

Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática

Smoking as risk factor for chronic kidney disease: systematic review

AutoresUbiracé Fernando Elihimas Júnior¹Helen Conceição dos Santos Elihimas²Victor Macedo Lemos¹Mariana de Albuquerque Leão¹Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá²Eduardo Eriko Tenório de França¹Andrea Lemos¹Lucila Maria Valente^{1,3}Brivaldo Markman Filho^{1,4}¹ Universidade Federal de Pernambuco.² Universidade de Pernambuco.³ Universidade Federal de São Paulo.⁴ Universidade de São Paulo.

Data de submissão: 09/04/2014.

Data de aprovação: 18/07/2014.

Correspondência para:

Ubiracé Fernando Elihimas Júnior.
Universidade Federal de Pernambuco/UFPE - Recife/PE - Brasil Ambulatório de Tratamento Conservador da Doença Renal Crônica/Hospital das Clínicas Universidade Federal de Pernambuco.
Rua Professor Mário Castro, nº 192, apto. 1201. Recife, PE, Brasil.
CEP: 51031-260.
E-mail: biraelihimas@yahoo.com.br
Tel: (81) 9987-2676/(81) 3341-1836.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140074

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) e o tabagismo são problemas de saúde pública. **Objetivo:** Analisar o tabagismo como fator de risco para a progressão da DRC. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática nas bases Medline, LILACS, SciELO, Google Acadêmico, Trials.gov e Embase com artigos publicados até fevereiro de 2013. Incluíram-se estudos: tipo coorte, ensaios clínicos e caso-controle. Realizados em seres humanos com idade ≥ 18 anos tendo tabagismo como fator de risco para progressão da DRC. Excluíram-se estudos que não referiam tabagismo e DRC no título ou tinham proposta de combate ao fumo. **Resultados:** Das 94 citações, 12 artigos foram selecionados. Destes, seis eram multicêntricos realizados em países desenvolvidos e quatro foram aleatorizados. Predominou o sexo masculino 51%-76%. Houve progressão associada ao tabagismo em 11 estudos. Identificou-se que o consumo ≥ 15 maços/ano aumenta o risco de progressão da DRC. **Conclusão:** Tabagismo é fator de risco para progressão da DRC.

Palavras-chave: falência renal crônica; fatores de risco; insuficiência renal; progressão da doença; revisão; tabagismo.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) and smoking are public health problems. **Objective:** To assess smoking as a risk factor for progression of CKD. **Methods:** We conducted a systematic review in Medline, LILACS, SciELO, Google Scholar, Embase and Trials.gov with articles published until February/2013. Were included: cohort, clinical trials and case-control. Performed in humans, aged ≥ 18 years with smoking as a risk factor for progression of CKD. We excluded studies that reported no smoking and CKD in the title or had proposed to reduce smoking. **Results:** Among 94 citations, 12 articles were selected. Of these, six were multicenter conducted in developed countries, four were randomized. Males predominated 51-76%. There was associated with smoking progression in 11 studies. It was found that the consumption ≥ 15 packs/year increases the risk of progression of CKD. **Conclusion:** Smoking is a risk factor for progression of CKD.

Keywords: disease progression; kidney failure, chronic; renal insufficiency; review; risk factors; smoking.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) e o tabagismo são problemas de saúde pública.^{1,2} Os transtornos provocados no sistema de saúde, relacionados à DRC, decorrem do aumento de sua incidência e alto custo do tratamento.³ A despeito do aperfeiçoamento dos recursos destinados à terapêutica da DRC, o manejo clínico desses pacientes apresenta índices elevados de morbidade e mortalidade.⁴

A inalação da fumaça do tabaco produz mais de 4000 partículas e gases, alguns destes com nefrotoxicidade.⁵ Dentre as partículas, estão metais pesados que apresentam toxicidade tubular como cádmio e chumbo, que podem atingir concentrações séricas acima de 40% em fumantes.⁶ A ação da nicotina, em receptores específicos colinérgicos, provoca modificações hemodinâmicas, tais como: aumento da

pressão arterial, frequência cardíaca e resistência vascular periférica.⁷

Pacientes com DRC estão sujeitos aos efeitos deletérios da inflamação, estresse oxidativo e toxinas urêmicas, que se refletem em uma taxa de mortalidade cardiovascular 20 a 30 vezes maior que a da população geral.⁸ Em adição a essa estatística, o hábito de fumar aumenta a incidência de insuficiência cardíaca, vasculopatia periférica e morte nesses pacientes.⁹

Mesmo diante dessas evidências, são raros os estudos desenhados com o objetivo de avaliar o tabagismo como fator de risco para DRC. Há na literatura duas revisões sistemáticas publicadas. A primeira, realizada por Jones-Burton *et al.*,¹⁰ (2007) revisou a incidência de DRC em fumantes. Uma segunda revisão sistemática foi publicada por Noborisaka¹¹ (2013), que avaliou o desenvolvimento de DRC em populações saudáveis e fumantes. No Brasil, em 2002, esse tema foi abordado em uma revisão narrativa realizada por Oliveira *et al.*,¹² que sintetizaram o conhecimento da época sobre o tabagismo como fator de risco para doença renal. A presente revisão sistemática¹³ tem por objetivo analisar o tabagismo como fator de risco para progressão da DRC.

