

Um futuro para a nefrologia?

A future for nephrology?

Autores

Richard Glassock¹

¹ University of California, School of Medicine, Los Angeles - CA, USA.

RESUMO

É interessante que algumas de minhas previsões tenham se tornado realidade e outras não, mas acredito que algumas das que não se realizaram ainda têm chance de se concretizarem. Início relembro a todos sobre o glorioso passado da Nefrologia, da fisiologia às descobertas translacionais e metodológicas que contribuíram para o desenvolvimento de nossa disciplina. Prevejo que o ramo acadêmico da Nefrologia continuará a se destacar em três domínios: *Pesquisa Criativa, Ensino (Treinamento) e Cuidados Clínicos Inovadores*. Vejo mudanças dramáticas na prática de Nefrologia no curto prazo (10 anos) e discuto quais áreas terão o maior impacto. Muitos acontecimentos provavelmente restringirão o crescimento da DRC e diminuirão o peso da ESRD na sociedade. O maior desafio será garantir que “o que pode ser feito” para aliviar o sofrimento e a morte prematura por doença renal “será feito”, de forma economicamente viável. Outro desafio é ver que todos os nefropatas tenham acesso razoável e a tempo ao tratamento de suas doenças. Os nefrologistas praticando essa disciplina, no primeiro trimestre do século XXI e além, terão justificável orgulho de sua disciplina, da mesma forma como tiveram seus predecessores.

Palavras-chave: nefrologia; néfrons; fisiologia.

ABSTRACT

It is interesting that some of my predictions came true and some did not, but I think the jury is still out on many of them. I start to remind everyone on the glorious past of Nephrology, from the physiology, translational and methodological discoveries that have contributed to the development of our discipline. I predict that the Academic branch of Nephrology will continue to excel in three domains: *Creative Research, Teaching (Training) and Innovative Clinical Care*. I foresee dramatic changes in Nephrology practice in the short term (10 years) and I discuss which areas will have a most dramatic impact. Many developments will likely curtail the growth of CKD and decrease the burden of ESRD on society. The greatest challenge will be to ensure that *what can be done* to alleviate suffering and premature death from kidney disease *will be done*, in a cost-effective manner, and that all patients with kidney disease have reasonable and timely access to care for their illnesses. Nephrologists practicing in the second quarter of the 21st Century and beyond will be justifiably proud of their discipline, just as their predecessors have.

Keywords: nephrology; nephrons; physiology.

INTRODUÇÃO

Cerca de duas décadas atrás, pensei no tópico provocativo de “O Futuro da Nefrologia para o século XXI”^{1,2} e, novamente, quase uma década atrás, em um encontro no Brasil. Este último encontro científico me levou à publicação de um capítulo na edição anterior deste livro,³ que

agora tenho a oportunidade de fazer uma revisão com outro olhar para o futuro.

Até agora, algumas das minhas previsões podem ser avaliadas quanto à precisão devido à passagem do tempo. Não surpreendentemente, algumas se tornaram realidade e outras não, mas também para algumas delas ainda não chegamos a um

Data de submissão: 24/07/2017.

Data de aprovação: 24/07/2017.

Correspondência para:

Richard J. Glassock.

E-mail: glassock@cox.net

DOI: 10.5935/0101-2800.20170087

consenso. As previsões nesta versão “Nostradâmica” dos meus pontos de vista são matizadas pela incerteza considerável que se apoderou do planeta no início do primeiro quarto do século XXI, explicando assim o enigmático ponto de interrogação (?) ao final do título deste Capítulo.

Esta pergunta não se destina a ser excessivamente pessimista sobre o futuro da nossa nobre disciplina, mas sim destacar os muitos desafios que se seguem. Em momentos de grande ansiedade sobre o futuro, é sempre melhor ouvir as palavras do grande ensaísta espanhol, poeta, romancista e filósofo George Satayana, que nos disse que “aqueles que não conseguem se lembrar do passado estão condenados a repeti-lo”. Neste contexto, desejo lembrar a todos do passado glorioso da Nefrologia, por isso a sua grandeza pode ser repetida várias e várias vezes. Eventos que marcaram época, tão básicos quanto o desvendar da maravilhosa fisiologia do néfron, o entendimento da imunopatologia da doença glomerular, os grandes avanços na compreensão da biologia do podócito e a descoberta da anatomia molecular das propriedades de transporte do túbulo, facilmente vêm à mente.

