



SONESP
Sociedade de Nefrologia
do Estado de São Paulo



São Paulo, 04 maio de 2023.

À CONITEC

Referente à Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 11/2023 PCDT - Estratégias para atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica

Órgão: Ministério da Saúde

Setor: MS - Coordenação de Incorporação de Tecnologias

Abertura: 19/04/2023

Encerramento: 08/05/2023

Prezados Senhores,

A SONESP – Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo manifesta-se amplamente favorável ao PCDT, que traz avanços na questão do manejo das pessoas com doença renal crônica (DRC), mas com sugestões de mudanças, que estão grafadas em vermelho para facilitar a identificação.

DIAGNÓSTICO

Na maior parte do tempo, a DRC é assintomática. No geral, os pacientes com DRC apresentam sinais e sintomas mais evidentes nos estágios mais avançados da doença (IV e V). Entre os sintomas destacam-se nictúria, hipertensão arterial, anemia, fraqueza, fadiga, emagrecimento, prurido, síndrome das pernas inquietas, dor crônica, sintomas gastrintestinais (inapetência, náusea, vômito, constipação), edema, dispneia e alterações urinárias (urina escura, na presença de hematúria; ou muito clara pela

diminuição da densidade urinária; podendo ser espumosa, na presença de proteinúria). Nas fases mais avançadas há oligúria ou anúria na maioria dos pacientes.

Já as alterações laboratoriais podem estar presentes nos estágios intermediários da DRC: anemia, distúrbios do cálcio, fósforo e paratormônio, também chamado de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO), e acidose metabólica, o principal distúrbio acidobásico na DRC. O diagnóstico da doença ocorre pela identificação da perda da função renal, independente da causa, durante um período superior a três meses, com implicações para a saúde.¹ Essa identificação é feita por meio da avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG < 60 mL/min/1,73 m²), calculada por meio de fórmulas, que serão abordadas a seguir. Nos casos de pacientes com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m², o diagnóstico de DRC é realizado pela identificação de pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou de alteração no exame de imagem, preferencialmente ultrassonografia dos rins e vias urinárias.

1 - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003.

4.1. Classificação da doença renal crônica

Quadro 2 - Classificação da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular nesse tópico.

Nossa opinião é que, por uma questão de clareza do quadro 2, é necessário dividir o estágio 3 em 3a e 3b com os respectivos valores de TFG estimada.

- DRC estágio 3a: TFG-e de 45 a 59 mL/min./1,73m²

- DRC estágio 3b: TFG de 30 a 44 mL/min./1,73m²

7.1. Tratamento não farmacológico

O tratamento não medicamentoso consiste nas mudanças do estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo; a prática de exercícios físicos, no cumulativo de 150 minutos/semana e de acordo com as condições cardiovasculares, cognitivas e de tolerabilidade física individuais (2C); a redução de peso para um índice de massa

corporal normal; e as orientações nutricionais, como restrição de sal, exceto nas nefropatias perdedoras de sal; de fósforo, na presença de hiperfosfatemia; e de proteínas na dieta.

Diante do exposto, embora a recomendação vigente do MS seja a restrição proteica de 0,8 g/kg/dia para pacientes com DRC estágios 3 a 5, este PCDT, com base nas orientações das diretrizes nacional e internacional mais recentes, recomenda que a restrição proteica seja de 0,6 a 0,8 g/kg para os pacientes com DRC estágios 3 a 5 e não associada ao uso de cetoanálogos.

Em 2020, as diretrizes do *Kidney Disease Quality Outcomes Initiative (KDOQI)* sobre nutrição em pacientes com DRC recomendaram: para “Restrição de proteínas, pacientes com DRC sem diálise e sem diabetes. Em adultos com DRC (estágios) 3–5 que são metabolicamente estáveis, recomendamos, sob supervisão rigorosa, restrição de proteína com ou sem cetoanálogos, para reduzir o risco de doença renal terminal (ESKD)/morte (1A) e melhorar a qualidade da vida (2C)”.²

2. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J-J, Chan W, Fouque D, Friedman AN, Ghaddar S, Goldstein-Fuchs DJ, Kaysen GA, Kopple JD, Teta D, Yee-Moon Wang A, Cuppari L: KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 update [published correction appears in *Am J Kidney Dis* 77: 308, 2021 10.1053/j.ajkd.2020.11.004]. *Am J Kidney Dis* 76: S1–S107, 2020. 10.1053/j.ajkd.2020.05.006

No entanto, em 2020, uma revisão da Cochrane³ incluiu 17 ensaios clínicos, com quase 3000 participantes, nos quais adultos com DRC não diabética (estágios 3 a 5) e que não estavam em diálise foram randomizados para receber uma ingestão proteica muito baixa (0,3 a 0,4 g/kg/dia) em comparação com baixa ingestão de proteínas (0,5 a 0,6 g/kg/dia) ou baixa ingestão de proteínas em comparação com uma ingestão normal de proteínas ($\geq 0,8$ g/kg/dia) por 12 meses ou mais.