MÉTODO

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Entre novembro de 2011 e fevereiro de 2013, realizou-se a revisão sistemática da literatura a partir da busca nas bases de dados *Medical Literature Analyses and Retrieval Online* (Medline), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), EMBASE e Trials.gov. Para cada portal de pesquisa, foi elaborada uma estratégia específica de cruzamento dos descritores ou das palavras-chave para recuperação de assuntos da literatura científica.

Na Medline, via portal de busca Pubmed, foi realizada estratégia de busca utilizando a sintaxe: (“*kidney failure, chronic*”[Majr]) AND/OR (“*renal insufficiency, chronic*”[Majr]) AND “*smoking*”[Majr]. Na LILACS e na SciELO, foram utilizadas os descritores: “tabagismo” AND “doença renal crônica” AND “insuficiência renal crônica”. No Embase, via portal Saúde Baseada em Evidências, utilizou-se a sintaxe: ‘*smoking*’/exp/mj

AND ‘*chronickidneydisease*’/exp/mj. Na Trials.gov, a sintaxe foi categoria *chronic kidney failure* - > refinar resultados - > *smoking*. No Google Acadêmico, a sintaxe assim esteve constituída: “*allintitle kidney chronic smoking insufficiency OR failure OR disease*”.

Localizados os artigos, aplicaram-se os critérios de elegibilidade, seleção e exclusão. Foram considerados elegíveis artigos originais que tinham tabagismo como fator de risco para doença renal crônica, sem restrição linguística ou período. Utilizou-se a estratégia de pesquisa *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design* (PICOS).¹⁰ Foram selecionados os estudos: (1) tipo coorte prospectiva/retrospectiva, ensaio clínico aleatório ou não e caso-controle; (2) o tabagismo como fator de risco para progressão para DRC; (3) em seres humanos com idade igual ou maior que 18 anos; (4) sujeitos da pesquisa com DRC em tratamento conservador e fumantes ou sem DRC, mas que evoluíram para DRC em decorrência do tabagismo e (5) comparação dos resultados entre fumantes e não fumantes com DRC. Foram excluídos os estudos que não referiam tabagismo e DRC no título do artigo ou expressavam proposta de intervenção no combate ao fumo.

ANÁLISE DE DADOS

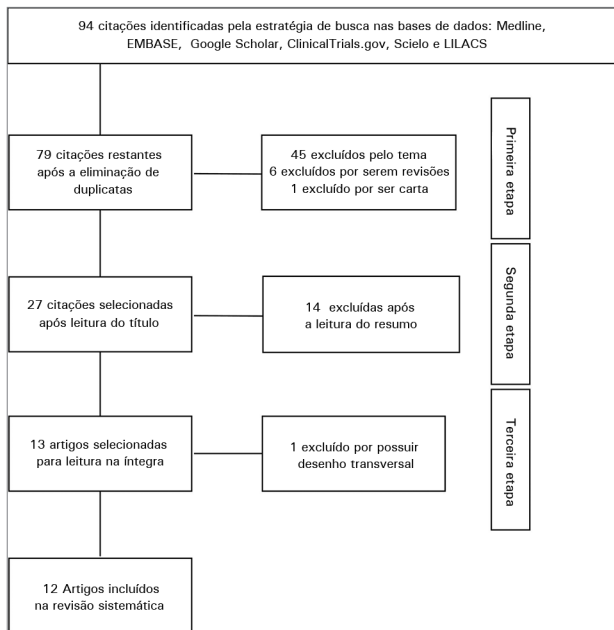
A seleção dos artigos foi realizada em três etapas. Na primeira, dois pesquisadores independentes, V.M.L. e M.A.L., procederam à leitura dos títulos dos estudos encontrados, sem conhecerem os autores e o periódico onde foram publicados. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, por um terceiro investigador, U.F.E.J.

Após exclusão daqueles que não se enquadravam aos critérios de inclusão, teve início a segunda etapa, na qual foi realizada a leitura dos resumos dos estudos selecionados na primeira etapa e, da mesma forma, foram excluídos aqueles que não se adequavam a qualquer dos critérios de inclusão. Na terceira etapa, todos os estudos não excluídos nas duas primeiras etapas foram lidos na íntegra para seleção dos que seriam incluídos nesta revisão (Figura 1).

RESULTADOS

De um total de 94 citações, 12 foram consideradas potencialmente relevantes e recuperadas como texto completo para realização da revisão. Na base de dados Medline, via Pubmed, foram encontrados 37

Figura 1. Fluxograma representativo das etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática. Fonte: Concepção dos autores.



citações, das quais: 27 foram excluídas pela leitura do título ou por duplicidade, três citações foram excluídas após a leitura do resumo, resultando em sete artigos submetidos à leitura integral. Na base LILACS, as duas citações foram excluídas pela leitura do título. Na base SciELO, as seis citações localizadas foram excluídas pelo título. Na base Embase, houve exclusão das 13 citações por título ou duplicidade. No Google Acadêmico, dentre 33 citações, 17 foram excluídas por título ou duplicidade, 10 eliminadas após leitura dos resumos, uma excluída após leitura na íntegra e, quatro incluídas na revisão. Do Trials.gov, foram excluídas as três citações pelo título.