Mas não se pode ignorar o enorme impacto das descobertas translacionais, como a biópsia renal, a diálise e o transplante, no desenvolvimento de nossa disciplina e nos pacientes que nos procuram. Em muitos aspectos, a Nefrologia surgiu e foi nutrida pela descoberta e audácia do pensamento e da ação.

Além disso, os métodos desempenharam uma parte proeminente de sua origem e evolução. Pensemos na microscopia eletrônica, microscopia de imunofluorescência, micropunção de túbulos e microperfusão, cultura de tecidos, a agulha da biópsia renal, estudos de equilíbrio metabólico, imagem, inovação cirúrgica, tecnologia de diálise, análise e modificação genética, ensaios clínicos randomizados e pesquisa *in-silico*, usando grandes bases de dados, para citar apenas alguns.

Essas descobertas metodológicas, e muitas não mencionadas, moldaram nossa profissão de maneiras cruciais. Precisamos lembrar essas realizações e como as mesmas influenciaram a Nefrologia e sua atratividade inicial para os cientistas e clínicos recém-formados de cada geração sucessiva, enquanto deliberamos sobre seu futuro. Neste esforço para descrever um possível futuro para a Nefrologia, utilizaremos a subdivisão das especulações empregadas no Capítulo anterior; ou seja: Pesquisa e Prática Clínica.

Além disso, em preparação para este esforço, entrevistamos vários distintos líderes de opinião no campo da Nefrologia (confidencialmente), questionando-os sobre suas visões e opiniões sobre o tema. Suas opiniões foram, muitas vezes, menos otimistas sobre o futuro da Nefrologia, mas concordaram que mudança é necessária para enfrentar o atual senso de estagnação e angústia que enfrenta nossa especialidade.⁴

ACADEMIA

O ramo acadêmico da Nefrologia tem uma longa história de conquistas nos três domínios que caracterizam suas contribuições: Pesquisa criativa, Ensino (Treinamento) e Cuidados clínicos inovadores. É provável que a Academia continue a se destacar nessas atividades no futuro. As perspectivas de pesquisas parecem brilhantes, com novas ferramentas poderosas, como a tecnologia CRISPR/Cas9 para edição do genoma, imagens sofisticadas, expansão de capacidades computacionais, biologia estrutural, nanotecnologia, modelagem animal precisa ou *in vitro* de doenças humanas e medicina regenerativa, são aplicadas a questões cruciais na biologia do rim e suas doenças.

No entanto, o ritmo desses desenvolvimentos depende muito dos investimentos dos governos e da indústria - e esses investimentos parecem estar em risco neste momento. A pesquisa de ponta se tornará cada vez mais dispendiosa. Parece provável que haja um déficit de fundos disponíveis para pesquisa, levando a uma necessidade de priorização e uma forte e contínua competição por recursos, com base em um rigoroso sistema de revisão pelos pares. Parece claro que a colaboração multi-institucional será o mantra orientador, e que pesquisas e pequenos grupos de pesquisa ou indivíduos serão pressionados a sustentar um esforço criativo independente.

Pesquisa com ensaios clínicos, uma área na qual a Nefrologia ficou muito para trás em relação a outras disciplinas,⁵ pode ter um renascimento. Mas isso exigirá um nível de cooperação nacional e internacional que ainda não foi amplamente alcançado. Existe claramente a necessidade de um esforço global melhor organizado (e apoiado) para a execução de ensaios clínicos em Nefrologia. Espera-se que os líderes acadêmicos consigam catalisar esse esforço no futuro, em estreita colaboração com a indústria farmacêutica, entidades filantrópicas e públicas (como os Institutos Nacionais de Saúde, nos EUA e seus homólogos em outros países).

