres (sem avaliação). Em crianças com DRC, a anemia é diagnosticada se a concentração de Hb é < 11,0 g/dl em crianças de 0,5-5 anos, < 11,5 g/dl em crianças de 5-12 anos, e < 12,0 g/dl em crianças de 12-15 anos (sem avaliação).

No tratamento da anemia da DRC, deve-se:

- Sempre avaliar causas secundárias, como a deficiência de ferro;
- Ter em mente que a reposição de ferro é frequentemente efetiva no tratamento da anemia da DRC, como terapia inicial, cabendo ao clínico e ao paciente decidir a via de administração (VO ou EV);
- Não utilizar eritropoietina (EPO) em pacientes com doença maligna em atividade ou história de tratamento recente;
- Não utilizar intencionalmente EPO na maioria dos pacientes com DRC, para elevar Hb acima de 11,5 g/dl.

#### DMO-DRC INCLUINDO ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Alterações no metabolismo mineral ósseo e alterações do cálcio e fósforo ocorrem precocemente no curso da DRC e progridem com o declínio da função renal. Apesar de poucas evidências em pacientes com DRC que não estejam em programa de diálise:

- Recomenda-se medir os níveis de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina pelo menos uma vez em adultos com TFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (G3b-G5) (1C);
- Não realizar testes de rotina para avaliar a densidade mineral óssea;
- Manter os valores de fósforo normais em pacientes com TFG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (G3b-G5) (2C);

- Não prescrever de rotina suplementos de vitamina D ou seus análogos, na ausência de deficiência suspeita ou documentada, ou para suprimir elevadas concentrações de PTH em indivíduos com DRC que não estão em diálise (2B);
- Não prescrever tratamento com bifosfonatos para pacientes com TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (G4-G5) (2B).

#### ACIDOSE METABÓLICA

A prevalência aumenta progressivamente com a piora da função renal, com acidose detectável quando TFG < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Acidose metabólica crônica está associada com aumento do catabolismo proteico, doença óssea urêmica, perda de massa muscular, inflamação crônica, homeostase da glicose prejudicada, função cardíaca deficiente, progressão da DRC e aumento da mortalidade.

- Sugere-se que em pacientes portadores de DRC e valores de bicarbonato sérico < 22 mmol/l, devido ao aumento do risco de progressão da DRC e também de óbito, seja feito tratamento com suplementação de bicarbonato VO, para manter os níveis normais, caso não haja contraindicação (2B).

#### LESÃO RENAL AGUDA E DRC

Ressalta-se a lesão renal aguda (LRA) como uma complicação de DRC que precisa ser adequadamente conduzida, assim como sua associação com progressão, recomendando-se que indivíduos com DRC sejam considerados como tendo risco aumentado de LRA (1A). De fato, existem bases epidemiológicas para afirmar-se que DRC preexistente prediz declínio agudo da função renal após exposição a contrastes radiológicos e cirurgias de grande porte, entre outras condições clínicas. Chama-se também a atenção para o fato de que ainda não existem biomarcadores capazes de diferenciar a doença renal “aguda” da “crônica” nesse contexto.

Qualquer que seja o método para estimar a TFG, as taxas de hospitalização e mortalidade são mais elevadas em indivíduos com DRC.

#### ENCAMINHAMENTO A ESPECIALISTAS E MODELOS DE ATENDIMENTO

A identificação precoce e encaminhamento dos pacientes com DRC tem o potencial de reverter, retardar ou prevenir a progressão da doença, tornando-se o foco das iniciativas internacionais nessa área e tendo como metas:

1. Prover terapia específica baseada no diagnóstico;
2. Retardar/interromper a progressão da DRC;
3. Avaliar e tratar as comorbidades;
4. Prevenir e tratar doença cardiovascular;
5. Identificar, prevenir e tratar complicações específicas da DRC (como desnutrição, anemia, doença óssea, acidose);
6. Fazer o planejamento e preparação para TRS (escolha da modalidade, instalação do acesso, transplante preemptivo, outras);
7. Indicar, quando necessário, suporte psicológico e prover tratamento conservador e paliativo.

É recomendado que se faça o encaminhamento para serviços nefrológicos especializados de pacientes com DRC nas seguintes situações (1B):

1. LRA ou queda abrupta e mantida na TFG;
2. TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (estágios G4-G5);
3. Albuminúria significativa (RAC > 300 mg/g; albuminúria > 300 mg/24h, que é equivalente a aproximadamente RPC > 500 mg/g ou proteinúria > 500 mg/24h);
4. Progressão da DRC;
5. Cilindrúria hemática e hematúria (> 20/pc) mantidas e não prontamente explicadas;
6. DRC e hipertensão refratária a tratamento com quatro ou mais agentes anti-hipertensivos;
7. Alterações persistentes no potássio sérico;
8. Doença renal hereditária.

De um modo geral, os determinantes de encaminhamento para o especialista podem variar, mas recomenda-se fazê-lo em caso de: redução aguda ou crônica na função renal, hipertensão grave ou mal tratada, distúrbios eletrolíticos graves, anormalidades significantes na estrutura do trato urinário, ou presença de doenças sistêmicas com comprometimento renal provável, além de necessidade de educação em doenças progressivas, realização e interpretação de biópsias renais, ou para atender à ansiedade de pais e pacientes.

Recomenda-se que os indivíduos com DRC devam ser mantidos sob assistência multidisciplinar (2B).

Em relação ao momento de iniciar a TRS, sugere-se que a diálise seja iniciada quando um ou mais dos seguintes critérios estiver presente: sintomas ou sinais atribuíveis à insuficiência renal (serosite, distúrbios ácido-básicos ou eletrolíticos, prurido); incapacidade para controlar pressão arterial ou volume; deterioração progressiva do

estado nutricional refratário à intervenção dietética; ou déficit cognitivo. Isso ocorre frequentemente, mas não de forma invariável, com TFG entre 5 e 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (2B).

Cada vez mais, considera-se que é preciso prover atendimento organizado para aqueles pacientes que estão morrendo ou que optaram por não fazer tratamento dialítico ou transplante, para dar suporte a tais pacientes e suas famílias, tendo em mente que existe uma ampla gama de necessidades de tratamento paliativo antes da morte no caso de pacientes com DRC avançada.

## REFERÊNCIAS

Este texto é totalmente baseado no “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl) 2013;3:1-150.*”