

## Dia Mundial do Rim 2011: proteja seus rins, salve seu coração

### INTRODUÇÃO AO DIA MUNDIAL DO RIM 2011

O dia 10 de março de 2011 marcará a comemoração do 6º Dia Mundial do Rim (DMR), um evento anual patrocinado pela Sociedade Internacional de Nefrologia e pela Federação Internacional de Fundações do Rim. Desde a sua origem em 2006, o DMR vem adquirindo cada vez mais importância, tendo se tornado o mais comemorado evento mundial associado à doença renal e o mais bem-sucedido esforço de conscientização tanto do público em geral quanto das autoridades governamentais ligadas à saúde com relação aos perigos da doença renal, em particular à doença renal crônica (DRC).

Em 2011, o DMR enfatizará o significativo, embora frequentemente subestimado, papel desempenhado pela disfunção renal no aumento da doença cardiovascular (DCV) prematura, a causa mais comum de morbimortalidade no mundo.<sup>1</sup>

Será que o foco na detecção precoce e prevenção da doença renal pode realmente melhorar a saúde cardiovascular (CV) a longo prazo? Neste editorial, esperamos veicular a mensagem de que uma maior atenção aos rins pode realmente melhorar os desfechos de saúde a longo prazo ao reduzir tanto a doença renal quanto a cardiovascular, devendo, portanto, ser um componente central de qualquer estratégia global de saúde que vise a reduzir o enorme e crescente peso das doenças não comunicáveis (DNCs) crônicas.

### A DOENÇA CARDIOVASCULAR E OS RINS

A DCV é a mais comum das DNCs crônicas que têm impacto na mortalidade global. A DCV sozinha é responsável por cerca de 30% de todas as mortes no mundo e 10% de toda a vida saudável perdida por doença.<sup>1</sup> Embora tenha havido uma certa redução na mortalidade por DCV nos países desenvolvidos, tal redução não foi relatada nos países em desenvolvimento, nas minorias populacionais em desvantagem étnica e social, e nem em indivíduos com DRC concomitante.<sup>2,3</sup>

A presença de DRC aumenta significativamente o risco de um evento CV tanto em diabetes quanto em hipertensão.<sup>4,5</sup> No entanto, ainda é pouco o fato de que a DRC sozinha é um forte fator de risco para DCV, a despeito da existência de diabetes, hipertensão ou qualquer outro fator de risco convencional para DCV.<sup>6,7</sup> Isso é particularmente verdadeiro na presença de um aumento na proteinúria, um importante alvo de qualquer programa de detecção de DRC.<sup>6-9</sup>

Há muito já se conhece o aumento de 20 a 30 vezes de DCV em pacientes com doença renal avançada, mas o aumento do risco de DCV associado a menores graus de comprometimento da função renal só foi definitivamente demonstrado em 2004. Go *et al.* relataram uma associação independente e gradual da TFG com risco de morte, eventos CV e hospitalizações em um estudo populacional com mais de mil indivíduos.<sup>6</sup>

Esse dramático aumento no risco de DCV associado à DRC deve-se realmente à DRC ou apenas reflete a coexistência de diabetes ou hipertensão na maioria desses pacientes? O efeito independente da DRC isolada já foi bem documentado em vários estudos.<sup>7</sup> O risco de morte cardíaca está aumentado em 46% em indivíduos com TFG entre 30 e 60 ml/min (DRC estágio III) independentemente da presença dos tradicionais fatores de risco

CV, incluindo diabetes e hipertensão.<sup>10</sup> O risco aumentado de eventos e mortalidade CV em indivíduos acima de 55 anos apenas com DRC é equivalente a, ou até maior do que, aquele observado em pacientes com diabetes ou infartos miocárdicos prévios.<sup>11</sup> Tanto a população geral<sup>6,12</sup> quanto a de alto risco<sup>13,14</sup> exibem um aumento no risco de DCV na presença de DRC. Tal elevação de risco para DCV não se limita aos idosos – em voluntários com idade média de 45 anos, o risco de infarto miocárdico, acidente vascular cerebral e mortalidade devida a todas as causas dobrou naqueles com DRC.<sup>14</sup>