No Quadro 1, estão expressos os dados e os resultados dos 12 estudos incluídos, no qual se observa que o tabagismo, como fator de risco para progressão da DRC, começou a ser estudado a partir de 1998. A maioria dos estudos utilizou modelos observacionais tipo caso-controle ou coorte para investigação do risco relativo (RR) ou da razão de chances (OR - *Odds Ratio*).¹⁴⁻¹⁸ Predominaram estudos multicêntricos, realizados em países desenvolvidos.^{14,15,18-21} Não foram localizados artigos latino-americanos. Quanto ao controle de aleatorização, em quatro estudos os autores adotaram esse método.^{14,17,18,22}

Em todos os estudos houve predomínio do sexo masculino, com uma variação entre 51%-77%. Em seis estudos,²⁰⁻²⁵ identificou-se aumento da velocidade de progressão da DRC entre indivíduos fumantes.

Um artigo diferiu dos demais, pois identificou um aumento transitório da taxa de filtração glomerular (TFG) em 0,32 ml/min/1,73 m²/ano para mulheres fumantes em relação às mulheres não fumantes. Entretanto, esse efeito desaparece após sete anos do início do tabagismo. Essa modificação na TFG não teve significância estatística nos homens.²⁶ Em cinco estudos,^{15-18,27} houve relação dose-efeito, ou seja, foi demonstrado maior risco de progressão da DRC quanto maior fosse a carga tabágica, principalmente quando a intensidade do consumo excedia 15 maços/ano.

DISCUSSÃO

A RELAÇÃO ENTRE TABAGISMO E DRC

A percepção de que o hábito de fumar pode provocar lesão renal é recente na história da Nefrologia e, por isso, se faz pertinente uma contextualização. A primeira associação causal entre tabagismo e DRC foi abordada por Orth *et al.*¹⁶ em 1998, com a publicação de um estudo multicêntrico que envolveu nove centros de pesquisa. Nesta pesquisa, foi avaliada a evolução dos pacientes com glomerulonefrite primária por IgA (modelo inflamatório da DRC) e pacientes com doença renal policística autossômica dominante (modelo genético não inflamatório) até o alcance à DRC classe V. Os autores concluíram que os homens tabagistas portadores de glomerulopatia por IgA ou doença policística autossômica dominante possuíam um risco maior de progressão para DRC classe V quando comparados com pacientes não tabagistas.¹⁶ No mesmo ano, houve a publicação do *United States Renal Data Systems (USRDS)*,²⁵ alertando a comunidade científica quanto ao crescimento epidêmico mundial da DRC. Após essa publicação, os comitês de especialistas em todo o mundo passaram a intensificar a abordagem sobre os fatores de risco associados à progressão da DRC. Em 2002, a *National Kidney Foundation*¹ já considerava o tabagismo como fator de progressão da DRC em suas diretrizes.

Esta revisão identificou cinco estudos caso-controle^{15-18,25} e sete coortes^{14,20-23,26,28} com robustez analítica para construção de medidas de risco. Mesmo assim, nos estudos tipo caso-controle não foi garantida a mesma chance para casos e controles^{15-17,21,24,26,28} por não terem sido aleatorizados. Adicionalmente, a maioria dos estudos estava composta por indivíduos com doença renal estabelecida, denotando a

Quadro 1 DEMONSTRA AS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS OBSERVACIONAIS E A ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA RENAL CRÔNICA E TABAGISMO