Esta revisão demonstrou que dietas muito baixas em proteínas provavelmente reduzem o número de pessoas com DRC 4 ou 5 que progridem para diálise. Dieta com

baixo teor de proteína (0,5 a 0,6 g/kg/dia) pode fazer pouca diferença para o número de pessoas que progridem para DRC dialítica. Dietas de baixa ou muito baixa ingesta proteica (0,3 a 0,4 g/kg/dia) provavelmente não influenciam no desfecho de morte. No entanto, existem dados limitados sobre efeitos adversos, como diferenças de peso e perda de energia proteica. Não há dados, que são de extrema relevância, se a qualidade de vida é impactada por dificuldades em aderir à restrição de proteínas. Os autores concluíram que estudos avaliando os efeitos adversos e o impacto na qualidade de vida da restrição de proteína na dieta são necessários antes que essas abordagens dietéticas possam ser recomendadas para uso generalizado, com o que concordamos.

3- Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 29;10(10):CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub5.

Recente artigo publicado no *Kidney* 360, de autoria de Obeide W et al⁴, analisou todas as evidências científicas disponíveis sobre a dieta hipoproteica em DRC e trouxe como reflexão:

“Boa comida e variedade dietética são algumas das grandes alegrias da vida.

Os dados que suportam uma dieta baixa em proteínas foram amplamente coletados antes da adoção generalizada do bloqueio do sistema renina-angiotensina e inteiramente antes da adição de inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2) no tratamento da DRC.

Acreditamos que, devido ao comprometimento exigido dos pacientes em seu autocuidado, as restrições alimentares só devem ser preconizadas quando houver evidências claras, conclusivas, coerentes e consistentes. Como descrevemos, isso não é verdade em nenhum aspecto.

A diretriz atual do KDOQI, com um grau de evidência de 1A, exagera a evidência e aconselhamos os profissionais a implementarem mudanças na dieta apenas após a tomada de decisão compartilhada e uma revisão crítica das evidências”.

4- Obeid W, Hiremath S, Topf JM. Protein Restriction for CKD: Time to Move On. *Kidney360*. 2022 Jun 22;3(9):1611-1615. doi: 10.34067/KID.0001002022.

Assim, a SONESP acredita que a recomendação deva ser mais flexível, com dieta individualizada, de acordo com avaliação nutricional e de hábitos culturais alimentares, considerando ainda, a idade e a expectativa de vida, presença de fragilidade e grau de desnutrição. No nosso entender, essa recomendação não pode ser generalizada para todos os renais crônicos como está redigida. Na ausência de nutricionista, uma dieta < 0,8 g/kg/dia, associada ou não a cetoadálogos, como é a recomendação atual do KDIGO, nos parece mais adequada e ainda com as ressalvas acima mencionadas (2C).

Os cetoadálogos, embora não incorporados na rede pública, podem ser opção aos pacientes que puderem adquirir e uma estratégia de retardar a entrada em diálise. Caberá ao médico nefrologista, em comum acordo com a nutricionista, verificar a possibilidade de prescrição deste suplemento.

A importância de reduzir a ingestão diária de sódio na dieta também deveria estar contida no PCDT, pois amplifica o efeito nefroprotetor dos medicamentos que inibem o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Uma metanálise (11 ensaios clínicos randomizados) mostra que uma dieta pobre em sódio *per se* reduz a albuminúria em 32%. A diminuição da albuminúria torna-se ainda mais significativa se for acompanhada por um dos medicamentos que inibem o SRAA (-41% vs. -17%, respectivamente), sugerindo um efeito sinérgico entre uma dieta pobre em sódio e terapêutica com IECA ou BRA.

Assim, recomendamos que todos os pacientes em uso de inibidores do SRAA para redução da albuminúria, independente dos níveis pressóricos, devem ser encorajados a seguir uma dieta com ingestão reduzida de sódio (2 g/dia ou 5,0 g/dia de sal).

5- D'Elia L, Rossi G, Schianodi Cola M *et al.* Meta-analysis of the effect of dietary sodium restriction with or without concomitant renin angiotensin aldosterone antagonist-inhibiting treatment of albuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:1542–1552.

