

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO PEDRO QUARESMA DA SILVA LOPES

ATUALIZAÇÃO NO MANEJO DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

RIO DE JANEIRO

2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO PEDRO QUARESMA DA SILVA LOPES

ATUALIZAÇÃO NO MANEJO DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Orientador: Prof. / Dra. Cristina Kayat Avvad

Ass. _____

RIO DE JANEIRO

2025

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

JOÃO PEDRO QUARESMA DA SILVA LOPES

ATUALIZAÇÃO NO MANEJO DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Unigranrio como requisito para a
obtenção do grau de médico

Aprovado por: Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ de _____

RIO DE JANEIRO

2025

RESUMO

Este trabalho realiza uma revisão integrativa da literatura atual sobre a doença renal diabética (DRD) e as novas abordagens no manejo dessa doença, uma complicação crescente do diabetes mellitus (DM), que promove o declínio progressivo da função renal, levando o paciente a iniciar uma terapia de substituição renal (TSR), e responsável por elevada morbidade e mortalidade. A DRD é uma doença renal crônica (DRC), causada por DM, de caráter progressivo e irreversível, sendo definida e diagnosticada clinicamente por persistência da albuminúria e pela redução progressiva da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), a partir de um valor menor que 60 mL/min/1,73 m², por um período de longa duração e na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias de dano renal. Apesar da DRD ser heterogênea para cada paciente, existem grandes avanços, na atualidade, no manejo desta doença, em consequência da melhor compreensão da doença (fisiopatologia, fenótipos, biomarcadores etc.) associada às inovações tecnológicas, tais como a biologia molecular. Portanto, a realização deste trabalho é de grande importância para os profissionais de saúde, pois amplia seu conhecimento sobre a doença e apresenta as estratégias disponíveis, principalmente farmacológicas, para evitar a sua progressão e um desfecho desfavorável. Conclui-se que, apesar dos avanços extraordinários na proteção renal e cardiovascular e no retardo da progressão da doença, faz-se, ainda, necessário mais pesquisas, visando aprimorar novas opções terapêuticas, que deverão ser mais eficazes aos pacientes acometidos pela DRD.

PALAVRAS-CHAVE: antagonistas não-esteroidais do receptor mineralocorticoide; doença renal diabética; inibidores de SGLT2; manejo atualizado da doença renal diabética; tratamento medicamentoso da doença renal diabética.

ABSTRACT

This work presents an integrative review of the current literature on diabetic kidney disease (DKD) and new approaches in managing this condition, which is a growing complication of diabetes mellitus (DM). DKD promotes the progressive decline of renal function, leading patients to initiate renal replacement therapy (RRT), and is responsible for high morbidity and mortality. DKD is a form of chronic kidney disease (CKD) caused by DM, characterized as progressive and irreversible. It is clinically defined and diagnosed by persistent albuminuria and a gradual reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR), starting from a value below 60 mL/min/1.73 m², over a long period, in the absence of signs or symptoms of other primary causes of renal damage. Although DKD varies among patients, there have been significant advances in its management, thanks to a better understanding of the disease (pathophysiology, phenotypes, biomarkers, etc.) combined with technological innovations such as molecular biology. Therefore, this work is of great importance for healthcare professionals, as it broadens their knowledge about the disease and presents available strategies, mainly pharmacological, to prevent its progression and unfavorable outcomes. In conclusion, despite extraordinary progress in renal and cardiovascular protection and in delaying disease progression, further research is still necessary to develop new therapeutic options that are more effective for patients affected by DKD.

KEYWORDS: diabetic kidney disease; pharmacological treatment of diabetic kidney disease; SGLT2 inhibitors; non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists; up-to-date management of diabetic kidney disease.

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

AA	Arteriola Aferente
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AE	Arteriola Eferente
AGE	Produtos Finais de Glicação Avançada
AMP	Monofosfato cíclico de adenosina
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
Ang II	Angiotensina II
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMO-DRC	Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DRD	Doença Renal Diabética
DRND	Doença Renal Não Diabética
EO	Estresse Oxidativo
ERO/ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IRT	Insuficiência Renal Terminal
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
RAC	Relação Albumina/Creatina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TSR	Terapia de Substituição Renal

LISTA DE FIGURAS E ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismos subjacentes à DRD - Interação de três mecanismos fisiopatológicos – metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios	15
Figura 2 - Morfologia renal normal e alterações estruturais glomerulares na DRD	27
Figura 3 - Espessamento da MBG na DRD precoce (ácido periódico – Schiff e manchas de prata).	28
Figura 4 - Expansão mesagial na DRD (coloração com ácido periódico-Schiff).	28
Figura 5 - Esclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson) na DRD (H&E, ácido periódico-Schiff, tricrômio de Masson e manchas de prata).	28
Figura 6 - Lesões patológicas na DRD.....	30
Figura 7 - Fluxograma para o início de uso de insulina em pacientes com DM2 com base no PCDT DM2 do SUS.	43
Figura 8 - Resumo dos principais medicamentos e as metas terapêuticas.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores de risco para DRD	13
Quadro 2 - Mecanismos mediadores da lesão tecidual na DRD	14
Quadro 3 - Estágios da DRD com fenótipo clássico (proteinúrico)	22
Quadro 4 - Estágios da DRD, em relação ao risco de progressão para DRCT	23
Quadro 5 - Rastreamento de DRD	24
Quadro 6 - Classificação da DRC segundo os níveis de albuminúria	25
Quadro 7 - Principais alterações patológicas na DRD	29
Quadro 8 - Classificação da DRD segundo lesões glomerulares	30
Quadro 9 - Sinais de alerta para indicação de biópsia renal no paciente com DM	31
Quadro 10 - Diferenças básicas na DRD no DM1 e DM2	32
Quadro 11 - Recomendações nutricionais para pacientes com DRC e DM – várias diretrizes (KDIGO 2022 e 2024; ADA 2025; SBD 2024)	37
Quadro 12 - Observações/recomendações da insulinoterapia na DM2	44
Quadro 13 - Classificação da hipercalemia	51
Quadro 14 - Ações para controlar a hipercalemia (potássio >5,5 mmol/l) na DRC	52
Quadro 15 - Resumo do resultado da revisão integrativa	58
Quadro 16 - Resumo do tratamento farmacológico da DRD – controle pressórico	60
Quadro 17 - Resumo do tratamento farmacológico da DRD – controle glicêmico	62

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	11
2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1 – DRD	12
2.1.1 – Definição, epidemiologia e fatores de risco.....	12
2.1.2 –Fisiopatologia.....	14
2.1.3 – Fenótipos, história natural da doença e apresentação clínica	21
2.1.4 – Rastreamento da DRD.	24
2.1.5 – Histopatologia da DRD e quando indicar biópsia renal.....	26
2.2 – ABORDAGEM DO PACIENTE COM DIABETES E COM DOENÇA RENAL..	31
2.2.1 – Avaliar a causa da doença renal (DRD versus DRND)	31
2.2.2 – Avaliar a taxa de progressão da doença renal e as limitações dos biomarcadores.....	32
2.2.3 – Avaliar complicações diabéticas extrarrenais.....	35
2.3 - TRATAMENTO	35
2.3.1 – Dieta – Terapia nutricional	35
2.3.2 – Atividade física, controle de peso e cessação do tabagismo – mudanças de estilo de vida	37
2.3.3 – Terapia farmacológica	37
2.3.3.1 – Controle pressórico	38
2.3.3.2 – Controle glicêmico.....	41
2.3.3.3 – Controle lipídico	49
2.3.3.4 – Controle da acidose.....	50
2.3.3.5 – Controle do Potássio	51
2.3.3.6– Controle da anemia	53

2.3.3.7 – Controle da hiperuricemia.....	54
2.3.3.8 – Controle do DMO-DRC.....	55
2.3.3.9 – Novos tratamentos e terapias complementares	55
3 –MATERIAL E MÉTODOS.....	56
3.1 – DESENHO	56
3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	56
4 – RESULTADOS	57
5– DISCUSSÃO	58
6 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
7– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

1 – INTRODUÇÃO

A epidemia de obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), em franco crescimento na sociedade moderna, é considerada, pelas organizações de saúde e classes médicas mundiais, como sendo o maior problema de saúde pública atual.¹ O diabetes é a causa mais comum de doença renal crônica (DRC) e de insuficiência renal terminal (IRT), responsável por aproximadamente 50% dos novos casos de terapia de substituição renal (TSR –hemodiálise e hemofiltração contínuas; hemodiálise intermitente; diálise peritoneal) na maioria dos países desenvolvidos, segundo a *American Diabetes Association* (ADA).^{2,3} Os dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de 2023 indicam que 31% dos casos de DRC em diálise, no Brasil, são de pacientes com diabetes mellitus.⁴

Conforme as recomendações da ADA, a DRC causada por DM, tradicionalmente denominada nefropatia diabética (ND), deveria ser substituída pelo termo doença renal do diabetes (DRD) para reforçar a importância e o foco no comprometimento renal diretamente relacionado com o diabetes mellitus tipos 1 e 2 (DM1 e DM2, respectivamente).⁵ Tal termo foi ratificado pela *National Kidney Foundation* (NKF) e a *American Society of Nephrology* (ASN), que concordaram, também, que o termo “nefropatia” deveria ser reservado aos pacientes com proteinúria detectável, persistente e associada, geralmente, à hipertensão arterial (HA).⁶