### PROTEINÚRIA E RISCO CV

Ao se considerar a importância da recomendação de triagem para DRC juntamente com os fatores de risco convencionais para DCV em indivíduos selecionados, os dados mostram que o risco de DCV acha-se melhor correlacionado com proteinúria (albuminúria) do que apenas com a TFG. Isso é de particular importância, uma vez que a proteinúria é quase sempre um marcador de doença renal e não um fator de risco convencional para DCV.<sup>6,8,9,15</sup>

Com relação à proteinúria como preditor de DCV tardia, o estudo PREVEND mostrou uma relação linear direta entre albuminúria e risco de morte CV na população em geral, mesmo em níveis de excreção de albumina geralmente considerados dentro da “normalidade” (15-29 mg/dia), e tal risco aumentou mais de seis vezes quando a excreção de albumina excedeu 300 mg/dia.<sup>8</sup>

Informações recentes da base de dados NHANES norte-americana e do Japão também mostram um efeito independente da albuminúria sobre o risco tanto de DCV quanto de mortalidade devida a todas as causas em todos os níveis de TFG.<sup>15,16</sup> Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, mas sem diabetes, hipertensão ou redução da TFG, a elevação da albumina urinária prediz mortalidade tanto CV quanto devida a todas as causas.<sup>17</sup> Resultados semelhantes são obtidos quando se estudam pacientes com doença coronária ou infartos miocárdicos prévios, nos quais a proteinúria conferiu maior risco de mortalidade do que a TFG reduzida, embora ambos exerçam um impacto adverso nos desfechos.<sup>18</sup>

É importante ressaltar que a possibilidade de um evento CV é significativamente aumentada, assim como o tempo necessário para o seu desenvolvimento é significativamente acelerado pela presença de proteinúria em todos os níveis de TFG.<sup>19</sup> Em indivíduos não diabéticos com níveis normais de creatinina sérica submetidos a intervenções coronarianas percutâneas, cerca de 78% têm DRC demonstrável quando examinados de maneira mais rígida para função renal (TFGe, proteína urinária).<sup>20</sup> A presença de DRC não é apenas um potencial fator de aceleração do desenvolvimento de doença coronária nesses pacientes, mas também foi associada ao aumento de outros riscos, incluindo complicações hemorrágicas, nefropatia por contraste, re-estenose e morte.<sup>10</sup> Hoje, vários estudos confirmam que a proteinúria é um fator de risco gradativo para DCV independente de TFG, hipertensão e diabetes, e que tal risco se estende a espectros de excreção de albumina geralmente considerados “normais”.<sup>21,22</sup> Além disso, esse elevado risco CV foi bem demonstrado em vários estudos, nos quais apenas fitas reagentes foram utilizadas para investigar aumento da excreção de proteína.<sup>6,18,23</sup>

A despeito da preocupação de que a DRC diagnosticada através apenas de redução da TFG identifique predominantemente adultos mais idosos com risco aumentado devido apenas à idade,<sup>24</sup> a ligação com proteinúria como um fator de risco independente para mortalidade CV foi confirmada por meta-análise de 22 estudos de coorte, com população geral, separados, e tanto para indivíduos mais idosos (> 65) quanto mais jovens de várias nacionalidades e grupos raciais.<sup>23</sup>