Finalmente, achamos importante colocar no tratamento não farmacológico um alerta para atualização da carteira vacinal das pessoas com DRC, conforme o Plano Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde, que não retarda a progressão da DRC, mas faz parte do cuidado integral desse paciente.

7.2. Tratamento farmacológico

O tratamento medicamentoso para prevenção da progressão da DRC contempla a terapia padrão com o uso de medicamentos IECA ou BRA, espironolactona e a terapia com dapagliflozina.

Pacientes com DRC devem ser orientados a evitar o uso de substâncias com potencial nefrotóxico, tais como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), contraste radiológico, antibióticos de excreção renal como os aminoglicosídeos, antipsicóticos atípicos e preparações intestinais à base de fosfato e alumínio. Ainda, as doses dos medicamentos utilizados devem ser frequentemente ajustadas.

A SONESP sentiu a ausência da indicação dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM) na DRC, ainda que não tenhamos ainda, mas brevemente teremos, aqueles seletivos. Prevemos que nova revisão do PCDT será necessária com o lançamento do Finerenone no segundo semestre de 2023, mostrando a natureza viva deste tipo de documento, que deve espelhar sempre a melhor prática clínica aos pacientes do SUS, com equidade. Mas, para esse PCDT, acreditamos que possa trazer a indicação da espironolactona para nefroproteção, ainda que exista alguma controvérsia na literatura, em função de alguns casos hipercalemia e/ou piora da função renal, à semelhança do foi descrito para os bloqueadores do SRAA nas taxas de filtração glomerular mais baixas.

Assim, sugerimos recomendar o uso de espironolactona, na dose de 25 a 50 mg ao dia, em uma tomada diária, para pacientes com até 30 mL/min/1,73 m², particularmente naqueles proteinúricos, com hipertrofia ventricular esquerda ou

insuficiência cardíaca, com observação da TFG e dos níveis de potássio em duas a quatro semanas de seu início ou do aumento de doses.

Seguem abaixo alguns estudos e revisões que corroboram nossa sugestão.

- 6- Lu R, Zhang Y, Zhu X, Fan Z, Zhu S, Cui M, Zhang Y, Tang F. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular mass in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016 Sep;48(9):1499-509. doi: 10.1007/s11255-016-1319-7. Epub 2016 May 18.
- 7- Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou ME, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2018;24(46):5528-5536. doi: 10.2174/1381612825666190306162658.
- 8- Yang CT, Kor CT, Hsieh YP. Long-Term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia-Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2018 Nov 21;7(11):459. doi: 10.3390/jcm7110459.
- 9- Blankenburg M, Fett AK, Eisenring S, Haas G, Gay A. Patient characteristics and initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease in routine clinical practice in the US: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2019 May 16;20(1):171. doi: 10.1186/s12882-019-1348-4. PMID: 31096928; PMCID: PMC6524210.
- 10- Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, Papadopoulou D, Ruilope L, Bakris G, Sarafidis P. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019 Dec;37(12):2307-2324. doi: 10.1097/HJH.0000000000002187.
- 11- Kawanami D, Takashi Y, Muta Y, Oda N, Nagata D, Takahashi H, Tanabe M. Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Diabetic Kidney Disease. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 28; 12:754239. doi: 10.3389/fphar.2021.754239.
- 12- Ferreira JP, Pitt B, McMurray JJV, Pocock SJ, Solomon SD, Pfeffer MA, Zannad F, Rossignol P. Steroidal MRA Across the Spectrum of Renal Function: A Pooled Analysis of RCTs. *JACC Heart Fail*. 2022 Nov;10(11):842-850. doi: 10.1016/j.jchf.2022.06.010. Epub 2022 Sep 7.

- 13- Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, Asahina Y, Kajimoto S, Doi Y, Kaimori JY, Isaka Y. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients With Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2022 Mar;79(3):679-689. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18360. Epub 2022 Jan 14.
- 14- Lerma E, White WB, Bakris G. Effectiveness of nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with diabetic kidney disease. *Postgrad Med*. 2023 Apr;135(3):224-233. doi: 10.1080/00325481.2022.2060598. Epub 2022 Apr 20.
- 15- Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, Sarafidis P, Schmieder RE, Joseph A, Rethemeier N, Nowack C, Bakris GL; FIDELIO-DKD Investigators. Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*. 2022 Dec;79(12):2685-2695. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19744. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36252131.