A renovação da capacitação acadêmica através do treinamento de futuros líderes é uma área atualmente muito problemática, particularidade nos EUA. O interesse pelas carreiras de Nefrologia, tanto acadêmica quanto clínica, está diminuindo nos EUA há vários anos,⁶ e existem tendências similares em outros países do mundo, mas não em todos. Felizmente, os esforços para reverter essa tendência, a serem realizados pelas Sociedades Nacionais, serão recompensados pelo retorno da popularidade da Nefrologia como destino de carreira.

Estamos um tanto céticos de que isso aconteça, pois muitos dos fatores que contribuem para o declínio do interesse na Nefrologia estão em grande parte fora do controle das sociedades nacionais (por exemplo, remuneração pelo atendimento clínico, investimento em pesquisas por parte do governo ou da indústria, desafios na obtenção de garantia de emprego, endividamento estudantil). Uma das principais dificuldades no treinamento contemporâneo é a relativa falta de modelos inspiradores, na minha opinião. Para remediar esta deficiência, será necessário um esforço concentrado para identificar, auxiliar e recompensar esses indivíduos.

Assim, parece provável que seja inevitável um período, esperançosamente de curta duração, no qual teremos um número estável ou decrescente de médicos especializando em Nefrologia. Programas para encorajar indivíduos talentosos a prosseguir seu nível de instrução com Mestrado e Doutorado, uma vez que médicos-cientistas podem reduzir este ponto de vista pessimista, mas apenas se forem encontradas maneiras de tornar essas carreiras estáveis e produtivas, com fontes adequadas de fundos de pesquisa, remuneração garantida e oportunidades de progresso acadêmico.

Se as condições forem favoráveis (financiamento suficiente e fluxo constante de talentos entusiasmados), o futuro parece muito promissor para pesquisa e treinamento em Nefrologia Acadêmica. A pesquisa futura pode encontrar caminhos que: eliminam muitas doenças renais monogênicas pela edição de genes embrionários; criar órgãos xenogênicos imunologicamente privilegiados (humanizados) para transplante; construir órgãos de substituição a partir de células progenitoras programadas, enxertadas em um arcabouço acelular; fabricação de unidades sintéticas, totalmente implantáveis, de rim por nanotecnologia; regenerar néfrons danificados; modular especificamente

reações auto e alo-ímmunes através de nanopartículas carregadas com antígeno.

Estas são apenas algumas das emocionantes avenidas futuras de pesquisas de alto impacto. Para aproveitar ao máximo o enorme progresso da metodologia de pesquisa, os indivíduos que cursam carreiras acadêmicas em pesquisas laboratoriais e clínicas precisarão estar familiarizados com análise e edição de genes, biologia celular, bioquímica estrutural e os métodos de nanotecnologia, e estarem preparados para trabalhar de forma cooperativa e sinérgica dentro de um ambiente multi-institucional, geograficamente disperso.

Elaboradores de ensaios clínicos se concentrarão em distúrbios fenotípicos mais “profundamente”, identificando pacientes potencialmente responsivos ao agente ou estratégia em estudo. As classificações de doenças serão dramaticamente alteradas devido a descobertas em genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica - novo nome para doenças antigas, e novas doenças identificadas.

A biópsia de tecidos evoluirá para uma interpretação mecanicista e não morfológica. A pesquisa epidemiológica ampliará o escopo e ajudará a identificar novas vias causadoras de doenças. Avanços em ciência computacional e bioinformática permitirão a realização de experimentos inteiramente *in-silico*. Todas essas mudanças antecipadas na Nefrologia fornecerão um rico meio para o desenvolvimento das próximas gerações de acadêmicos, e ajudarão a aliviar o ônus da doença renal na sociedade.

PRÁTICA CLÍNICA

Nas minhas especulações anteriores sobre o futuro, foi postulado que a prática clínica da Nefrologia mudaria lentamente e de forma incremental. Esta posição já não é sustentável. Eu prevejo mudanças dramáticas na prática da Nefrologia em um futuro de curto prazo (10 anos), ocorrendo primeiro nos países desenvolvidos e, mais tarde, nas nações menos desenvolvidas.