### **O TRATAMENTO DE DRC PODE REDUZIR DCV?**

Por fim, e mais importante, a partir de uma perspectiva clínica, há dados sugestivos de que intervenções que tenham o rim como alvo e que são destinadas a reduzir a proteinúria e a retardar a progressão de DRC possam também reduzir o risco de DCV. O benefício dos IECAs e/ou BRAs para frear a progressão de DRC diabética e não diabética estabelecida já foi bem documentado.<sup>25-29</sup> Com relação à diminuição da progressão, a incidência de DCV em DRC é bastante maior com perda mais rápida da TFG independentemente de outros fatores de risco, sugerindo que as intervenções que retardam a progressão também podem reduzir a DCV.<sup>19</sup> Há relato de redução de 44% na mortalidade CV ao longo de quatro anos em pacientes investigados de uma população geral sem fatores de risco, exceto o aumento de albumina na urina, e tratados com IECA tendo o rim por alvo.<sup>30</sup> Tal efeito foi primariamente observado em indivíduos com taxas de excreção de albumina > 50 mg/dia em um estudo piloto, e a intervenção mostrou-se custo-efetiva naquela população.<sup>31</sup> Os desfechos CV foram significativamente reduzidos na proporção direta da redução da albuminúria com IECA, e a albuminúria provou ser o único preditor de desfecho CV.<sup>32</sup> Outros estudos também demonstraram que alterações na proteinúria (em diabéticos) são melhores preditores de desfecho do que as alterações na pressão arterial (PA) obtidas com os IECAs.<sup>33</sup> O benefício potencial de terapias tendo o rim por alvo foi recentemente enfatizado por observações de que doses maiores do que as necessárias de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (SRA) para apenas controlar a PA podem reduzir a proteinúria independentemente dos efeitos na PA ou TFG, e que a adição de diuréticos ou restrição de sal, duas intervenções de baixo custo, podem aumentar ainda mais o efeito redutor de proteinúria do bloqueio do SRA.<sup>34,35</sup> Não há ainda dados disponíveis que permitam afirmar que a investigação para DRC e subseqüentes intervenções reduzam a mortalidade CV e sejam custo-efetivas em indivíduos mais jovens (< 55).<sup>36</sup> Entretanto, sabe-se hoje que: a albuminúria é um melhor preditor de eventos renais e cardiovasculares do que apenas a PA isolada; a redução da proteinúria tem um efeito reno e cardioprotetor maior do que a redução da PA isolada; e a identificação de DRC pode melhorar os desfechos CV.

### **CONCLUSÃO**

Com a proximidade das comemorações do 6º Dia Mundial do Rim em 10 de março de 2011, vale a pena observar que, até a última década, a doença renal era vista pela maioria das autoridades governamentais e de saúde pública como confinada aos pacientes com doença renal avançada, felizmente uma condição rara, já que o enorme custo da terapia

renal substitutiva consome de modo desproporcional os escassos recursos da saúde, estando muito aquém das possibilidades de países habitados por mais de 80% da população mundial (37,38). A mudança foi grande. Hoje sabemos que a doença renal não é rara – 10% da população apresenta evidência de disfunção renal. E sabemos que tais indivíduos merecem atenção, não apenas porque alguns evoluirão para doença renal avançada, mas porque apresentam um risco bastante aumentado de morte prematura devido a DCV, a maior e mais dispendiosa ameaça à assistência à saúde enfrentada em nível global.<sup>1</sup> Ao mesmo tempo em que progredimos no tratamento da maioria dos fatores de risco CV tradicionais, a DRC surge como mais um causador de substancial toxicidade vascular independente. Felizmente, também há boas notícias. Os biomarcadores de DRC (proteinúria, TFGe) são de detecção fácil e de baixo custo, e um deles, a proteinúria, aparece cedo na evolução de doença vascular generalizada. Assim, programas de detecção e prevenção tendo o rim como alvo parecem oferecer uma valiosa oportunidade para a instituição de medidas preventivas precoces que vão além das tradicionais abordagens cardioprotetoras. Hoje existe prova irrefutável de que a inclusão de triagem seletiva para DRC em programas de saúde global destinados primariamente à redução de DCV vai melhorar de maneira significativa os desfechos não apenas da doença renal, mas, sobretudo, de DNCs, como diabetes e DCV, que dominam as futuras estratégias de assistência à saúde. Os caminhos para que isso seja alcançado já foram apresentados tanto para países desenvolvidos<sup>39,40</sup> quanto para países em desenvolvimento.<sup>1,41</sup> No entanto, a efetiva implementação de tais estratégias só vai ocorrer quando o público em geral e a comunidade renal trabalharem em conjunto para convencer as autoridades de saúde de que isso se trata de interesse público. Temos esperança de que a comemoração em todo o mundo do Dia Mundial do Rim 2011 seja uma oportunidade para reforçar a mensagem de que a doença renal é de fato comum, nociva, mas tratável, e que a proteção de seus rins é uma importante estratégia de saúde que pode salvar seu coração.