7.2.4. Critérios de interrupção

Os pacientes com diagnóstico de DRC devem continuamente adotar medidas para atenuar a progressão da doença. O tratamento pode ser interrompido em casos de sucesso do transplante renal ou início de TRS, ou nos casos de eventos adversos aos medicamentos, a menos que exista a necessidade de continuidade por outros motivos como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca. Os pacientes em uso de IECA ou BRA devem ter o tratamento ajustado para menores doses ou interrompido quando apresentarem hipercalemia refratária às medidas para o controle de potássio ou injúria renal aguda. A interrupção ou a modificação do tratamento deve ser avaliada individualmente para cada paciente.

8 MONITORAMENTO

A SONESP recomenda o estudo da inclusão de tecnologias como matriciamento, teleconsulta ou teleassessoramento com nefrologista para taxas de filtração glomerular nos estágios 3a e 3b.

Os objetivos da utilização dessas tecnologias seriam: melhorar a resolutividade e o atingimento de metas na APS, qualificar o acesso à atenção especializada e o processo

de regulação e reduzir o tempo de espera na rede de serviços ambulatoriais especializados, para atendimento tempestivo. A avaliação do caso deve ser realizada por médico especialista em nefrologia que orientará o médico clínico da APS.

Pesquisa em 14 unidades de ESF que analisou 1.534 prontuários dos usuários acompanhados nos grupos de hipertensão arterial e diabetes *mellitus*, foram observadas falhas no registro de exames laboratoriais básicos sendo que, em quatro anos de seguimento, não existia registro de glicemia de jejum em 18% (276) dos prontuários, em 163 (44%) prontuários dos diabéticos não havia registro de hemoglobina glicada, e em relação ao rastreamento da DRC nesta população, verificou-se ausência de registro de creatinina sérica em 398 (26%) prontuários analisados e em 261 (17%) dos mesmos havia apenas um registro.

Trazemos essa pesquisa apenas para demonstrar que a implementação na prática do PCDT inclui educação permanente aos profissionais de saúde da atenção primária em saúde renal, obrigatoriamente. A instalação de um banco de dados digital, a obrigatoriedade de que todos os laboratórios expressem o resultado de creatinina acompanhados da TFG-e e o matriciamento em saúde renal podem ser caminhos educativos que auxiliem a qualificar o PCDT e ele se transforme em realidade. Assim, a SONEP sugere a inclusão dessa orientação:

Para a viabilização prática do PCDT sugere-se que as unidades de atenção primária à saúde implementem educação permanente aos profissionais que compõem a equipe multiprofissional da saúde que assistem pacientes de risco, como hipertensos, diabéticos, obesos, com história familiar da doença renal e idosos para que os exames laboratoriais de rastreamento e as metas de acompanhamento sejam alcançadas visando o retardo na progressão da DRC.

Mesmo após a entrada em diálise, o paciente deveria ser acompanhado também pela APS garantindo a articulação entre a rede de assistência nos diferentes níveis.

16- De Paula E, Costa MB, Colugnati FAB, Bastos RMR, Vanelli CP, et al. Potencialidades da atenção primária à saúde no cuidado à doença renal crônica. Rev Lat-Am Enfermagem 2016; 24. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.1234.2801>.

DRC estágio 5-ND (não dialítico) – TFG abaixo de 15 mL/min/1,73m²

Dosagens de creatinina, ureia, cálcio, fósforo, hematócrito e hemoglobina, potássio e bicarbonato devem ser realizados mensalmente, enquanto as dosagens de proteínas totais e frações, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), fosfatase alcalina, PTH, colesterol total e HDL, triglicérides, ácido úrico devem ser trimestrais. Para renais crônicos diabéticos a hemoglobina glicada deve monitorada trimestralmente.

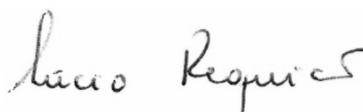
Os pacientes com TFG < 15 ml/min. devem ter exames de ECG, radiografia de tórax ou preferencialmente ecocardiograma e ultrassonografia renal e de vias urinárias anuais.

Para finalizar, a SONESP gostaria de parabenizar a atualização do PCDT, que traz, como já ressaltado, grande avanço com a incorporação de uma glifozina e, esperamos que em futuro próximo, tenhamos a incorporação de um antagonista dos receptores mineralocorticoides mais seletivo que a espironolactona, adicionando mais um armamento para que possamos retardar a progressão da DRC na população brasileira de alto risco para morbidade e mortalidade cardiovascular e renal.

Cordialmente e à disposição para demais esclarecimentos adicionais que se façam necessários.



Profa. Dra. Cibele Isaac Saad Rodrigues
Diretora Científica da Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo



Prof. Dr. Lúcio Requião Moura
Presidente da Sociedade de Nefrologia do Estado de São Paulo