Cabe salientar, após estudos observacionais, que a DRD é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV).⁷ Apesar de novos fármacos com eficiência comprovada para benefícios renais e cardiovasculares, tais como dapagliflozina e empagliflozina (tipos de inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 - iSGLT2),^{8,9} e finerenona (antagonista seletivo não esteróide do receptor mineralocorticoide - ns-MRA),¹⁰ entre outros, e tratamentos integrados de equipe multiprofissional (nefrologistas, cardiologistas, endocrinologistas, nutricionistas etc.), a DRD continua sendo responsável por aumentos significativos das altas taxas de morbidade e mortalidade no Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).¹¹ Tal sociedade, considera a DRD como um dos mais graves desfechos clínicos do DM, fruto provável do aumento da incidência do DM2, falta de diagnóstico precoce e tratamento mal direcionado e/ou pouco eficaz.^{12,13} Da mesma forma, o diagnóstico de DRD em estágio adiantado vem se tornando bem comum.^{6,14}

Portanto, a realização de uma revisão integrativa da literatura sobre a DRD e as novas abordagens no manejo dessa doença são de grande importância para os profissionais de saúde, visando atualizá-los sobre o que a comunidade científica/acadêmica considera como relevante para o estabelecimento da melhor estratégia no tratamento para um determinado grupo de

pacientes, com um fenótipo característico comum, e, talvez, a busca de tratamento mais personalizado. O objetivo deste trabalho é apresentar uma síntese objetiva para esses profissionais, ampliando o conhecimento da doença em si, abordando, sua definição, a epidemiologia, fatores de risco, a fisiopatologia e possíveis variações para cada tipo de fenótipo, além das avaliações necessárias ao diagnóstico, a classificação da doença e a melhor estratégia de tratamento multiprofissional, visando a redução da progressão da DRD e a melhora da qualidade de vida para o paciente.

2 – FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 – DRD

2.1.1 – Definição, epidemiologia e fatores de risco

A DRD é uma DRC, causada por DM, de caráter progressivo e irreversível, sendo definida e diagnosticada clinicamente por persistência da albuminúria (aumento da excreção urinária da proteína albumina maior ou igual a 3,4 mg/mmol ou 30 mg/24h) e pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) menor que 60 mL/min/1,73 m², por mais de 3 meses, ou redução progressiva na TFGe, a partir de um valor menor que 60 mL/min/1,73 m², quando o diabetes for de longa duração (Ex.: maior que 10 anos - principalmente em DM1) e na ausência de sinais ou sintomas de outras causas primárias de dano renal.^{15,16} Normalmente, a DRD está associada a retinopatia, principalmente, em pacientes com DM1.¹⁷ Como será mencionado neste trabalho, a apresentação clínica clássica da DRD é caracterizada por hiperfiltração glomerular nos estágios iniciais da doença.

Pacientes com DM têm probabilidades quase duas vezes maiores de desenvolver DRC do que aqueles sem diabetes.¹ No entanto, a prevalência/percentagem de DRC causada por DM (DRD) não é precisa e varia amplamente entre os países, conforme as estimativas realizadas em diversos estudos epidemiológicos.¹⁷ Basicamente, a imprecisão ocorre porque as pessoas com DM podem desenvolver DRC por outras causas, particularmente pessoas com DM2 que possuam outras comorbidades (hipertensão, dislipidemia, obesidade etc.), e a biópsia renal, padrão ouro para o diagnóstico preciso da DRD, raramente é realizada. A DRC em pessoas com DM, onde está DRC não é consequência direta da diabetes, é definida como doença renal não diabética (DRND). Quanto à variação desses estudos/levantamentos epidemiológicos, podemos destacar que os mesmos não são padronizados (parâmetros diferentes - diferentes equações e

limites para estimativa da TFGe, diferenças no tempo, frequência e método de medição da albuminúria, desenho do estudo etc.), impedindo uma comparação adequada para realizar uma análise dos resultados mais abrangentes.¹⁸

No entanto, tais estudos epidemiológicos permitem estimar que a DRD, em algum determinado estágio, pode se desenvolver em quase metade dos pacientes com DM2 e um terço daqueles com DM1 durante a vida. Cerca de 20% dos adultos com DM2 desenvolverão uma TFGe < 60 mL/min/1,73 m², e entre 30 a 50% terão albuminúria elevada.^{17,18} Normalmente, a incidência anual de albuminúria é de cerca de 8% no DM2 e aproximadamente 2% a 3% no DM1. A incidência de baixa TFGe é de aproximadamente 2% a 4% ao ano, independentemente do tipo de DM.¹⁸ Segundo a SBN (Censo Brasileiro de Diálise 2023)¹⁸, a incidência de pacientes com DRD em tratamento de substituição renal, no Brasil, tem se mostrado mais ou menos estável (31% - 2020; 30% - 2021; 32% - 2022; e 31% - 2023), apesar do paradoxal incremento de DM.

Certos fatores de risco para DRD são alvos importantes na prevenção ou retardo da DRC e na própria personalização de estratégias de tratamento.¹⁹ Os fatores de risco, denominados não modificáveis (genéticos, sexo masculino, idade e duração do diabetes), estariam associados ao início e o estágio da doença. Os fatores de risco modificáveis ou tratáveis englobam o mau controle glicêmico (hiperglicemia), hipertensão arterial sistêmica (HAS), anormalidades lipídicas (Ex.: dislipidemia), tabagismo, obesidade etc., e estariam associados à progressão da DRD.^{19;76} O Quadro 1 lista os principais fatores de risco.^{76,77} Destaca-se que muitos desses fatores de risco listados prevalecem ou são mais comuns em populações desfavorecidas economicamente em todo o mundo, predispondo ao aparecimento mais frequente e precoce de diabetes e DRC nesta população.

Quadro 1 - Fatores de risco para DRD

MODIFICÁVEIS	NÃO MODIFICÁVEIS
Mau controle glicêmico (hiperglicemia); Hipertensão; Anormalidades lipídicas; Fumar; Obesidade; Estilo de vida sedentário ou baixa intensidade de atividade física; Diabetes gestacional materno; Síndrome metabólica; Resistência à insulina; Inflamação de baixo grau; Endotoxinas; Produtos finais de glicação avançada; Estresse Oxidativo; Infecções recorrentes ou crônicas; Episódios de lesão renal aguda; Ingestão de sal; Deficiência de vitamina D; Doença periodontal; Peso de nascimento.	Genéticos; Sexo masculino; Longa duração do DM; Idade de início do diabetes entre 5 e 15 anos; Idade avançada; História familiar de DRD, DM2, hipertensão e resistência à insulina; Etnia.

DM: Diabetes mellitus; DM2: Diabetes tipo 2.

Fonte: elaboração do autor, adaptada de American Diabetes Association(2022) e KDIGO (2024).^{76;77}

Com relação a fatores genéticos para o desenvolvimento da doença, as pesquisas de associação entre os polimorfismos dos gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), assim como polimorfismos do receptor de angiotensina 2 (AT1), aldolase redutase e proteína quinase C (PKC), entre outras, demonstraram resultados conflitantes.^{20,21} No entanto, pacientes com DM1 e aqueles com DM2 que têm um parente com DRD estão com risco aumentado para o desenvolvimento da doença.²² Aparentemente, os afro-americanos, hispânicos e asiáticos, são mais sujeitos (2 a 3 vezes) à DRD associada à DRC terminal.²² Essa possível discrepância pode ser atribuída a outra causa, como a maior frequência de DM2 e obesidade entre os indivíduos mais jovens dessas populações, que favorecem um desenvolvimento mais precoce de complicações diabéticas.

2.1.2 – Fisiopatologia

A DRD é heterogênea e envolve uma complexa interação de vários mecanismos fisiopatológicos, que atuam concomitantemente. Os mecanismos envolvidos na DRD podem ser descritos como resultantes da interação de três processos principais, os componentes metabólicos (alterações metabólicas - induzidas pela hiperglicemia, resistência à insulina, obesidade e dislipidemia), hemodinâmicos (alterações na hemodinâmica glomerular) e inflamatórios / fibróticos, cada um com contribuições variáveis em cada paciente e/ou grupo de pacientes.²³ As interações entre tais mecanismos podem determinar o estado de hiperfiltração e proteinúria, o nível de infiltração de células inflamatórias, alterações na membrana glomerular e podocitária, culminando com fibrose progressiva e perda de função renal.²⁴ O quadro 2 apresenta um resumo dos principais mediadores da lesão tecidual na DRD, separadas por processos. A Figura 1 apresenta um breve resumo da interação desses mecanismos subjacentes à DRD.

