

Nefropatia Diabética

Prof. Dra. Maria Teresa Zanella ¹

Introdução

A nefropatia diabética vem adquirindo cada vez mais importância como causa de insuficiência renal no mundo ocidental. Em alguns países cerca de 30% dos pacientes que necessitam tratamento dialítico são portadores desta complicação que afeta uma grande proporção de indivíduos tanto diabéticos dependentes de insulina (diabéticos do tipo I) como não dependentes de insulina (diabéticos tipo II). Em estudo realizado no Estado de São Paulo, a nefropatia diabética situou-se como a terceira mais importante causa determinante de insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. O diabetes esteve presente em 9% dos indivíduos renais crônicos, estando atrás da causa indeterminada (36%), da glomerulonefrite (26%) e da hipertensão arterial (17%). Dos indivíduos que iniciaram diálise no ano de 1991, 11% eram diabéticos e a incidência anual foi calculada em 10.2 casos novos de insuficiência renal crônica por diabetes por milhão de habitantes.

A nefropatia diabética se desenvolve em 35 a 45% dos pacientes com diabetes tipo I (DMI) e acomete uma proporção variável entre 6 e 20% daqueles com diabetes do tipo II (DMII) podendo nestes últimos atingir uma prevalência de 50%, na dependência do grupo étnico considerado. Além de evoluir para insuficiência renal, a nefropatia diabética se associa a alta mortalidade por doença cardiovascular, particularmente nos pacientes com DMII. Até o momento, entretanto, não são totalmente conhecidos os motivos pelos quais apenas uma parte da população diabética desenvolve esta complicação, embora existam evidências da ocorrência de uma predisposição genética.

Fisiopatologia da Nefropatia Diabética

¹ Professor Titular de Endocrinologia
Departamento de Medicina
Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP

Estudos experimentais contribuíram de forma marcante para implicar a hipertensão intraglomerular e a hiperfiltração no processo de lesão renal. Este aumento da taxa de filtração glomerular tem sido interpretado como resultado de um fluxo plasmático renal aumentado em decorrência de uma redução na resistência da arteríola aferente que não se acompanha de uma redução proporcional na resistência da arteríola eferente, com conseqüente elevação no gradiente de pressão hidráulica transcápsular glomerular. Vários fatores tem sido implicados como causa desta dilatação preferencial da arteríola aferente incluindo a hiperglicemia, o fator natriurético atrial, a presença de neuropatia autonômica, o acúmulo de prostaglandinas, o aumento da concentração do peptídeo insulin-like growth factor I (IGFI) e a síntese aumentada de óxido nítrico.

Associado ao distúrbio da filtração glomerular de origem multifatorial, a incapacidade de auto-regulação dos capilares renais torna a vasculatura renal mais vulnerável às flutuações da pressão arterial sistêmica. Uma vez instalada a hipertensão arterial que caracteristicamente acompanha a nefropatia diabética, a transmissão de níveis tensionais elevados aos glomérulos perpetua o processo lesivo, conduzindo à glomerulosclerose, forma nodular ou difusa. Esta lesão estrutural é em geral precedida na sua evolução pela hipertrofia glomerular, expansão mesangial e espessamento da membrana basal glomerular.

Quadro Clínico

Segundo Mogensen podemos reconhecer cinco estágios no desenvolvimento da nefropatia diabética no DMI, condição em que o diagnóstico praticamente coincide com o início do diabetes.

O primeiro estágio compreende o período de descompensação metabólica que ocorre por ocasião do diagnóstico do diabetes. Nesta fase a hiperfiltração se acompanha de hipertrofia glomerular e aumento do volume renal. O controle dos níveis glicêmicos resulta em reversão das alterações estruturais e no estágio seguinte paciente permanece assintomático podendo apresentar ou

não aumento na taxa de filtração glomerular. A persistência da hiperfiltração glomerular, que em geral se associa a um controle precário dos níveis glicêmicos, parecem favorecer ao desenvolvimento da nefropatia diabética. Nesta segunda fase, como demonstrado pelo estudo multicêntrico americano, o Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), o controle rígido dos níveis glicêmicos reduz o risco de desenvolvimento da nefropatia diabética.