*William G Couser, MD*

*Sociedade Internacional de Nefrologia*

*Miguel C Riella, MD*

*Federação Internacional de Fundações do Rim e*

*Comitê Diretivo do Dia Mundial do Rim 2011*

*(Georgi Abraham, Paul Berkens, John Feehally,*

*Guillermo Garcia Garcia, Jan Lantik, Dan Larsen,*

*Philip Li, Mark Murphy, Bernardo Rodriguez-Iturbe)*

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment: WHO Global Report. 2005. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases: prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes. WHO Global Report, 2005.
2. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities – Confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 2007 356: 209-211.

3. Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases-where worlds meet. *N Engl J Med* 2010; 363:1196-8.
4. Ritz E, Bakris G, World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease. *Lancet* 2009; 373:1157-8.
5. Atkins RC, Zimmet P, ISN-IFKF World Kidney Day Steering Committee. Diabetic kidney disease: act now or pay later. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:134-6.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
7. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2034-47.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH *et al.*, for the PREVEND study group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-82.
9. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B *et al.* Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circ* 2004; 110:32-35.
10. van Domburg RT, Hoeks SE, Welten GMJM, Chonchol M, Elhendy A, Poldermans D. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Neph* 2008; 19:158-63.
11. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol* 2008; 102:1668-7.
12. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT *et al.*, for the Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD and Cardiovascular Disease in Screened High-Risk Volunteer and General Populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Ds* 2008; 51, S38-S45.
13. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE *et al.*; for the KEEP Investigators. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167:1122-9.
14. McCullough PA, Li S, Jurkovitz CT *et al.*; for the KEEP Investigators. Chronic kidney disease: prevalence of premature cardiovascular disease and relationship to short-term mortality. *Am Heart J* 2008; 156:277-83.
15. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1226-33.
16. Irie F, Iso H, Sairenchi T *et al.* The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69:1264-71.
17. Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ; for the CHARM Investigators. Individuals at Increased renal risk. *J Amer Soc Nephrol* 2009; 20:852-862.
18. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332:1426.
19. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2617-24.
20. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko JS *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in elderly patients with normal serum creatinine levels undergoing percutaneous coronary interventions. *Gerontol* 2010; 56:51-4.
21. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A *et al.*; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010; 303:423-9.
22. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Amer Soc Nephrol* 2009; 20:465-68.

23. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073-81.
24. Abdelhafiz AH, Brown SH, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron Clin Pract* 2010; 116:19-24.
25. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
25. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G *et al.* Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354:359-64.
26. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352:1252-6.
27. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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.
28. The ESCAPE trial group: Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *New Engl J Med* 2009; 361:1639-50.
29. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL *et al.*, for the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110 :2809-16.
30. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C *et al.*; PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmaco-economic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther* 2006; 28:432-44.
31. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH *et al.* Albuminuria: a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic nephropathy. *Circulation* 2004; 110 :921-7.
32. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G *et al.* Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in type II diabetic patients with nephropathy. Post hoc analysis from the Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1540-6.
33. Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S; SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:893-900.
34. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:999-1007.
35. Fried L. Are we ready to screen the general population for microalbuminuria? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:686-688.
36. El Nahas M. the global challenge of chronic kidney disease. (*Nephrology Forum*) *Kidney Int* 2005; 68:2918-29.
37. Barsoum RS. Chronic Kidney disease in the developing world. *New Engl J Med* 2006; 354:997-9.
38. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W; Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:522-35.
39. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli, M. Early recognition and prevention of CKD. *Lancet* 2010; 379:1296-309.
40. Perico N, Bravo RF, De Leon FR, Remuzzi G. Screening for chronic kidney disease in emerging countries: feasibility and hurdles. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1355-8.