Autor e ano	País	Critérios adotados para classificação para DRC	Estudo/ seguimento	Aleatório	Distribuição de gênero	Total de sujeitos da pesquisa	nº de sujeitos com DRC	Relação TBG/ não TBG com DRC	nº controle ou comparação TBG	nº controle ou comparação não TBG	Média de idade (anos)	OR ou RR (IC95%)	Efeito cumulativo (maços/ano) Risco (IC 95%; p)	Resultados relativos à progressão de DRC
Orth <i>et al.</i> (1998) ¹⁶	DEU ITA AUS	Cr > 3,0 mg/dL	Caso- controle	não	H = 144 M = 60	582	148	72/-	72	-	47	OR = 4,5 (1,9-10,9; p < 0,001)	0,0-0,5 m/a: 1,0 p > 0,05 5-15 m/a: 3,5 (1,3-9,6; p = 0,017) > 15 m/a: 5,8 (2,0-17; p = 0,001)	Os homens tabagistas com DRC, glomerulopatia por IgA e doença renal policística têm maior risco de piorar a função renal quando comparados aos não fumantes e isto se agrava com a quantidade de cigarros fumados
Stengel <i>et al.</i> (2000) ¹⁵	FRA	Cr > 1,96 mg/dL	Caso- controle 5 anos	não	H = 77%	295	295	140/155	132	110	41	OR = 2,1 (0,9-4,9)	≤ 15 m/a: 1,9 (0,8-4,3; p > 0,05) > 15 m/a: 3,9 (1,6-4,5; p < 0,01)	Não foi encontrada relação entre tabagismo e piora da função renal em mulheres, porém, em homens fumantes com glomerulonefrites primárias houve associação com declínio da função renal, relacionada ao nº de maços fumados
Regalado <i>et al.</i> (2000) ²²	EUA	HAS Cr = 0,25 ± 0,11 mg/dL HAS TBG Cr = 1,47 ± 0,13 mg/dL	Coorte prospectiva 2 anos e 11 meses	Só dos controles	H = 56%	192	53	30/23	64	75	51	na	-	Analisando potenciais fatores de risco para piora da função renal de pacientes hipertensos, identifica que o tabagismo teve peso de 4,3820 (p < 0,0001), mesmo ao se controlar a pressão arterial
Ejerblad <i>et al.</i> (2004) ¹⁸	SUE	H Cr > 3,4 mg/dL M Cr > 2,8 mg/dL	Caso- controle 2 anos	sim	H = 65%	998	926	567/348	574	420	58	OR = 1,17 (0,95-1,44)	1-15 m/a: 0,95 (0,73-1,24) 16-30 m/a: 1,32 (1,00-1,75) > 30 m/a: 1,52 (1,08-2,14)	O tabagismo piora a função renal de pacientes com DRC, a qual está associada a aumento do risco em função da quantidade de cigarros fumados
Shankar <i>et al.</i> (2006) ²⁷	EUA	K/DOQI	Coorte 5 anos	sim	H = 47,5%	4898	324	146/178	967	3931	62	RR = 2,18 (1,57-3,03)	< 15 m/a: 1,11 (0,89-2,08) 15-34 m/a: 2,57 (1,79-3,70) ≥ 35 m/a: 2,93 (2,08-4,12)	O tabagismo piora a função renal 2,18 vezes em relação aos pacientes não fumantes e teve forte associação com a quantidade de cigarros fumados

CONTINUAÇÃO QUADRO 1.

Kronborg <i>et al.</i> (2009) ²³	NOR	K/DOQI	Coorte prospectiva 7 anos	não	H = 50,6% M = 49,4%	na	na	4441	1379	3062	-	Consumo de álcool melhorou função renal em homens, mas não em mulheres. Aumento da atividade física melhorou a TFG em mulheres. DM, DCV, hipertensão sistólica e aumento do fibrinogênio correlacionaram-se com o declínio da TFG em ambos os sexos. Aumento da TFG em 0,32 ml/min/1,73 m ² /ano para mulheres fumantes em relação às mulheres não fumantes.
Lash <i>et al.</i> (2009) ²³	EUA	K/DOQI	Coorte prospectiva	sim	H = 54%	3612	2513/ 1593	não	não	não	-	Dentre os fatores de risco para progressão da DRC em pacientes renais crônicos, o tabagismo promove piora da TFG
Yacoub <i>et al.</i> (2010) ¹⁷	SIR	K/DOQI	Caso-controle 4 anos	sim	H = 51%	198	86/112	351	251	251	45	OR = 1,6 (1,12-2,29); p < 0,009
												1-15 m/á: 2,1 (0,96-4,57); p = 0,06 16-30 m/á: 2,04 (1,08-3,88); p = 0,028 > 30 m/á: 2,06 (1,53-4,41); p = 0,0001)
Miguez-Burbano <i>et al.</i> (2010) ²⁴	EUA	K/DOQI	Caso-controle 1 ano Pacientes com HIV	não	H = 306 (69%) M = 230 (31%)	536 (85%)	na	sim	sim	sim	-	OR = 1,97 p = 0,03
												Homens afro-americanos e caribenhos tinham menor hemoglobina e albumina. Pacientes com DRC tiveram duas vezes mais internamento 35% dos pacientes (HIV e DRC) eram classe IV ou V 1 a 2 maços/ano aumenta em 1,5 vezes o risco de um paciente HIV desenvolver DRC (OR = 1,57; IC 95% 1-2,53; p = 0,05) efeito não visualizado nos ex-fumantes (OR = 1,1; IC 95% 2-4,7; p = 0,8)
Hallan e Orth (2011) ²¹	NOR	K/DOQI	Coorte 10,3 anos (0,1-11,3)	não	H = 78 (63%) M = 46 (37%)	65589	124	nd/nd	sim	sim	50	Quando idade < 70 anos TBG RR = 4,0 (1,23-8,25) EX-TBG RR = 3,3 (1,43-11,2)
												Para pacientes com idade < 70 anos, fumantes e ex-fumantes, quando comparados a não fumantes, tiveram risco relativo aumentado de evoluir para classe V da DRC. A cessação do fumo reduziu o risco de DRC, apesar ainda permanecer elevado. O risco de evolução para classe V

CONTINUAÇÃO QUADRO 1.