Na fase III observa-se a ocorrência de microalbuminúria, definida como o aumento da excreção urinária de albumina que se mantém entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$. Esta alteração quando persistente, caracteriza a nefropatia diabética incipiente. Nesta fase, como também demonstrado pelo DCCT, o controle rígido dos níveis glicêmicos pode prevenir ou pelo menos retardar a evolução da nefropatia diabética para seus estágios mais avançados. Estudos longitudinais confirmam que a pressão arterial não se eleva com o passar do tempo em pacientes normoalbuminúricos mas aumenta naqueles que apresentam microalbuminúria. Na fase microalbuminúrica o aumento dos níveis pressóricos não são em geral acentuados mas, em média, ainda que dentro da faixa da normalidade, a pressão arterial é mais elevada que aquela que se observa quando a excreção urinária de albumina é normal. O aumento da pressão arterial se torna evidente na fase IV também chamada de macroalbuminúrica, quando os valores da excreção urinária de albumina são persistentemente iguais ou maiores que 200 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Embora não se tenha estabelecido se a hipertensão é causa ou consequência da lesão renal, não existem dúvidas de que a elevação da pressão arterial acelera a evolução da nefropatia diabética e que o tratamento antihipertensivo efetivo reduz de forma marcante a velocidade de queda da filtração glomerular. Uma vez iniciado, o processo de lesão renal e elevação dos níveis pressóricos tendem a se perpetuar e estima-se que sem tratamento antihipertensivo a pressão arterial se eleva a uma taxa anual de 5 a 8% e a filtração glomerular se reduz a uma taxa de 10ml/min por ano. Na fase em que a lesão glomerular se manifesta pela macroproteinúria, o tratamento da hipertensão arterial torna-se absolutamente necessário no sentido de reduzir o declínio da função renal. Os efeitos benéficos do tratamento antihipertensivo

são tão evidentes na evolução da doença renal no diabético, que o tratamento agressivo da hipertensão arterial tem indicação precisa nos pacientes diabéticos com nefropatia.

Tratamento da Hipertensão Arterial

No paciente diabético a escolha do tratamento antihipertensivo deve levar em consideração seus efeitos sobre as complicações que estes indivíduos apresentam tais como insuficiência vascular periférica ou coronariana, neuropatia autonômica com hipotensão postural e ou impotência. Como mencionado anteriormente, não existem dúvidas quanto aos efeitos benéficos do tratamento da hipertensão arterial sobre a evolução da nefropatia diabética. Nesta condição em que a hipertensão arterial provoca um declínio progressivo da função glomerular, o tratamento antihipertensivo ideal seria aquele que além de reduzir os níveis da pressão arterial, exercesse um efeito protetor adicional sobre o rim. Nos diabéticos que dependem da insulinoterapia, a escolha da terapia antihipertensiva deve também levar em consideração seus efeitos sobre eventuais episódios de hipoglicemia.

✓ Diuréticos

Os agentes diuréticos são bastante utilizados no tratamento da hipertensão arterial do paciente diabético uma vez que se mostram muito eficientes quando utilizados como monoterapia, sendo também pouco dispendiosos. Os diuréticos tiazídicos administrados a pacientes com nefropatia diabética reduzem a excreção urinária de albumina o que parece depender da redução dos níveis pressóricos. No estudo clássico de Parving et al , como parte de um esquema terapêutico que incluía um betabloqueador e hidralazina, os diuréticos contribuíram para reduzir a velocidade de progressão da nefropatia diabética.

Estudos recentes realizados por diferentes grupos, entretanto, fornecem algumas evidências de que o emprego de diuréticos poderia acelerar a progressão da nefropatia diabética, contribuir para um aumento na taxa de mortalidade ou para menor sobrevida de pacientes diabéticos. As razões do

encontro destes resultados não são claras, havendo a necessidade de outros estudos prospectivos, especialmente desenhados para a confirmação destes resultados antes que possamos aceitá-los como reais.

✓ Betabloqueadores

Estes agentes são também eficientes para reduzir a pressão arterial e pouco dispendiosos. Embora tenha sido demonstrado que o esquema que utiliza um betabloqueador associado a diurético e hidralazina possa trazer benefícios para os pacientes portadores de nefropatia diabética, alguns cuidados devem ser tomados quando nos propomos a utiliza-los em pacientes diabéticos. O emprego destes agentes devem ser evitados na presença de insuficiência cardíaca ou doença vascular periférica. Impotência está freqüentemente associada ao uso de betabloqueadores e como estas drogas causam vasoconstricção periférica, extremidades frias e claudicação podem ocorrer.