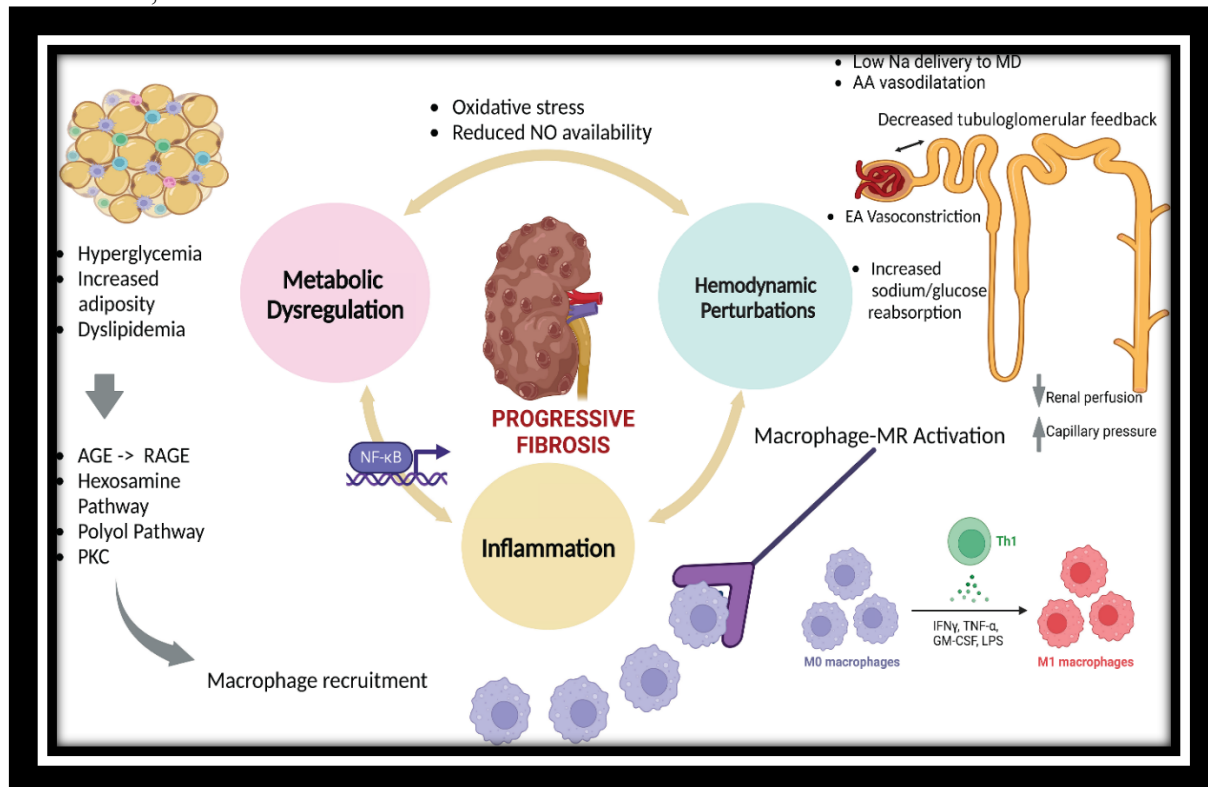
Quadro 2 - Mecanismos mediadores da lesão tecidual na DRD

Alterações metabólicas	Alterações na hemodinâmica glomerular	Inflamação/Fibrose
ROS; RNS; AGE.	Ang II (SRRA “anormal” e tSRAA); Reabsorção de glicose/sódio (SGLT2) e controle do sódio; Endotelina 1 (ET-1).	TNF- α ; IL-1 e IL-6, IL-18 MCP-1, MMP-9; TGF- β ; Fibronectina; Colágeno-I e IV e CTGF

ROS: espécies reativas de oxigênio; RNS: espécies reativas de Nitrogênio; AGE: produtos final de glicação avançada; Ang II: Angiotensina II; SRAA: sistema-renina-angiotensina-aldosterona; tSRAA: sistema-renina-angiotensina-aldosterona local ou tecidual; SGLT2: cotransportador de sódio-glicose-2; TNF- α : fator de necrose tumoral; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos; MMP-9: metaloproteinase da matriz 9; TGF- β : fator de crescimento transformador beta; CTGF: fator de crescimento de tecido conjuntivo.

Fonte: elaborado pelo autor, baseado no artigo “Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation”.¹²

Figura 1 - Mecanismos subjacentes à DRD - Interação de três mecanismos fisiopatológicos – metabólicos, hemodinâmicos e inflamatórios



AA, arteríola aferente; AGE, produtos finais de glicação avançada; EA, arteríola eferente; GM-CSF, fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos; IFNγ, γ-interferon; LPS de lipopolissacarídeo; MD, mácula densa; NO, óxido nítrico; NF-κB, fator nuclear κ intensificador da cadeia leve da célula β ativada; RAGE, produtos finais de glicação avançada ligados a receptores. Fonte: Diabetes Care. “Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression”.²³

Em um ambiente glicêmico sustentado, as células renais, que possuem como transportadores de glicose os tipos 1 (GLUT 1) e 2 (GLUT 2) (não dependentes do GLUT 4 - não dependentes de insulina), na tentativa de retomar a homeostase, promovem o influxo de glicose, induzindo a glicotoxicidade intracelular.²⁵ Esse aumento da glicose intracelular hiper estimula as vias de oxidação normais de glicose (glicólise, ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons – CTE) e as vias alternativas, contribuindo para a indução do EO (desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e antioxidantes) e aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO ou ROS - na sigla em inglês) e de nitrogênio (ERN ou RNS- na sigla em inglês).²⁵ O EO pode resultar na degradação de estruturas biológicas essenciais para o funcionamento orgânico celular.²⁶ Cabe destacar que a atuação das ROS, no rim diabético, promove a redução da regeneração de antioxidantes.²⁵ A excessiva estimulação

da glicólise e do ciclo de Krebs gera uma produção exacerbada de dinucleotídeo flavina adenina reduzida (FADH₂) e nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), “superalimentando” a CTE de seus insumos, tornando-a grande fonte de ROS, sobretudo, nas células renais (grande número de mitocôndrias).^{27,28} Essas células, com disfunção mitocondrial (mitocôndrias hiperpolarizadas – auto potencial redox), serão incapazes, com o passar do tempo, de realizar a biogênese mitocondrial, contribuindo para a produção de mitocôndrias defeituosas, com síntese reduzida de ATP e, conseqüentemente, lesão celular, mediada por inflamação, fibrose, e apoptose.

O aumento da glicemia intracelular, quando está acima da capacidade que as vias normais têm de processar a glicose, acarreta em um “desvio”, ativando outras vias metabólicas alternativas (poliol, hexosaminas).²⁸ O aumento do acionamento da via poliol acarreta no aumento de sorbitol (aumento da atividade de aldose redutase) e baixa disponibilidade de NADPH²⁹, comprometendo a defesa antioxidante, induzindo o desequilíbrio redox (aumento do O₂⁻), aumentando o EO e estimulando, ainda mais, as vias alternativas (aumento do O₂⁻ inibe a glicólise).^{30,31} A via poliol, também, quando acionada, aumenta a relação NADH:NAD, induzindo a produção de diacilglicerol (DAG) que, por sua vez, ativa a via da proteína quinase C (PKC).³² O aumento da PKC, nas células renais, estimula rotas de lesão. Uma delas é a indução e ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que, no estágio inicial da DRD, irá aumentar a disponibilidade de óxido nítrico (NO). O aumento de NO contribui para níveis aumentados de prostaglandinas E₂, aumento da ação da angiotensina II (Ang II) e ativação do fator vascular de crescimento (VEGF), que, nos rins, aumentarão a permeabilidade, disfunção endotelial, hiperfiltração glomerular e albuminúria.³³ No entanto, a hiperglicemia prolongada, no tempo, e constante promove uma redução de eNOS (redução de BH₄), levando a redução de síntese de NO pelo endotélio vascular, o que irá causar vasoconstrição, principalmente, na arteríola eferente (AE), e aumento da pressão arterial sistêmica e glomerular.³⁴ A outra rota de lesão, promovida pelo aumento da PKC, é a indução/ativação do *transforming growth factor-beta* (TGF-β) e do inibidor fibrinolítico ativador de plasminogênio-1 (PAI-1). Tal ativação irá contribuir, de forma significativa, para a deposição de fibronectina e colágeno (tipo I e IV), com o acúmulo de matriz extracelular (MEC) e, conseqüente, hipertrofia renal, glomeruloesclerose e fibrose.³⁵ A via das hexosaminas, basicamente, promove alterações patológicas na expressão gênica, aumentando a produção de citocinas inflamatórias e alguns fatores de transcrição (TNF-α e TGF-β), induzindo assim danos renais, através do EO,

e superprodução de proteínas de MEC.³⁵ Destaca-se que tal via, também, contribui para redução de antioxidantes.^{12,27}

Os AGE são formados, naturalmente, através de reações aminocarbonilo não-enzimáticas, também denominadas de reações de Maillard (glicação).^{36,37} Os AGE tem a capacidade de modificar as estruturas, propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas (geração de radicais livres, formação de ligações cruzadas com proteínas ou interações com receptores celulares), induzindo danos celulares. A formação de AGE é predominantemente endógena, mas esses produtos podem ser introduzidos no organismo por fontes exógenas, como o fumo e a dieta.³⁶ Os AGE dietéticos que escapam da absorção gastrointestinal interagem com a microbiota, desencadeando inflamação local e liberação de mediadores inflamatórios.³⁷ O excesso de glicose promove, por um simples efeito de massa, o aumento, de forma acelerada de AGE.³⁸ Nos rins, os AGE extracelulares, formados a partir de proteínas de MEC, possuem hidrólise enzimática diminuída por alteração nas estruturas proteicas, ocasionando o acúmulo no espaço extracelular, aumento de MEC, glomeruloesclerose e, conseqüentemente, fibrose renal.³⁹ Outro aspecto, importante, é a ligação dos AGE à diversos de seus receptores transmembranares (RAGE), em vários tipos de células imunológicas (Ex.: células T e macrófagos) e renais. Tais ligações, além de aumentarem a produção de ROS e o EO (ativação direta da enzima NOX através do estímulo mitocondrial), induzem a produção de diversas citocinas (fator de necrose tumoral alfa–TNF- α , interleucina 1 alfa e beta – IL-1-alfa etc.), por meio da ativação de fatores de transcrição nucleares (ativam a expressão de genes pró-inflamatórios e pró-fibróticos), que promovem processos inflamatórios (infiltração por linfócitos, macrófagos e miofibroblastos) e alterações morfofuncionais.^{40,41}