Hellemmons <i>et al.</i> (2011) ²⁰	HOL	K/DOQI	Coorte 5 anos Pós-trans- plante pulmo-nar	não	H = 166 M = 160	326	na	na	na	na	na	134	44	Evolução para DRCIII RR = 1,69 (1,27-2,24) Evolução para DRCIV RR = 1,9 (1,1-3,27)	DRC III 01-10 m/a: 1,57 (1,09-2,25; p = 0,015) 11-25 m/a: 1,65 (1,15-2,36; p = 0,006) > 25 m/a: 1,92 (1,32-2,79; p = 0,001) DRC IV 01-10 m/a: 1,3 (0,63-2,7; p = 0,48) 11-25 m/a: 1,96 (1,04-3,7; p = 0,04) > 25 m/a: 2,78 (1,41-5,46; p = 0,003)	13,5 (2,2-81,5; p = 0,005) ≥ 40 m/a: 377 (4,17-336; p = 0,001)	aumentou linearmente com a carga cumulativa de fumo. Gênero e pressão arterial foram preditores menos importantes, mas não houve diferença entre gêneros Em pacientes acima dos 70 anos, não houve maior risco para DRC
Noboriska <i>et al.</i> (2013) ²⁸	JPN	KDIGO	Coorte retros- pectiva 6 anos	não	H = 58,8% M = 41,2%	6998	na	na/na	na	na	na	na	H: 41 M: 42	Risco de proteinú- ria em fumantes OR = 2,52 (1,5-4,5)	na	Em fumantes ativos, havia maior TFG que em não fumantes; sua evolução para estágio I e II da DRC foi mais frequente; entretanto, a evolução para estágio III da DRC foi menor que entre não fumantes e ex-fumantes. A cessação do tabagismo reduziu a perda proteica em 50% e o risco de progressão para DRC Homens ex-fumantes tiveram queda significativa da TGF maior que de não fumantes e fumantes ativos Em presença de proteinúria, a redução da TFG, não se correlacionou com o tabagismo O consumo moderado de álcool reduziu queda da TGF	

AUS: Áustria; Cr: Creatinina sérica; DEU: Alemanha; DRC: Doença renal crônica; EUA: Estados Unidos da América; H: Homens; HOL: Holanda; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; ITA: Itália; JPN: Japão; KDIGO: *Kidney Disease - Improving Global Outcome*; K/DOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; M: Mulheres; m/a: Maços/ano; NA: Não aplicável; ND: Não divulgado pelo estudo; n°: número de pacientes; NOR: Noruega; p: Nível de significância; SIR: Síria; TBG: Tabagismo; TFG: Taxa de filtração glomerular.

necessidade de coorte prospectiva, com pacientes sem DRC. Dois estudos adotaram tal metodologia,^{21,28} mas seus resultados podem ser questionados devido aos prejuízos metodológicos.

Hallan & Orth,²¹ em 2011, conduziram uma investigação sobre DRC e tabagismo baseados na população do estudo seccional HUNT-2. Contudo, o HUNT-2 (Noruega) não foi delineado com o objetivo de avaliar o hábito de fumar. O estudo norueguês foi desenhado para avaliar a evolução dos problemas de saúde pública como: doença cardiovascular (DCV), diabetes (DM), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoporose e saúde mental. Em virtude desse descuido metodológico, pacientes com múltiplas comorbidades cardiovasculares foram incluídos no estudo sobre tabagismo e DRC.²¹ Esse fato provocou o aparecimento dos vieses tanto de seleção como de sobrevivência na amostra estudada.²¹

Em 2013, o estudo de Noborisaka *et al.*,²⁸ que avaliou com 6.998 profissionais japoneses economicamente ativos e sem DRC pré-existente, também apresentou vieses de seleção, dentre os quais: (1) classificar como ex-fumantes os sujeitos que relataram suspensão do tabagismo no início do seguimento, (2) não levou em consideração o tempo de fumo pré-existente; (3) categorização de pacientes DRC a partir de uma única avaliação,²⁹ apesar de relatar o KDIGO²⁹ como base de classificação, não obedeceu aos critérios estabelecidos; (4) exclusão de proteinúria (indicativa de dano renal) a partir de uma única amostra submetida a teste por tira reativa. Método esse sujeito aos vieses de informação e seleção.

CONTEXTUALIZANDO OS LOCAIS DE ESTUDO

Nesta revisão, identificou-se predominância de estudos realizados em países desenvolvidos, o que pode estar relacionado à maior vigilância epidemiológica, bem como à maior expectativa de vida da população,³⁰ como é o caso da Alemanha,²⁰ Áustria,¹⁶ Suécia,¹⁸ Estados Unidos,²³ Noruega²⁶ e Japão.²⁸

Projeções realizadas pelo Banco Mundial e pela Organização Mundial da Saúde estimam que, em 2015, a mortalidade atribuída ao tabagismo será de 6,4 milhões, portanto, corresponderá a 10% de todas as mortes globais e será 50% maior que a atribuída ao vírus da imunodeficiência humana (HIV).³¹

Esses dados são preocupantes, pois, apesar do impacto que o tabagismo provoca na progressão da

DRC, não foram localizadas publicações da América Latina. A intersecção entre DRC e tabagismo não deve ser negligenciada. Esses dois problemas em conjunto poderão sobrecarregar e onerar os sistemas de saúde em todo o mundo. Principalmente nos países mais pobres ou emergentes como o Brasil.