Em pacientes que se encontram em uso de insulina, o uso de betabloqueadores podem tornar mais graves os episódios de hipoglicemia. Este efeito decorre do fato destes agentes inibirem os sintomas de hipoglicemia além de impedirem a estimulação da glicogenólise pelas catecolaminas.

✓ Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio são agentes também bastante efetivos para reduzir a pressão arterial de pacientes diabéticos com a vantagem de não provocarem alterações no controle glicêmico ou no perfil lipídico do plasma. Em pacientes com DMI portadores de nefropatia diabética, com o uso da nitrendipina, tivemos a oportunidade de observar uma redução na excreção urinária de proteínas que se correlacionou com a redução dos níveis pressóricos. Outros estudos também demonstram um efeito antiproteinúrico dos antagonistas dos canais de cálcio e sugerem que o principal determinante deste efeito é a queda da pressão arterial sistêmica. Entretanto efeitos desfavoráveis para a evolução da nefropatia diabética tem sido descritos com a nifedipina, uma vez que este agente em particular, por favorecer uma dilatação

preferencial da arteríola aferente em relação a eferente, não seria efetivo no sentido de reduzir a pressão intraglomerular.

✓ Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

Os inibidores da ECA tem sido reconhecidos como os agentes antihipertensivos mais indicados no tratamento de pacientes diabéticos portadores de nefropatia diabética, uma vez que não só se mostram efetivos no controle da pressão arterial mas também são dotados de propriedades antialbuminúricas adicionais que podem estar relacionadas a longo prazo a melhor preservação da função renal.

Estudos de Bjork et al demonstraram claramente que, em relação ao metoprolol, o enalapril é dotado de uma capacidade de reduzir de forma mais efetiva a excreção urinária de albumina e de uma capacidade de preservação da função renal evidentemente maior. Também como demonstrado por Lewis e col o uso de uma associação de antihipertensivos que incluía o captopril em cerca de 200 pacientes com DMI e nefropatia diabética clinicamente manifesta, com proteinúria superior a 0.5g nas 24horas, seguidos por um período de quatro anos, resultou em menor deterioração da função renal quando comparada àquela observada em igual número de pacientes que obtiveram controle dos níveis pressóricos, através da medicação antihipertensiva que não incluía inibidores da enzima conversora.

Estudo europeu ainda mais recente, coordenado por Viberti, envolvendo 92 pacientes com DMI, seguidos por um período de dois anos, mostram evidências de que, mesmo em pacientes normotensos, portadores de microalbuminúria persistente, a terapia com captopril previne o aumento da taxa de excreção de albumina e retarda a progressão da nefropatia diabética, justificando o uso de inibidores da ECA mesmo em pacientes microalbuminúricos normotensos. Nossa experiência, como a de outros, tem demonstrado que o efeito antiproteinúrico dos inibidores da ECA independe exclusivamente do efeito antihipertensivo. Estudos experimentais em ratos sugeriram inicialmente que este efeito antiproteinúrico pudesse depender de

alterações na hemodinâmica intrarrenal. Através da inibição da formação da angiotensina II, os inibidores da ECA acarretariam uma vasodilatação preferencial a nível da arteríola eferente, que teria como consequência uma diminuição da pressão capilar intraglomerular e que resultaria em diminuição da albuminúria. Embora este mecanismo possa estar operante em humanos, nossos resultados em pacientes com DMI não evidenciam esta alteração na hemodinâmica renal naqueles tratados com captopril e, assim como outros estudos, são compatíveis com uma ação dos inibidores da ECA na membrana glomerular, aumentando a seletividade à passagem das macromoléculas.

Hipercalemia pode ocorrer durante o uso de inibidores da ECA em pacientes com algum grau de insuficiência renal, e os pacientes diabéticos, em particular, parecem ser mais predispostos à elevação dos níveis séricos de potássio. O uso de diuréticos em associação com os inibidores da ECA, na maioria das vezes controla a hipercalemia em diabéticos com insuficiência renal.

Referências

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 329: 1456-1462, 1993

Parving HH, Anderson AR, Smidit UM, Anderson AA, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. Lancet 1:1175-1178,1983

Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinúria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA 271:275-279,1994.

Zanella MT, Freire MBS, Milagres R, Ferreira SRG, Bonomo PP, Kohlmann Jr O, Ribeiro AB. Blood pressure disturbances in diabetes mellitus. J Hypert 10 (suppl 7) S59-S70,1992.

Fonte: Med Online - <http://www.medonline.com.br/>