Essas mudanças provavelmente serão provocadas pelas seguintes forças: i) um declínio gradual na carga social da obesidade e do diabetes devido a uma melhor prevenção e gerenciamento desses transtornos; ii) um declínio gradual na progressão das doenças glomerulares e vasculares dos rins, devido a melhor diagnóstico e tratamento; iii) uma mudança para cuidados não-médicos em atendimento ambulatorial de muitas doenças crônicas, incluindo a DRT; iv) maior uso de

hospitalistas para cuidarem de pacientes internados; v) aumento da aplicação de cuidados conservadores (sem diálise) para DRT nos idosos frágeis; vi) maior utilização de telemedicina, incluindo consultas pela internet; vii) melhor acesso a transplante e melhores resultados a longo prazo para pacientes que receberam transplantes de rim.

Uma avaliação não-tendenciosa do impacto potencial dessas mudanças na prática de Nefrologia leva a uma conclusão de que a incidência de pacientes recentemente tratados com DRT provavelmente diminuirá, pelo menos em países bem desenvolvidos. Se a taxa de mortalidade entre pacientes com DRT tratados com diálise se estabilizar, a taxa de prevalência global também deve diminuir.

Menos pacientes em diálise significa sobrecapacidade de instalações de tratamento. O aumento do uso de terapias domiciliares, como hemodiálise domiciliar e diálise peritoneal, o potencial para a aplicação de um rim artificial portátil e uma menor taxa de retorno para a diálise devido a transplantes renais que falharam, nos levará ainda mais para uma situação de excesso de capacidade em instalações de hemodiálise ambulatorial.

A menos que as abordagens de prevenção ou tratamento bem-sucedidos de injúria renal aguda grave (IRA) evoluam, não é provável que o peso das unidades de diálise hospitalares mude muito. Apesar destas mudanças antecipadas, o atendimento de pacientes com formas avançadas de DRC (Etapas 4 e 5) e dependentes de diálise em DRT/receptores de transplante renal continuará a dominar a prática de Nefrologia, ocupando 70-75% do tempo total de contato do paciente. As forças que respondem a essas tendências precisam ser reconhecidas. Um melhor tratamento da hipertensão e doença cardiovascular aterosclerótica durante fases precoces de DRC progressiva provavelmente reduziria o número de pacientes idosos que morrem (ou não) com DRC antes de atingir a DRT. Isso pode, paradoxalmente, aumentar a necessidade de tratamento de DRT por diálise ou transplante.

Para os países menos desenvolvidos, o ônus da DRC pode aumentar no curto prazo, em parte devido a fatores ambientais (agentes tóxicos, clima), surtos de doenças infecciosas ou uma alta prevalência constante de IRA. Felizmente, melhores maneiras serão encontradas para avaliar a incidência e prevalência de formas de DRC que estão destinadas a progredir. As abordagens atuais para este desafio epidemiológico têm muitas falhas e armadilhas.⁷

A triagem populacional generalizada de indivíduos aparentemente saudáveis provavelmente não diminuirá a carga de DRC avançada, mas esse rastreamento entre indivíduos com maior risco de DRC (diabéticos, obesos, hipertensos, portadores de história familiar de doença renal e populações indígenas) pode eventualmente ser benéfica, e não prejudicial. Tal rastreio também pode contribuir para uma redução na incidência de DRT, mas neste momento tal benefício é mais conjectura do que fato. Um dos riscos de uma adoção excessiva de rastreio para DRC é a “medicalização” do saudável, o que afetaria em grande parte a população idosa. Outros aspectos da prática de Nefrologia provavelmente mudarão. O desempenho da biópsia renal está a caminho de ser uma arte perdida entre os praticantes de Nefrologia, pelo menos nos EUA. Os Centros de Nefrologia Intervencionista de Emergência, Clínicas de Tratamento de DRC e Centros Glomerulares e/ou de Doenças Renais Genéticas estão mudando o cenário da prática e juntando Centros de Diálise e Transplante no panorama de locais onde os pacientes possam ser atendidos. Consultas para avaliação de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico continuam a ser compartilhadas com os médicos hospitalistas e intensivistas. A caixa de ferramentas diagnósticas e terapêuticas para um Nefrologista quase certamente crescerá exponencialmente, exigindo uma abordagem sistemática para aprender e usar programas educacionais on-line para se manter atualizado. A análise genômica, testes sorológicos avançados, imagens sofisticadas, tornar-se-ão uma parte rotineira da prática. Os biomarcadores urinários e séricos, revelados pela tecnologia proteômica, metabolômica e de microRNA, serão comuns auxiliares diagnósticos e prognósticos.