CONTROVÉRSIAS SOBRE DRC E GÊNERO

A prevalência de homens em relação às mulheres é condizente com os achados epidemiológicos de outras populações.^{17,32} Por motivos ainda não esclarecidos, o gênero masculino possui risco maior de ser acometido pela DRC.³³ Existem evidências de que o estrógeno exerce algum fator de proteção contra a disfunção renal pela conservação do óxido nítrico, importante regulador da ultrafiltração glomerular, pela modulação de células mesangiais e arteríolas aferentes,³⁴ efeito esse não evidenciado em mulheres pós-menopausa.³⁵ No entanto, os dados do USRDS³⁶ têm demonstrado o crescimento da população feminina com DRC, entre 1988 e 2010, com prevalência de 10,2%, contra 8,6% do sexo masculino, fato este ligado não só à maior expectativa de vida feminina, mas também à obesidade e ao diagnóstico mais frequente de HAS e DM.^{37,38}

Um único artigo demonstrou melhora da TFG em mulheres fumantes: a coorte acompanhada por Kronborg *et al.*²⁶ Baseada no seguimento da população na coorte denominada *The Tromsø Study Cohort*,³⁹ cujos objetivos foram determinar fatores de alto risco para mortalidade cardiovascular e desenvolver estratégias para prevenção de IAM e acidentes vasculares cerebrais. No entanto, vale salientar que, em sua discussão, os autores²⁶ têm dificuldade de explicar tal resultado. Os pesquisadores atribuem a melhora da TFG em mulheres à perda de massa muscular induzida pelo tabagismo e à hiperfiltração. Embora após sete anos esse efeito transitório desapareça e progressivamente ocorra o declínio da TFG.²⁶ A redução de massa muscular e a hiperfiltração fisiologicamente se associam à redução da creatinina sérica. Seja por diminuição de síntese, seja por aumento de sua depuração plasmática. Todavia, essa tentativa de explicação apresenta pouca aceitação quanto à plausibilidade biológica, principalmente quando se consideram as alterações vasculares associadas ao tabagismo.³⁹

Apesar da diferença na melhora transitória da TFG no gênero feminino, a equipe norueguesa³⁹

concluiu que existem diferenças de gênero quanto à interação dos fatores preditivos para o declínio da TFG. O consumo de álcool, independentemente da quantidade consumida, demonstrou efeito protetor sobre a função renal em homens, correlação esta sem significância estatística no sexo feminino. Nas mulheres, a atividade física correlaciona-se positivamente com o ganho da TFG e, em ambos os sexos, DM e DCV provocaram aceleração do declínio da função renal.³⁹

A maioria dos estudos revelou que o consumo de cigarro maior que 15 maços/ano evidencia aumento do risco para progressão da disfunção renal.^{16-18,21,27} Esse resultado parece ser similar ao que ocorre em outras doenças relacionadas ao efeito acumulativo do consumo do cigarro, como câncer de pulmão.⁴⁰ A correlação estatisticamente significativa entre carga tabágica acumulada e declínio da função renal^{15-18,21,27} se repete quando são avaliados pacientes com outras comorbidades, como vírus na imunodeficiência²⁴ e transplantados de pulmão, mesmo após a cessação do tabagismo por mais de seis meses.²⁰

A suspensão do hábito de fumar, que foi avaliada por 10 estudos desta revisão, demonstrou correlação estatisticamente significativa com a melhora da função renal. Mesmo assim, o risco de progressão persistiu, principalmente, nos grandes tabagistas, ou seja, naqueles que consumiram mais de 15 maços/ano, com risco relativo de 8,84.⁴¹

Na análise dos estudos sobre a relação tabagismo e DRC, faz-se necessário perceber que a metodologia adotada pode ter contribuído para vieses de informação e seleção. Boa parte dos estudos teve por objetivo principal estabelecer fatores de risco para doenças como hipertensão grave,²² transplante de pulmão em uso associado de inibidores de calcineurina, DPOC,²⁰ HIV,²⁴ e, no levantamento de dados, o tabagismo foi considerado. No entanto, esses estudos não tiveram o tabagismo e a DRC como objetivos principais, sendo identificados retrospectivamente como fatores de risco.^{18-21,27}

Esta revisão permitiu identificar a necessidade de estudos para determinar o mecanismo fisiopatogênico da lesão renal ligada ao tabagismo, estabelecendo-o tanto como agente desencadeante como fator de risco para progressão da DRC. Ainda não existem evidências se as hipóteses hemodinâmica (ligadas à nicotina)⁸ ou da toxicidade tubular (ligada aos metais pesados)⁹ são os únicos mecanismos de lesão renal. Talvez, haja alguma substância específica responsável por todo o processo,

como acontece no modelo do câncer de bexiga, em que um mutágeno específico, o 3,4-benzopireno, é o agente oncoincidiador na agressão ao DNA celular.⁴²