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) “circulante” é uma via hormonal complexa responsável por regular o volume sanguíneo, o equilíbrio eletrolítico e a resistência vascular sistêmica.⁴² A Ang II (hormônio peptídico) é o principal mediador dos efeitos fisiológicos do SRAA “circulante”, sendo seus receptores (AT1-R e AT2-R - receptores transmembranares acoplados à proteína G) responsáveis por respostas fisiológicas diferentes e muitas vezes opostas (homodímeros e heterodímeros entre si). O AT1-R é responsável pela maioria das conseqüências da ativação deste sistema tais como: vasoconstrição, retenção de sódio, estimulação da liberação de aldosterona, proliferação celular, hipertrofia cardíaca e vascular, participação no EO e inflamação. Já o AT2-R, apesar de não se conhecerem totalmente suas funções, possui uma expressão aumentada nas situações patológicas, desempenhando funções protetoras, tais como: apoptose celular (ativação da MKP-1 e da PP2A

→ inibição das ERK1/2), defesa antioxidativa do endotélio (ativação da SHP-1 → inibindo a atividade da NADPH oxidase), vasodilatação (estímulo do eNOS através da PKA), diminuição da atividade simpática (ativação da PLA₂ → liberação de AA → hiperpolarização e diminuição da excitabilidade das células), além de ser uma via anti-inflamatória (diminuição da expressão da IL-6 e redução da atividade do NF-kB).⁴² Após diversos estudos recentes, verificou-se que algumas células renais (glomerulares, mesangiais e podocitárias) produzem componentes semelhantes ou iguais do SRAA circulante (Ang II e diferentes peptídeos de angiotensina – Ang I a Ang IX - produzidas por quimase independente da enzima conversora da angiotensina – ECA local ou endotelial; receptores de Ang II; renina; e angiotensinogênio), denominado de SRAA local ou tecidual (tSRAA). Basicamente, esse tSRAA seria uma variável do SRAA circulante, exercendo uma atividade reguladora, promovendo efeitos parácrinos e autócrinos na fisiologia e homeostase dessas células renais, tais como: crescimento, proliferação, diferenciação, migração e apoptose celular, além da remodelação da matriz extracelular (MEC) e inflamação.⁴² Portanto, podemos afirmar que o SRAA possui um duplo papel (hormônio circulante – SRAA circulante - e regulador específico do tecido - tSRAA). A hiperglicemia sustentada aumenta as atividades do SRAA circulante e tSRAA. Tais atividades aumentadas ainda não estão totalmente compreendidas. Alguns estudos sugerem que podem estar relacionadas ao aumento da atividade quimase (ECA local) e de outras enzimas (Ex.: catepsina D que gera Ang I; etc.). Essa elevação de Ang II e sua ligação ao AT1-R promove uma hiperativação anormal do SRAA⁴², que acarretará hiperplasia precoce e hipertrofia tardia das células renais (estímulo de TGF-β, IL-6 e proteína MCP-1), aumento da capacidade migratória das células imunológicas, ativação da NADPH oxidase, aumento da produção de ROS, estímulo a translocação de NF-kB ao núcleo (ativação e *upregulation* do NF-kB - aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias) e aumento na expressão de moléculas de adesão celular e fibrose.^{43,44}

As alterações na hemodinâmica renal, secundária a hiperglicemia, são evidenciáveis na DRD precoce. Basicamente, tais alterações, inicialmente, são caracterizadas por hiperperusão, hipertensão e hiperfiltração glomerular, que acarretam alterações funcionais e estruturais nos glomérulos, que resultaram em albuminúria, aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) com subsequente redução, hipertrofia glomerular, expansão mesangial, lesão podocitária, glomeruloesclerose e fibrose renal.⁴⁵ Os distúrbios metabólicos persistentes na DRD, já citados acima, resultam em uma elevação sustentada da pressão, assim como dificultam o controle dos níveis pressóricos, agravando as lesões renais iniciais. O mecanismo dessa hipertensão é

complexo e multifatorial, envolvendo alterações no controle do sódio, ativação “anormal” do SRAA sistêmico e/ou do tSRAA e do sistema nervoso simpático (SNS).⁴⁶ Essas anomalias acabam mediando a vasoconstrição, principalmente da arteríola eferente (AE), e aumento do volume extracelular, com consequente elevação da pressão arterial e pressão glomerular.⁴⁷ Nesse processo podemos destacar que o aumento de glicose filtrada na barreira de filtração glomerular, acarreta num aumento de reabsorção ativa de glicose no túbulo proximal (indução e aumento da expressão do cotransportador *Sodium Glucose Cotransporter* - SGLT – principalmente o SGLT2) e, consequente, aumento de reabsorção de sódio. A baixa concentração de sódio é sentida pela mácula densa e túbulo distal, desativando o mecanismo de feedback tubuloglomerular.^{46,47} Esse evento em conjunto com o próprio ambiente hormonal associado ao DM (elevação dos níveis de glucagon, peptídeo atrial natriurético e hormônio de crescimento, entre outros), provoca um efeito dilatador, principalmente, sobre a arteríola aferente (AA).⁴⁸ O aumento do SGLT2, também, acarreta um aumento de consumo de energia e da demanda de oxigênio no córtex renal e na medula, o que gera uma isquemia relativa e aumento da expressão de marcadores de estresse celular (NGAL e KIM1).¹² As consequências hemodinâmicas são o aumento persistente da TFG do single néfron, hiperfiltração e hipertensão glomerular. Essa hipertensão glomerular, em conjunto com a hipertrofia concomitante, promove uma agressão mecânica às paredes glomerulares, levando a um processo de esclerose do tufo, após uma série de fenômenos intermediários, como a proliferação de células mesangiais, com aumento de produção de matriz; a lesão de células endoteliais, com a possível formação de microtrombos; e a lesão de podócitos, com consequente aderência ao folheto parietal da cápsula de Bowman e formação de sinequias.^{12,53} Cabe ressaltar que resposta miogênica (tensão de cisalhamento), causada pela hipertensão glomerular, o excesso de glicose, a inflamação e os ROS aumentam, de forma significativa, a produção de Ang II nas células renais (tSRAA).⁴⁸ Essa tensão de cisalhamento no vaso, também, aumenta a síntese da endotelina 1 (ET-1 - células mesangiais dos rins), que contribuem para a vasoconstrição.

Outro aspecto importante, fruto de estudos recentes, são os efeitos dos trocadores iônicos *sodium-hydrogen exchangers* (NHE), presentes em diversos tipos de células renais, na patogênese da DRD. Basicamente, os NHE agem na regulação da translocação do íon de sódio (Na^+) e do íon de hidrogênio (H^+) nas diversas funções celulares, tais como a manutenção do pH intracelular, volume de líquido e sobrevivência celular.⁴⁹ Nas células tubulares e da mácula densa, as isoformas NHE1, NHE2 e NHE3 são responsáveis por induzir a hipertensão intraglomerular, a proliferação mesangial e a promoção ou inibição da morte celular

programada (fatores apoptóticos), contribuindo para a fibrose renal.^{50,51} Por exemplo, os receptores NHE2 da mácula densa atuam na liberação de renina, quando ocorre o “encolhimento” celular (desencadeado pela hipertonidade), induzindo a uma atividade excessiva do SRAA e aumento da pressão intraglomerular.⁵²

Destaca-se que a prevalência da hiperfiltração glomerular depende, em parte, da duração da diabetes. No DM1 com duração inferior a 10 anos, a prevalência tem variado entre 34 e 67% e no DM2 (duração é mais difícil de determinar) a prevalência tem variado entre 6 e 23%.⁵⁴ As justificativas para menor prevalência podem ser a idade mais elevada dos pacientes, com glomeruloesclerose resultante do envelhecimento renal e/ou da HAS.⁵³