A biópsia renal permanecerá como um componente vital do diagnóstico em Nefrologia, mas será interpretada de forma mais mecanicista que como um “retrato morfológico” puro e estático de um processo dinâmico. A taxa de filtração glomerular será medida com precisão, de forma econômica, em tempo real, tornando as equações estimadas obsoletas.

Novos agentes agindo em alvos bem definidos estarão disponíveis para estágios específicos da doença. Muitas doenças “incuráveis” do rim se tornarão curáveis ou pelo menos controláveis. Pode até ser possível desenvolver tratamentos que sejam eficazes na reversão da lesão renal aguda quando detectada nos estágios iniciais. O campo do transplante renal

será revigorado pelo desenvolvimento de animais humanizados, pois provavelmente surgirão novas fontes doadoras e tolerância imunológica duradoura, sem a necessidade de continuar a imunossupressão.

As consultas baseadas na Internet, incluindo sessões interativas ao vivo/em tempo real, se tornarão mais prevalentes. O acesso à literatura por computador ou telefone celular substituirá livros de texto e periódicos impressos. É mesmo possível que os dilemas diagnósticos ou terapêuticos sejam resolvidos através de interações eletrônicas com algoritmos inteligentes em celulares ativados por voz, produzidos em massa pela indústria da informática: “Alexa me ajude com este caso, por favor!”.

O “time” da Nefrologia se ampliará para consistir em um ou mais nefrologistas “de propósito geral”, Nefrologistas especialistas em DRC/DRT, Nefrologistas de Transplante, especialistas em intervenções, conselheiros genéticos, Assistentes médicos/enfermeiros especialistas em DRT, nutricionistas, assistentes sociais e especialistas em informática.

Todos esses desenvolvimentos, coletivamente, provavelmente reduzirão o crescimento da DRC e diminuirão o fardo da DRT na sociedade, mas não afetarão todas as populações do mundo igualmente. O foco mudará para prevenção primária, eliminando terapias ineficazes e indo além das diretrizes de prática clínica para cuidados “personalizados”.

Para realizar tudo isso, surgirão grandes grupos de multi-especialidades, fornecendo todo o espectro de cuidados, principalmente em bases per-capita, pré-pago, contratado por habitante, ao invés do pagamento ocorrer após o tratamento da doença. O maior

desafio será garantir que o que pode ser feito para aliviar o sofrimento e a morte prematura por doença renal seja feito, de forma econômica, e que todos os pacientes com doença renal tenham acesso razoável e em tempo hábil para cuidar de suas doenças.

Superar esses desafios não será fácil, mas a recompensa será grande. Os nefrologistas do segundo quarto do século XXI e além, terão orgulho de sua disciplina, assim como os seus predecessores têm.

AGRADECIMENTO

Este artigo é baseado em uma palestra apresentada em maio de 2017 no Congresso Brasileiro de Nefrologia em Curitiba, Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Glassock RJ. Nephrology in the 21st century: revolutionary changes. *Am J Kidney Dis* 2000;35:S90-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70235-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70235-6)
2. Glassock RJ. American nephrology in 2010: perspectives for its 50th anniversary. *Am J Kidney Dis* 1997;29:633-40. PMID: 9100058 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90351-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90351-6)
3. Glassock RJ. A Future for Nephrology. In: Riella MC, ed. *Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
4. Rosner MH, Berns JS. Transforming Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 May 4. pii: CJN.02310317. DOI: 10.2215/CJN.02310317. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02310317>
5. Inrig JK, Califf RM, Tasneem A, Vegunta RK, Molina C, Stanifer JW, et al. The landscape of clinical trials in nephrology: a systematic review of Clinicaltrials.gov. *Am J Kidney Dis* 2014;63:771-80. PMID: 24315119 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.043>
6. Kalloo SD, Mathew RO, Asif A. Is nephrology specialty at risk? *Kidney Int* 2016;90:31-3.
7. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:104-14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>