NOVAS FRONTEIRAS FISIOPATOLÓGICAS PARA EXPLICAR OS PROCESSOS HISTOPATOLÓGICOS ANTIGOS

Em 2012, pesquisadores de Birmingham (Nefrologia e Patologia da Universidade do Alabama) demonstraram que em ratos com nefrectomia 5/6 a presença de um oligômero conhecido como subunidade alfa-7 do receptor nicotina-acetilcolina (α -7-nAChR) mudou o conhecimento sobre a ação da nicotina no rim. A existência dessa proteína promoveu aumento da proteinúria em 100%, mas não de albuminúria, demonstrando lesão tubular reabsortiva. A NADPH oxidase 4 (NOX-4), principal marcador de estresse oxidativo do córtex renal, elevou-se em 100%. Tal como marcadores de fibrose como a fibronectina e o fator de transformação beta (TGF- β) se elevaram 50% e 200%, respectivamente. Houve acentuada expressão do α -7-nAChR no túbulo proximal, decrescendo na direção dos túbulos distais. Não se identificou o receptor α -7-nAChR no glomérulo ou na vasculatura intrarrenal. Ao se utilizar a *metilicacnitina*, um bloqueador específico para α -7-nAChR, os animais com nefrectomia 5/6 reverteram a proteinúria, hipertensão, expressão fibronectina, TGF- β , NOX-4.

Essa perspectiva contribuiu para o redirecionamento das pesquisas quanto à progressão da DRC em fumantes. Aparentemente, estamos desvendando o quebra-cabeça da ação da nicotina sobre o rim. Os dados experimentais demonstram que existe uma ativação tubular proximal da nicotina sobre os seus receptores α -7-nAChR. Esse estímulo provoca a biossíntese de citocinas pró-fibróticas e pró-inflamatórias.⁴³

Segundo essa teoria, o hábito de fumar não provoca apenas a produção e desregulação do endotélio com liberação de endotelina-1 (vasoconstrictor da arteríola eferente) e menor liberação óxido nítrico (vasodilatador da arteríola eferente)¹⁰ como se pensava, mas também seria capaz de acelerar a progressão da DRC com citocinas pró-fibróticas e pró-inflamatórias. Consequentemente, o excesso de substâncias vasoconstrictoras provocariam hipóxia intrarrenal, neovascularização e formação de microaneurismas. As células mesangiais alvo dessas citocinas passariam a produzir matriz mesangial em excesso, com formação de nódulos focais semelhantes ao encontrados na nefropatia diabética.⁴⁴

Se a teoria inflamatória do túbulo proximal e de seus receptores α -7-nAChR⁴³ se comprovar em seres humanos, a ciência será capaz de explicar os achados identificados no estudo sobre glomeruloesclerose nodular idiopática associada ao fumo e hipertensão.⁴⁴

Talvez nos próximos anos a discussão do efeito inflamatório tóxico da nicotina sobre o túbulo proximal possa guiar novas pesquisas para um bloqueador seletivo do receptor ou receptores renais da nicotina-acetilcolina. No futuro, seremos capazes de estabilizar ou reverter a progressão da DRC com terapia medicamentosa.

TABAGISMO NA PRÁTICA CLÍNICA

Independentemente do mecanismo da lesão renal, as evidências científicas baseadas em estudos observacionais conduzem à afirmação de que pacientes com DRC com qualquer comorbidade (glomerulopatia primária,¹⁶ DPOC,²⁰ HAS,²⁵ HIV,²⁴ proteinúria²⁸) tendem a declinar mais rápido suas TFG(s), o que aumenta o risco de morte.^{44,45} Em virtude dessas provas quanto à progressão, mortalidade, dose-efeito e declínio da função renal, não há dúvidas da necessidade de combater o hábito de fumar. A principal ferramenta disponível ainda é uma combinação entre o tratamento em equipe multidisciplinar associado ao tratamento medicamentoso.

Em nossa opinião, medicações antitabagismo como cloridrato de bupropiona (Bup[®]) e tartarato de vareniclina (Champix[®]) combinado com gomas de mascar e adesivos de nicotina (Niquitin[®]) devem fazer parte do arsenal terapêutico do nefrologista.

UMA NOVA PERSPECTIVA NA NEFROLOGIA

Na visão desses autores, os médicos, em especial os nefrologistas, devem mudar o paradigma diante do tabagismo. O hábito de fumar precisa ser encarado como um problema de saúde pública, pois o tratamento do tabagismo não é responsabilidade apenas do psiquiatra ou do pneumologista. É preciso interferir nesse elemento modificável da progressão da DRC. Para isso, é necessário: 1) diretrizes e cursos de atualização para capacitar os nefrologistas a combaterem o hábito de fumar; 2) mudança de paradigma em relação ao tabagismo; 3) disponibilizar os medicamentos no ambulatório de DRC; 4) trabalhar o antitabagismo de forma responsável como parte da consulta no ambulatório de DRC.

Em suma, o combate ao tabagismo deve ser valorizado e tratado da mesma maneira com a qual

se lida com outros fatores de progressão renal como: anemia, hiperfosfatenemia, hipertensão, proteinúria e o hiperparatiroidismo secundário.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou a correlação entre o tabagismo como fator de risco para progressão da DRC. Essa correlação positiva tornou-se mais evidente quando a carga tabágica excedeu 15 maços/ano.