Conforme mencionado, a DRD está associada à inflamação renal sistêmica e intrarrenal. Os estímulos metabólicos e hemodinâmicos persistentes resultam em lesões celulares que liberam moléculas (ROS, AGE, ácidos graxos livres etc.), conhecidas como padrão molecular associado ao perigo (DAMPs). Essas moléculas DAMPs recrutam os macrófagos infiltrados no tecido renal e suas interações, através dos seus receptores celulares de reconhecimento (Toll-like 2 e 4 – TLRs 2 e 4; receptor de produtos de glicação avançada - RAGE), ambos regulados positivamente pela hiperglicemia,⁵⁵ promovem a ativação da resposta imune inata intrarrenal, onde os linfócitos e macrófagos interagem de modo bidirecional, promovendo inflamação crônica. Os macrófagos processam os DAMPs e os apresentam às células T, expressando moléculas de membrana (chamadas coestimuladoras) e produzem citocinas (IL-12 e outras) que estimulam as respostas da célula T, mais especificamente as células linfocíticas Th1 (tipo de célula ou linfócito T CD4+). Nessa via imune clássica, as Th1 liberam linfocinas mediadoras, mas especificamente o interferon-gama (IFN- γ) que ativam os macrófagos e os diferencia (polariza) para o fenótipo M1. Esses M1 promovem o aumento do EO (aumento de ROS) e produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , TGF- β , PDGF). A TGF- β é o principal mediador da hipertrofia das células mesangiais e do acúmulo de matriz mesangial extracelular glomerular (diminuição de produção de metaloproteínases de matriz – responsável por manter o controle da matriz extracelular por meio de degradação).⁵⁵ A TNF- α é a responsável, também, pela hipertrofia renal, injúria de células tubulares e podócitos.⁵⁴ Cabe ressaltar, que o próprio tecido renal diabético sintetiza e secreta fatores pró-inflamatórios que irão se manifestar nas células do parênquima renal, exacerbando, ainda mais, o processo inflamatório.⁵⁵ Além disso, a interação DAMPs/receptores promove a ativação de alguns fatores moleculares e de transcrição, tais como o TNF- α que ativa a NF- κ B. Desta forma, o NF- κ B tem sido referenciado como um regulador primordial de processos imunes e inflamatórios durante a DRD.⁵⁶

Ressalta-se que à medida que a DRD progride, existe uma relação clara entre o grau de fibrose/atrofia tubular (IFTA) e o declínio da TFG. Danos às células tubulares proximais causadas por AGE, Ang II e albuminúria também resultam em aumento de TGF- β , com consequente conversão de pericitos em miofibroblastos (transformação epitelial mesenquimal), infiltração de macrófagos e excesso de deposição de colágeno e fibronectina.⁵⁷

2.1.3 – Fenótipos, história natural da doença e apresentação clínica

Os pacientes com DRD possuem diversas apresentações clínicas e diferentes taxas de progressão da doença. Até pouco tempo, a proteinúria era considerada a marca clínica da DRD e um fator de risco independente para doença renal crônica terminal (DRCT). Da mesma forma, acreditava-se que pacientes com DRD desenvolviam proteinúria antes da perda da função renal.⁵⁸ No entanto, estudos epidemiológicos mais recentes têm apresentado evidências crescentes de que uma proporção substancial de pacientes, com DM1 e DM2 (principalmente), apresenta perda da função renal na ausência de proteinúria.⁵⁸ Dessa forma, foram reportados mais três novos fenótipos distintos, caracterizados por: regressão da albuminúria; rápido declínio da TFG; e DRD sem albuminúria.⁵⁹ Portanto, a DRD pode apresentar o fenótipo clássico (proteinúrico ou albuminúrico) e os outros três que podem ser agrupados em um fenótipo “atípico” ou “não proteinúrico”.

O fenótipo clássico da DRD inclui elevação persistente da albuminúria e declínio da taxa de filtração glomerular (TFG). Nesse fenótipo, numa primeira fase ou estágios iniciais (pré-clínicos), principalmente, em pacientes com DM de longa data, é possível observar um aumento substancial e sustentado da TFG (hiperfiltração glomerular), acompanhado de hipertrofia renal e albuminúria normal (menores que 30 mg/g - categoria A1) ou com ligeiro aumento. Essa fase se estende por poucos anos, seguindo-se um período prolongado (período clínico) de aparente estabilidade do TFG ou leve declínio, no qual, entretanto, já se desenvolvem lesões glomerulares incipientes, cuja única manifestação é a presença de albuminúria persistente de intensidade moderada (entre 30 e 300 mg/g de creatinina – categoria A2 – denominada antigamente como microalbuminúria, termo substituído por “albuminúria elevada”). Nessa fase é possível observar uma HAS leve. Segue-se uma fase, também denominado como período clínico, em que a proteinúria atinge níveis, clinicamente, relevantes (superiores a 300 mg/dia – categoria A3 - denominada antigamente como macroalbuminúria, termo substituído por “albuminúria muito elevada”) e progressivos e a TFG declina continuamente. Nessa fase é possível observar uma HAS consistente. Destaca-se que a evolução

da albuminúria categoria A2 para A3 está, geralmente, relacionada com HAS e a própria redução de TFG. Ao final de um período variável, mas raramente inferior a 10 anos, contados a partir do início da doença, o paciente chega a um estágio de DRC avançada, culminando com a necessidade permanente de terapia de substituição renal (TSR). Cabe notar que, diferentemente do DM1, cujo início é bem marcante, a duração do DM2 é em geral incerta, uma vez que sua instalação é quase sempre insidiosa. Desta forma, a DRD pode ter estado presente durante anos no momento em que o diagnóstico de DM2 é estabelecido. A DRD no fenótipo clássico pode ser dividida em 5 estágios (Quatro 3).⁶⁰

Quadro 3 - Estágios da DRD com fenótipo clássico (proteinúrico)

Estágio	Período	Apresentação Clínica
1	Pré-clínico	Aumento da TFG e albuminúria A1.
2	Pré-clínico	Aumento da TFG e albuminúria A2 intermitente, com PA normal.
3	Clínico	Albuminúria A2 persistente, HAS leve e TFG normal ou com leve declínio
4	Clínico	Albuminúria A3, HAS e declínio da TFG
5	Estágio final	DRC estágio final

A1, A2, A3: categorias de albuminúria utilizados para classificação da DRC e DRD;

Fonte: elaboração do autor, adaptada de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO 2024).⁷⁶

Cabe destacar que a SBD endossa o estadiamento proposto pela KDIGO para o risco de progressão da DRD para DRCT, que combina, de forma independente, estágios baseados na TFG (categorias G1 a G5) e na Relação Albumina/Creatina urinária (RAC – categoria A1 a A3), utilizando os dois parâmetros de forma complementar (Quadro 4).

Como já mencionado, muitos pacientes do fenótipo “atípico”, especialmente no caso do DM2 (sexo feminino, idade mais avançada etc.), que desenvolvem DRD, até mesmo com necessidade de TSR, sem nunca apresentar albuminúria acentuada.⁶⁰ É possível que ao menos parte desses pacientes tenha nefroesclerose hipertensiva, em vez de DRD ou outra glomerulopatia grave. Outra possibilidade, é que esses pacientes tenham pressão arterial (PA) e perfis lipídicos mais bem controlados.^{59,60} O fato a ser destacado e que será comentado no item que irá tratar sobre histopatologia, é que os pacientes do fenótipo “não proteinúrico” apresentam menos características morfológicas típicas, não apenas no glomérulo, mas também no interstício e nas arteríolas.

Quadro 4 - Estágios da DRD, em relação ao risco de progressão para DRCT

				Categoria de Albuminúria RAC (mg/g)		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderado aumento - Microalbuminúrica	Grave aumento - Macroalbuminúria
				< 30	30-299	≥ 300
Categoria de TFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-89			
	G3a	Leve / moderadamente diminuída	45-59			
	G3b	Moderadamente diminuída	30-44			
	G4	Muito diminuída	15-29			
	G5	Falência renal	< 15			

	Risco baixo		Risco intermediário		Risco alto		Risco muito alto
--	-------------	--	---------------------	--	------------	--	------------------

Fonte: Adaptado de KDIGO 2024.⁷⁶

Dentro desse agrupamento “atípico”, podemos destacar que o fenótipo da regressão da albuminúria, provavelmente, mas não sempre, se associa a um relativo sucesso às múltiplas intervenções terapêuticas relacionadas a agentes anti-hipertensivos e, especialmente, renoprotetores e, normalmente, possui um prognóstico mais favorável. O fenótipo de declínio rápido da TFG (maior 4 ml/min/1.73 m²/ano) está associado a um prognóstico ruim, tanto renal como cardiovascular, onde, normalmente, há uma provável contribuição da HAS neste grupo.⁶⁰ Já a DRD sem albuminúria se associa a um fenótipo de maior frequência em mulheres, com HA, tabagista e com ausência de retinopatia. Adicionalmente, os pacientes do fenótipo DRD sem albuminúria apresentam menor risco da progressão da perda de função renal, em comparação com aqueles com DRD clássica. Outro aspecto importante envolve os níveis aumentados de TNF- α , normalmente, associados ao desenvolvimento da DRD do fenótipo “atípico”.^{60,61}

A DRD “atípica” é mais comumente diagnosticada em mulheres, associado a um grupo populacional mais idoso, não fumantes e que tiveram uma duração mais curta de diabetes. Da mesma forma, foi relatado que esses pacientes têm níveis mais baixos de pressão arterial sistólica e diastólica, níveis normais de hemoglobina glicada A1c (HbA1C), colesterol, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL).⁶¹

Tanto na DRD, seja a clássica ou “atípica”, ou no caso mais geral da DRC inexistente uma fórmula capaz de prever a velocidade de queda da TFG, que é uma característica individual de

cada paciente, embora aqueles com proteinúria mais acentuada tendam a progredir mais rapidamente, e com maior frequência.⁶¹

