

# dasra.educa

## **RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES**



## Introdução

A doença renal do diabetes (DRD) é uma das complicações microvasculares mais frequentes, **acometendo 20 a 40% dos pacientes com diabetes *mellitus* (DM).** (1,2) É caracterizada por aumento da excreção urinária de albumina (albuminúria) e/ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG), especialmente nos pacientes com maior duração da doença. No entanto, também pode estar presente ao diagnóstico de pacientes com DM2. (3)

**A DRD é a principal causa de doença renal terminal requerendo terapia substitutiva (diálise ou transplante) no Brasil.** (4) A sua presença indica aumento do risco para doenças cardiovasculares e maior mortalidade. (5) Assim, **a prevenção e a detecção precoce desta complicação são fundamentais para minimizar esses desfechos.**

A apresentação clássica da DRD inclui história de longa duração do DM, presença de retinopatia e albuminúria sem hematúria, acompanhada por queda gradual da TFG. No entanto, evoluções diferentes podem ser observadas, e a DRD pode acometer indivíduos sem retinopatia e/ou sem albuminúria aumentada. (6)

## DEFINIÇÕES

Nos últimos anos, a *American Diabetes Association* (ADA) e a *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) adotaram novas terminologias para se referirem às diversas manifestações da doença renal do diabetes. (6,7) A tabela 1 resume essas definições.

**Tabela 1** - Termos utilizados para definir as manifestações da doença renal do diabetes.

Termo	Definição
Doença renal do diabetes	Comprometimento renal por redução da TFG ou aumento EUA em pacientes com DM na ausência de sinais e sintomas que indiquem outras causas de lesão renal
Nefropatia diabética	EUA persistentemente elevada em pacientes com DM
Doença renal não albuminúrica	Redução da TFG sem aumento da excreção urinária de albumina
EUA normal (normoalbuminúria)	EUA < 30 mg/g de creatinina
EUA aumentada (microalbuminúria)	EUA entre 30 e 300 mg/g de creatinina
EUA muito aumentada (macroalbuminúria)	EUA > ou igual a 300 mg/g de creatinina

**Abreviaturas:** DM: diabetes mellitus, TGF: taxa de filtração glomerular, EUA: excreção urinária de albumina.

**Fonte:** SBD, 2019 (3), ADA, 2020 (6), KDIGO, 2013 (7)

Recentemente, a albuminúria passou a ser classificada apenas como EUA normal ou EUA aumentada, esta última em substituição aos termos “microalbuminúria” e “macroalbuminúria”. No entanto, esses termos ainda são amplamente utilizados. A KDIGO confirma a modificação da nomenclatura, mas divide a EUA em três tipos: normal, aumentada e muito aumentada. (6,7)

## SRENNING DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

**O rastreamento da DRD deve ser iniciado ao diagnóstico nos pacientes com DM2 e após 5 anos do início da doença nos casos de DM1.** Pacientes com DM1 que se encontrem na puberdade ou com glicemias persistentemente elevadas também devem ser rastreados, mesmo com < 5 anos de

diabetes. O rastreamento deve ser realizado anualmente e consiste na medida da EUA/albuminúria e na estimativa da TFG. (3,6)

## AVALIANDO A EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA

A determinação do índice ou relação albumina-creatinina (RAC) em amostra de urina aleatória é o teste mais recomendado para o rastreamento da nefropatia diabética, pois apresenta maior praticidade e acurácia que mensuração da albuminúria em amostra de urina de 24 horas. No entanto, a medida da albuminúria em 24 horas continua como

método válido para esse propósito.(6)

A medida isolada da concentração de albumina na urina, sem a mensuração concomitante da creatinina urinária, também pode ser utilizada. Uma recente metanálise demonstrou que este teste tem acurácia comparável a da RAC. (8) Essa estratégia tem menor custo, porém maior susceptibilidade a falsos-positivos e falsos-negativos, especialmente em pacientes com albuminúria marcadamente elevada e redução da TFG. Nessas situações, a RAC apresenta maior acurácia. (6,9) Os valores de referência para esses marcadores se encontram na tabela 2.

**Tabela 2** - Valores de referência para a excreção urinária de albumina.

Termo	Valores
Relação albumina-creatinina em amostra de urina aleatória	< 30 mg/g
Concentração de albumina em amostra de urina aleatória	< 30 mg/24horas
Albuminúria em amostra de urina de 24 horas	< 14 mg/L

Fonte: SBD, 2019 (3)

Para o diagnóstico da nefropatia diabética, resultados alterados devem ser confirmados em duas de três amostras colhidas com um intervalo de 3 a 6 meses, devido à elevada variabilidade biológica da albuminúria (acima de 20%). (6) Os fatores que podem interferir na sua dosagem são apresentados no quadro 1.

**Quadro 1** - Condições que podem interferir na medida da excreção urinária de albumina independentemente da presença de dano renal.