AGRADECIMENTOS

Agradecer ao Dr. Michel Pompeu Barros de Oliveira Sá pela ajuda na confecção e nos passos do delineamento da revisão, à Dra. Laís Guimarães Vieira, pelo apoio técnico e correções realizadas no manuscrito desta revisão; à Coordenação da Pós-graduação e do Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, pelo suporte acadêmico à pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
2. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:226-36. PMID: 18003763
3. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59. PMID: 17568785 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5002343>
4. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006;70:26-33. PMID: 16723985 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>
5. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res* 2006;124:261-8. PMID: 17085829
6. Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect* 2004;112:1099-103. PMID: 15238284 DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6751>
7. Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:393-9. PMID: 8869661 DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/00365519609088793>
8. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010;36:4-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-6686.2010.00171.x>
9. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003;63:1462-7. PMID: 12631362 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00860.x>
10. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2007;27:342-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000103382>

11. Noborisaka Y. Smoking and chronic kidney disease in healthy populations. *Nephrourol Mon* 2013;5:655-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.5812/numonthly.3527>
12. Oliveira GR, Suh JI, Bérigamo RR. Tabagismo como fator de risco para doença renal. In: Cruz J, Cruz HMM, Barros RT, eds. *Atualidades em Nefrologia*. 7a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.481-5.
13. Petticrew M, Roberts H. *Systematic reviews in the social sciences: a practical guide*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
14. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006;164:263-71. PMID: 16775042 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj173>
15. Stengel B, Couchoud C, Cénéé S, Hémond D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000;57:2519-26. PMID: 10844621
16. Orth SR, Stöckmann A, Conrad C, Ritz E, Ferro M, Kreuzer W, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998;54:926-31. PMID: 9734618 DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00067.x>
17. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Al Ali R, Varjabedian L, Atalla G, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health* 2010;10:731. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-10-731>
18. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2178-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000135048.35659.10>
19. Orth SR. Smoking-a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2000;23:202-4.
20. Hellemons ME, Agarwal PK, van der Bij W, Verschuuren EA, Postmus D, Erasmus ME, et al. Former smoking is a risk factor for chronic kidney disease after lung transplantation. *Am J Transplant* 2011;11:2490-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03701.x>
21. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011;80:516-23. PMID: 21677635 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.157>
22. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000;35:687-94. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70017-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70017-5)
23. Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1302-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00070109>
24. Míguez-Burbano MJ, Wyatt C, Lewis JE, Rodríguez A, Duncan R. Ignoring the obvious missing piece of chronic kidney disease in HIV: cigarette smoking. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2010;21:16-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2009.07.005>
25. U.S. Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Data Report National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. U.S. Renal Data System: Bethesda; 1998.
26. Kronborg J, Solbu M, Njølstad I, Toft I, Eriksen BO, Jenssen T. Predictors of change in estimated GFR: a population-based 7-year follow-up from the Tromso study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2818-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn148>
27. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006;164:263-71. PMID: 16775042 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwj173>
28. Noborisaka Y, Ishizaki M, Yamada Y, Honda R, Yokoyama H, Miyao M, et al. The effects of continuing and discontinuing smoking on the development of chronic kidney disease (CKD) in the healthy middle-aged working population in Japan. *Environ Health Prev Med* 2013;18:24-32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12199-012-0285-7>
29. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.
30. Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial. Um desafio novo. *Rev Saúde Pública* 1987;21:200-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101987000300005>
31. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
32. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Burdmann EA. Brazilian Dialysis Census, 2009. *J Bras Nefrol* 2010;32(4):374-8.
33. Crews DC, Charles RF, Evans MK, Zonderman AB, Powe NR. Poverty, race, and CKD in a racially and socioeconomically diverse urban population. *Am J Kidney Dis* 2010;55:992-1000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.032>
34. Baylis C. Sexual dimorphism, the aging, and involvement of nitric oxid deficiency. *Semin Nephrol* 2009;29:569-78. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.07.003>
35. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:319-29.
36. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. *US Renal Data System 2012 Annual Data Report*. *Am J Kidney Dis* 2013;61:A7,e1-476. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.11.031>
37. Rychlik I, Miltenberger-Miltenyi G, Ritz E. The drama of the continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:6-10. PMID: 9870418 DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/13.suppl_8.6
38. Ritz E, Koleganova N. Obesity and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2009;29:504-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.06.007>
39. Jacobsen BK, Eggen AE, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I. Cohort profile: the Tromso Study. *Int J Epidemiol* 2012;41:961-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyr049>
40. Lubin JH, Caporaso N, Wichmann HE, Schaffrath-Rosario A, Alavanja MC. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology* 2007;18:639-48. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31812717fe>
41. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int* 2011;80:516-23. PMID: 21677635 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.157>
42. Feng Z, Hu W, Rom WN, Beland FA, Tang MS. 4-aminobiphenyl is a major etiological agent of human bladder cancer: evidence from its DNA binding spectrum in human p53 gene. *Carcinogenesis* 2002;23:1721-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/23.10.1721>
43. Rezonzew G, Chumley P, Feng W, Hua P, Siegal GP, Jaimes EA. Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the α 7-nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303:304-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00661.2011>
44. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM, Avila C, Nasr SH, D'Agati VD. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol* 2002;33:826-35. PMID: 12203216 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.126189>
45. Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1879-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00470111>