As manifestações clínicas da DRD, assim como DRC, podem ser extremamente discretas ou nem serem percebidas, só se tornando proeminentes, refletindo as complicações resultantes da perda de néfrons (edema, hipertensão, hipercalemia, anemia, acidose metabólica, dores óssea, fraturas etc.), quando a doença chega a fases avançadas.⁶¹ São comuns também os sinais e sintomas decorrentes de comorbidades cardiovasculares, como insuficiência cardíaca congestiva, doença coronariana e insuficiência arterial periférica (na verdade, doenças cardiovasculares são causa importante de morte nesses pacientes).⁶² Há, no entanto, algumas peculiaridades da DRD, como o aparecimento precoce de anemia (por danos às células peritubulares produtoras de eritropoetina) e hiperpotassemia, também precoce, decorrente de hipoadosteronismo hiporreninêmico (hipercalcemia e acidose metabólica hiperclorêmica, - TFG relativamente preservada), além de uma tendência acentuada a desenvolver adinamia óssea, em detrimento das formas mais comuns de doença óssea metabólica associada à DRC (possivelmente porque a insulina facilita a liberação do PTH).^{60,61,62}

2.1.4 – Rastreamento da DRD

O rastreio da DRD deve ser realizado com a TFGe e a albuminúria nas situações apresentadas no Quadro 5, onde, basicamente, a SBD (2024), ADA (2025) e a KDIGO (2024) recomendam que o primeiro rastreamento/triagem da DRD seja feito com amostra de urina aleatória pela manhã para determinação: da razão albumina creatinina (RAC); e da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), utilizando a informação da creatinina sérica, a partir da equação CKD-EPI.⁶³

Quadro 5 - Rastreio de DRD

Quando realizar o rastreio da DRD	Como realizar o rastreio da DRD	Se exames positivos
DM2 → anualmente desde o diagnóstico.	Relação albumina/creatina urinária (RAC); e TFGe (CKD-EPI 2021).	Repetir e confirmar: Descartar causas temporárias (comentada mais abaixo); e Considerar uso de cistatina C sérica para estimar TFG. Se alteração persistente: iniciar o tratamento.
DM1 → 1x/ano, após 5 anos do diagnóstico, a partir de 11 anos de idade.		

Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado do “Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”.⁶³

A albuminúria é um marcador/preditor precoce do dano renal no DM e, ao mesmo tempo, representa um marcador/preditor da disfunção endotelial generalizada presente na DM, ligando o envolvimento renal ao comprometimento de eventos cardiovasculares, tal como IC e cerebrais (AVE). O seu nível “muito elevado” (macroalbuminúria), independente de DM1 ou DM2, é considerado, ainda, o principal preditor de mortalidade, independente da TFG e de outros fatores de risco cardiovasculares. Ressalta-se, após estudos recentes, que a albuminúria reflete não apenas lesão glomerular em si, mas também lesões tubulares (albumina filtrada é reabsorvida no nível tubular).^{63,64}

A albuminúria pode ser avaliada de três formas, preferencialmente: albuminúria de 24 horas (padrão ouro para avaliação de albuminúria e pode fornecer informações adicionais importantes sobre a ingestão de sódio e proteína etc.); albuminúria em amostra isolada de urina; e relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina.^{63,64} Os valores de albuminúria utilizados para classificação da DRC e DRD pode ser observado no Quadro 6.

Quadro 6 - Classificação da DRC segundo os níveis de albuminúria

Classificação	Albuminúria de 24 horas (mg/24horas)	Albuminúria amostra isolada de urina (mg/mL)	RAC amostra isolada de urina (mg/g)
A1 - Normal	< 30	< 20	<30
A2 - Moderado aumento	30-299	20-199	30-299
A3 - Grave aumento	≥ 300	≥200	≥300

Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado do “KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease”.⁶³

Tendo em vista a variação do valor diário de excreção de albumina na urina (cerca de 30 a 40%), as sociedades (SBD, ADA, SBN etc.) recomendam, para confirmação da albuminúria, o uso da urina de 24 horas, preferencialmente.⁶³ Recomendam, também, que o diagnóstico de albuminúria seja confirmada em 2 de 3 amostras de urina, em intervalo de 3 a 6 meses, fruto dessa grande variabilidade diária e da influência de outros fatores (exercício físico intenso, febre, IC descompensada, gestação, hiperglicemia grave, infecção do trato urinário, HA não controlada, menstruação, gestação etc.).⁶⁴

A dosagem da creatinina sérica e a TFG e sempre foram as principais ferramentas para avaliação da função renal a nível clínico. Porém, como a produção da creatina sérica é dependente de certas variáveis (Ex.: massa corporal magra, idade, sexo, hábitos alimentares e atividade física), possui baixa sensibilidade para detectar graus leves de perda de função renal e cerca de 7% a 10% de sua excreção ter origem na secreção tubular (superestimando o resultado),⁶⁴ a SBN e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML) não recomendam considerar os limites de valores de referência da creatinina sérica

como índice de avaliação da função renal. A recomendação é utilizar, apenas, a TFGe (utiliza o valor da creatinina sérica no cálculo), considerada mais sensível e específica como marcador da função renal.⁶⁵ Cabe salientar que a cistatina C tem se mostrado superior à creatinina como um marcador mais sensível e específico para avaliação da função renal, particularmente em graus leves de perda da função renal. Portanto, essas sociedades, também, recomendam em adultos, com risco de DRC, se a cistatina C estiver disponível, a sua utilização, combinada ou não com creatinina, para o cálculo de TFGe.^{64,65}

No caso da TFGe, a SBN e a SBPC/ML, assim como as diretrizes da ADA (2025), KDIGO (2024) e SBD (2024), recomendam a equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology*) de 2021. Esta equação foi atualizada em 2021, com uma alteração, a retirada da correção/fator de entrada da raça, uma vez que superestimavam a função renal, e consequentemente retardavam a implementação de tratamentos, inclusive, diálise e transplante renal.⁶⁵ Portanto, desde 2021 a equação CKD-EPI somente utiliza como fatores de entrada a creatina sérica, a idade e o sexo. Cabe destacar que existem diversos “sites” na internet onde é possível realizar o cálculo do TFGe, por meio de uma “calculadora”.

Destaca-se que pacientes que possuam $\text{TFG} < 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou albuminúria A3, ou diante de outras circunstâncias, como queda rápida da TGF, anormalidades persistentes no potássio sérico ou hematúria inexplicada, entre outras, devem ser rapidamente referenciados a um nefrologista. Como será rapidamente citado no próximo tópico, a ocorrência de hematúria funciona como sinal de alerta para a presença de doença renal não diabética (DRND) em pacientes com DM, como as glomerulopatias primárias (nefropatia de IgA), as doenças por imunocomplexos (lúpus eritematoso sistêmico - LES), glomerulonefrites pós-infecciosas e vasculites, o que implicará na realização de exames de autoimunidade (LES, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos - ANCA) e complemento sérico.^{73,74}

2.1.5 – Histopatologia da DRD e quando indicar biópsia renal

Alterações na estrutura dos compartimentos renais contribuem para o desenvolvimento da DRD. As alterações patológicas mais significativas de pacientes com DRD são as lesões glomerulares, mais especificamente, a hipertrofia glomerular (aumento no volume glomerular), expansão mesangial (difusa e/ou nodular) e o espessamento das membranas basal glomerular (MBG - acima dos limites esperados para a idade).⁶⁶ A figura 2 apresenta uma comparação entre o glomérulo renal normal e o glomérulo diabético, ressaltando as principais lesões glomerulares na DRD.⁶⁷ Como será verificada, à medida que as lesões evoluem, os glomérulos

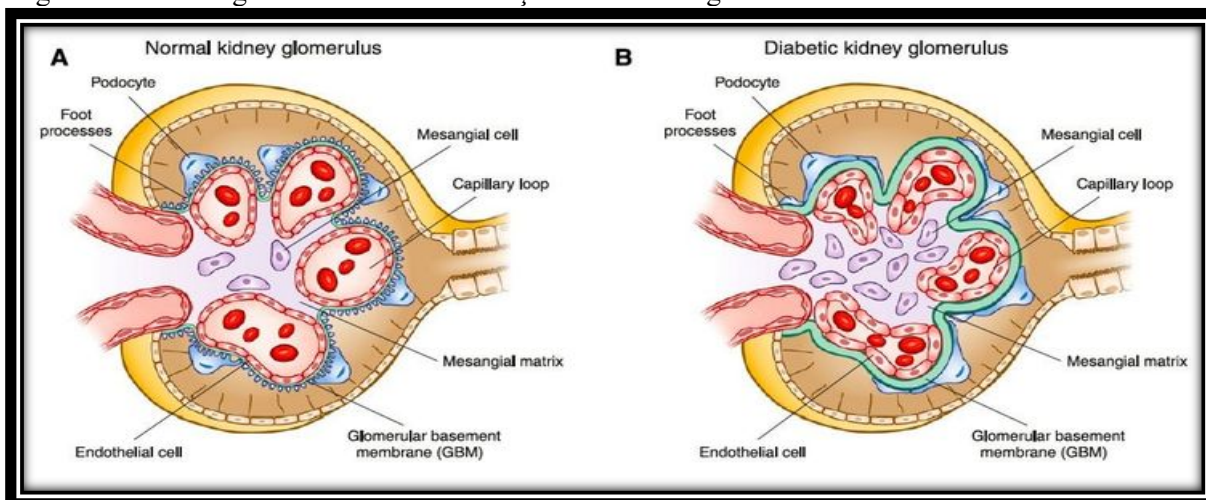
sofrem esclerose (glomeruloesclerose - hiperplasia e hipertrofia de células mesangiais), depois fibrose (matriz excessiva com depósito de colágeno e fibronectina) e insuficiência renal progressiva.