**EXERCÍCIO FÍSICO NAS ÚLTIMAS 24 HORAS**

**FEBRE**

**INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

**HIPERGLICEMIA GRAVE**

**HIPERTENSÃO NÃO CONTROLADA**

**MENSTRUÇÃO**

**Nota:** ADA, 2020 (6).

Quando a medida da EUA não estiver disponível, pode-se avaliar a proteinúria. Neste caso, medidas de proteinúria em amostra isolada  $\geq 430$  mg/L ou em urina de 24 horas  $> 500$  mg correspondem a valores muito aumentados de EUA. A presença de proteína no *dipstick* de urina (exame qualitativo) também sugere EUA aumentada, pois sua ocorrência indica valor de proteína na urina  $> 500$  mg/24 horas. (3)

## **AVALIANDO A TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR**

Para a avaliação da função renal, recomenda-se estimar a TFG através de fórmulas que utilizem a dosagem de creatinina sérica. Valores de TFG estimada persistentemente  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> são considerados anormais. Através da TFG e da EUA se realiza o estadiamento da doença renal crônica (tabela 3).

**Tabela 3** - Estadiamento da doença renal crônica de acordo com a TFG e a EUA.

<b>Estágios</b>	<b>Descrição</b>	<b>TFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
1	TFG normal ou elevada com EUA aumentada	$> \text{ou} = 90$
2	TFG levemente reduzida com EUA aumentada	60 a 89
3A	Moderada redução da TFG	45 a 59
3B	Redução importante da TFG	30 a 44
4	Redução grave da TFG	15 a 29
5	Insuficiência renal	$< 15$

**Nota:** Em qualquer estágio, a presença de albuminúria é associada com risco de doença cardiovascular, progressão da doença renal e mortalidade. (6)

**Abreviaturas:** TFG: taxa de filtração glomerular, EUA: excreção urinária de albumina.

**Fonte:** Adaptada de Levey et al., 2011 (10)

Para o cálculo da TFG podem ser utilizadas a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (11) ou a *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). (12) Ambas são extensamente validadas, ajustadas para idade, gênero e etnia e podem ser acessadas on-line em [nkdep.nih.gov](http://nkdep.nih.gov). A CKD-EPI, desenvolvida mais recentemente, em 2009, apresenta maior acurácia, e, atualmente, é a fórmula preferida para o cálculo da TFG. (6,11) Apesar de amplamente utilizada, a equação de *Cockcroft-Gault* tem menor acurácia. (13)

Além da dosagem de creatinina e do cálculo da TFG, a cistatina C sérica, um marcador endógeno da filtração glomerular, tem demonstrado ser um bom preditor de doença renal e mortalidade em pacientes com DM. (14) Recomenda-se que a cistatina C seja solicitada quando a TFG estimada pela equação CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mL/min, especialmente se não houver outras evidências de doença renal. (7) Atualmente, estão disponíveis calculadores *on-line* que utilizam a cistatina C sérica isoladamente ou em combinação com a creatinina para a estimativa da TFG

([https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator](https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator)).

Por fim, vale lembrar, que nem toda doença renal no paciente com DM se deve à DRD. Pacientes com manifestações atípicas merecem investigação adicional em busca de outros diagnósticos etiológicos (3), são eles:

- início da proteinúria em pacientes nos quais o DM tem duração inferior a 5 anos, em especial no DM1;
- início abrupto e rapidamente progressivo da proteinúria, não compatível com o curso clínico da DRD;
- alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos;
- manifestações clínicas de outra doença sistêmica e ausência de retinopatia e de neuropatia em pacientes com DM1;
- diminuição rápida e acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRAs).

## MENSAGENS FINAIS

Para o rastreamento e seguimento de pacientes com DM, a ADA (6) recomenda:

- Avaliar a EUA e a TFG em pacientes com DM1 com duração acima de 5 anos e em todos os pacientes com DM2 pelo menos uma vez por ano;
- Monitorar a EUA e a TFG em pacientes com RAC > 30mg/g de creatinina e/ou TFG estimada < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> duas vezes por ano para guiar o tratamento.

## LEITURA SUGERIDA:

Sociedade Brasileira de Diabetes. Avaliação, prevenção e tratamento da doença renal do diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Ed. Clannard, 2019.

## REFERÊNCIAS:

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al Clinical manifestations of kidney disease among US Adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016;316:602–610CrossRefPubMedGoogle Scholar
3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Avaliação, prevenção e tratamento da doença renal do diabetes mellitus. In: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Ed. Clannard, 2019.
4. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 2009;19 (Suppl.1):S17-9.
5. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673
6. American Diabetes Association. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020 In: Standards of Medical Care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1), S135-151.
7. National Kidney Foundation KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150CrossRefGoogle Scholar
8. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, Huang JW, Hung KY, Wu KD et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1108-15.
9. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Shahinfar S et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1355-60.
10. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
12. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2749-57.
13. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366–2376
14. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2 Suppl 2):S39-62.

## Marcas parceiras:



Responsável Técnico: Dr. Gustavo Aguiar Campana - CREMESP 112181 | CREMERJ 52.0108745-2