A hipertrofia glomerular (TNF- β , TNF- α , hipertensão tubular etc.) nos estágios iniciais da DRD, pode atingir um aumento de até 70% do volume glomerular e de até 80% da área de superfície de filtração, em comparação com os glomérulos de indivíduos não diabéticos.⁶⁶

O espessamento da MBG (Figura 3) é a primeira alteração consistente, podendo aparecer entre dois e oito anos após o início da DM, sendo detectada por microscopia óptica e eletrônica. Esse espessamento tende a aumentar com a duração do DM (tende a aumentar linearmente).⁶⁶ Ela pode estar presente em pacientes DM1 normoalbuminúricos. Cabe destacar que em pacientes com DM2 é mais difícil a verificação dessa alteração.^{67,68}

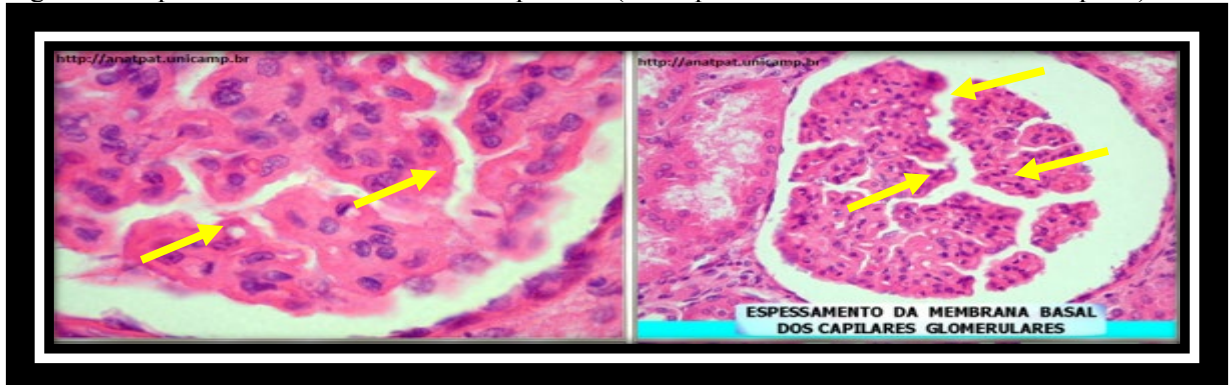
A expansão mesangial é definida como um aumento no material extracelular no mesângio tal que a largura do interespaço excede dois núcleos de células mesangiais em pelo menos dois lóbulos glomerulares.⁶⁶ A expansão mesangial difusa é a primeira alteração observável na microscopia óptica (Figura 4) e, normalmente, desenvolve-se, a partir do quinto ano desde o início do DM, e está intimamente relacionada com a taxa de excreção de albumina (TAE) ou albuminúria e a TFG no DM1 e DM2. Trata-se de uma expansão da área do tufo glomerular ocupada pela matriz mesangial, distorcendo as alças capilares e podendo limitar a superfície filtrante.⁶⁷ Com o avanço da doença, a expansão mesangial difusa evolui para o acúmulo nodular de matriz mesangial. As lesões nodulares, conhecidas como nódulos de Kimmelstiel-Wilson (Figura 5), podem ser observadas em 25% dos pacientes com DRD avançada.^{66,67}

.Figura 2 - Morfologia renal normal e alterações estruturais glomerulares na DRD



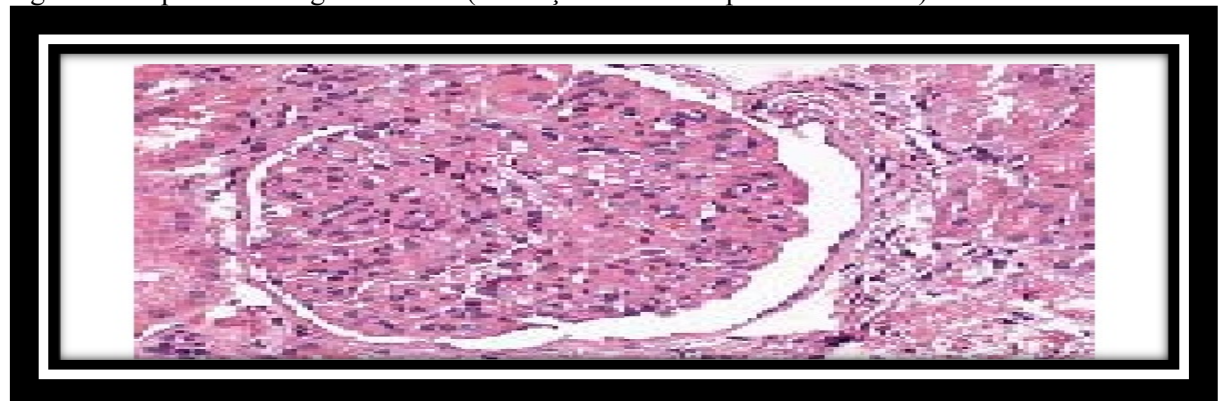
Fonte: Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities.⁶⁷

Figura 3 - Espessamento da MBG na DRD precoce (ácido periódico – Schiff e manchas de prata).



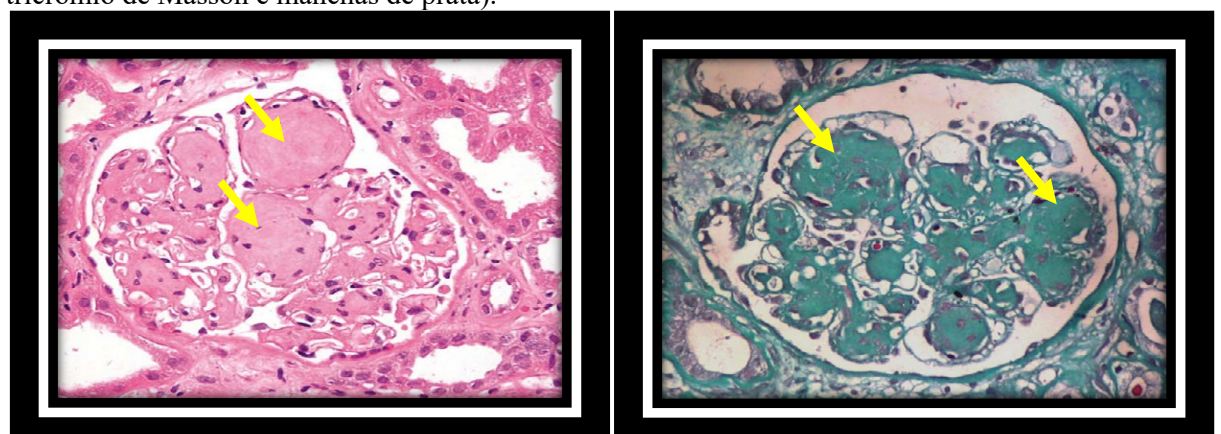
Fonte: “Clinical Queries: Nephrology–Histopathological changes in Diabetic kidney disease”.⁶⁶

Figura 4 - Expansão mesagial na DRD (coloração com ácido periódico-Schiff).



Fonte: “Clinical Queries: Nephrology. Histopathological changes in Diabetic kidney disease”.⁶⁶

Figura 5 - Esclerose nodular (lesão de Kimmelstiel-Wilson) na DRD (H&E, ácido periódico-Schiff, tricrômio de Masson e manchas de prata).



Fonte: “Clinical Queries: Nephrology. Histopathological changes in Diabetic kidney disease”.⁶⁶

No DM1, hipertensão, baixa TFG e albuminúria é um pouco menos fortemente associada à largura da MBG e são fortemente correlacionadas com a expansão mesangial. No

DM2, as alterações da estrutura renal são semelhantes às do DM1, mas são menos previsivelmente associadas às apresentações clínicas e mais heterogêneas.^{66,67}

Lesões extraglomerulares, também, estão envolvidas na progressão da DRD, tais como atrofia tubular, inflamação intersticial e fibrose túbulo intersticial. Essas lesões estão mais relacionadas com perda progressiva de função renal em pacientes com doença renal preexistente.⁶⁷

Cabe destacar que a DRD é, também, um tipo de microangiopatia diabética, onde é encontrada hialinose nas AA e AE (deposição de material proteico de aspecto hialino na região subendotelial - entre o endotélio e camada média), semelhante à observada nas HAS benigna. A hialinose da AE é uma lesão típica pela qual a DRD pode ser diferenciada da nefropatia hipertensiva. Como já citado, pacientes com DM2 têm características morfológicas menos típicas, não apenas nos glomerulos, mas também no interstício, artérias e nas arteríolas.⁶⁷

As principais lesões patológicas evidenciadas na DRD estão resumidas no Quadro 7 e na Figura 6.

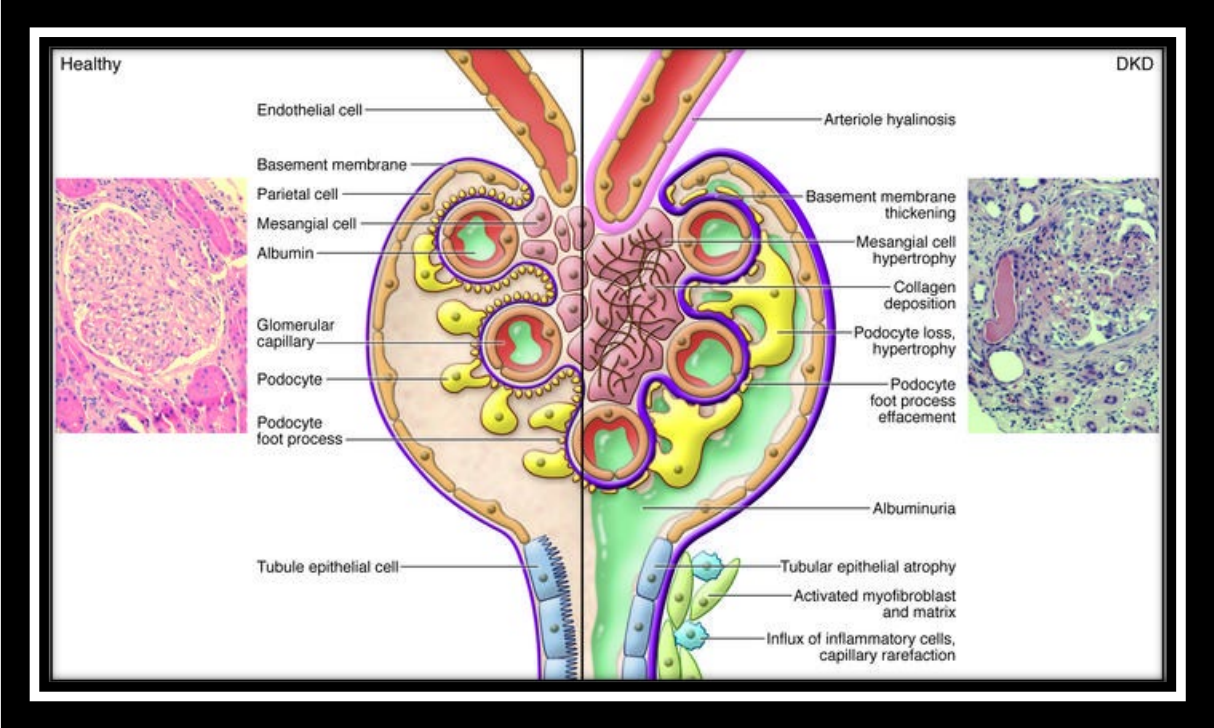
Quadro 7 - Principais alterações patológicas na DRD

Principais alterações glomerulares	Outras alterações
Hipertrofia glomerular	Arteriosclerose hialina eferente
Espessamento da MBG	Arteriosclerose hialina aferente
Expansão mesangial	Fibrose intersticial
Glomeruloesclerose difusa e nodular	Atrofia tubular

Fonte: elaborado pelo autor, baseado no artigo “Histopathological changes in Diabetic Kidney disease”.⁶⁷

Normalmente, a forma patológica mais comum na DRD é a glomeruloesclerose diabética difusa (expansão difusa da matriz mesangial). Com a evolução da doença ou estágio mais avançado da doença, é possível observar a glomeruloesclerose diabética nodular (presença de nódulos acelulares e positivos à coloração de PAS) ou ambas (difusa e nodular). Sugere-se a diferenciação desses achados com outras condições patológicas, como glomerulonefrite membranoproliferativa, amilóide renal e doença de depósito de cadeias leves. Portanto, histologicamente, a DRD poderia ser caracterizada por glomeruloesclerose difusa e/ou nodular, com fibrose e atrofia tubulointersticial e graus variáveis de arterioloesclerose hialina e esclerose arterial.^{68,69}

Figura 6 - Lesões patológicas na DRD.



Fonte: Figura 1 do artigo “Molecular mechanisms of diabetic kidney disease”.⁶⁸

Tendo em vista a variedade de alterações estruturais provocadas pela DRD, foi elaborada pelo *Renal Pathology Society*(RPS) e publicada pelo *Journal of the American Society of Nephrology*, em 2010, ainda empregada nos dias de hoje, uma classificação histológica unificada (Quadro 8) para padronizar critérios e também para melhorar a comunicação entre patologistas e clínicos sobre a própria evolução da doença.⁶⁹ Essa classificação aplica-se, basicamente, ao DM1, cujo início é bem marcado, permitindo melhor registro do tempo de evolução. Deve-se reforçar, já citado antes, que raramente a biópsia renal é indicada para pacientes com DRD, o que dificulta essa pretendida uniformização de critérios.

Quadro 8 - Classificação da DRD segundo lesões glomerulares

Classe I	Alterações leves ou não específicas na microscopia óptica; Espessamento da MBG na microscopia eletrônica > 395 nm (Fem.) e > 430 nm (Masc.).
Classe IIa	Expansão mesangial leve em mais de 25% do mesângio observado; Área de proliferação mesangial inferior à área da cavidade capilar.
Classe IIb	Expansão mesangial severa em mais de 25% do mesângio observado; Área de proliferação mesangial inferior à área da cavidade capilar.
Classe III	Pelo menos uma lesão de glomeruloesclerose nodular de Kimmestiel-Wilson.
Classe IV	Glomeruloesclerose diabética avançada em mais de 50% dos glomérulos. Lesões das classes I até III

Fonte: elaborado pelo autor, adaptado do “Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy”.⁶⁹

A literatura atual não possui um consenso, mas, geralmente, a biópsia renal é indicada, como exame para diagnóstico diferencial, em pacientes diabéticos com apresentação atípica de doença renal que pode ser atribuída a outras entidades renais diferentes da DRD.^{70,76} Existem “sinais de alerta” que atentam para a possibilidade de outras doenças associadas (Quadro 10).^{70,76} No entanto, o achado desses “sinais de alerta” não descarta a DRD, sendo recomendado, antes da biópsia, realizar outros exames, tais como: sumário de urina (Exame de urina tipo 1 ou EAS – Exame de Análise de Sedimento), urografia intravenosa, ultrassonografia de rins e vias urinárias ou doppler de artérias renais e tomografia computadorizada (TC) dos rins e ureteres da bexiga.⁷¹

Quadro 9 - Sinais de alerta para indicação de biópsia renal no paciente com DM

Duração do DM1 inferior a 5 anos e com albuminúria; Início súbito e rápido da albuminúria (mais no DM1); Ausência de retinopatia ou neuropatia diabética no DM1 com albuminúria ou DRC moderada; Hipertensão refratária; Declínio rápido da TGF (> 4 mL/minuto/ano) ou disfunção renal na ausência de albuminúria significativa (excluir doença renovascular); Hematuria macroscópica presente ou sedimento urinário ativo (acantócitos, cilindros hemáticos); Queda rápida da TFG (>30%), após introdução de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) (excluir doença renovascular); e Manifestações clínicas de outras doenças sistêmicas.
--

Fonte: elaborado pelo autor, adaptado do “Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. J Clin Med.”⁷⁰ e KDIGO 2024.⁷⁶

O maior estudo de biópsias renais (620 pacientes, idade média 62 anos e tempo médio de diabetes de 10 anos), realizado em pacientes com DM2, apresentou o seguinte resultado: 37% das amostras foram consistentes com a DRD; 36% consistentes com DRND; e 27% mostraram concomitância de DRD e DRND. A causa mais comum de DRND isolada foram glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), nefroesclerose hipertensiva, necrose tubular aguda e nefropatia por IgA (mais de 65% dos casos).^{70,71}

2.2 – ABORDAGEM DO PACIENTE COM DIABETES E COM DOENÇA RENAL

2.2.1 – Avaliar a causa da doença renal (DRD versus DRND)

Apesar de não ser uma tarefa fácil, é importantíssimo tentar diferenciar se a doença renal é aguda, crônica ou crônica agudizada, e se a doença é secundária ao diabetes ou tem outra etiologia concomitante ou isolada (diagnóstico diferencial – citado no item anterior), assim como reconhecer as características que diferenciam a doença renal em pacientes com DM1 ou DM2.⁷²

Normalmente, pacientes com DM1 não apresentam sinais clínicos de doença renal antes de 3 a 5 anos do diagnóstico da DM (incidência de DRD aumenta entre 10 e 20 anos após diagnóstico) e o início da albuminúria significativa, raramente, ocorre em tempo inferior a 5 anos ou superior a 25 anos de duração da DM.⁷² A ausência de retinopatia diabética é uma característica que se contrapõe à DRD, em paciente com DM1. Também, a presença de HAS, antes do declínio da TFG, é um sinal de que a DRD é pouco provável.⁷²

Já pacientes com DM2 podem apresentar retinopatia diabética (60 a 65% dos casos) ou não. A própria história natural não ajuda no diagnóstico do DRD (difícil prever o tempo de DM2).⁷² No diagnóstico de DM2 é normal (mas de 80%) que os pacientes tenham alterações na pressão arterial (PA) e no seu perfil circadiano. Destaca-se que: aumento paradoxal da PA noturna (*dipper reverso*) associa-se com mortalidade maior e maior risco de doença renal avançada; a HAS pré-diabética aumenta o risco de desenvolvimento e progressão da DRD; e HAS sistólica é comum no DM2.^{72,73} Outro aspecto interessante, porém, mais raro, é que o paciente pode apresentar-se com albuminúria e, na investigação com biópsia renal, ter DRD antes de ser diagnosticado com DM2.⁷³ Segue um resumo, Quadro 11, com as diferenças básicas das características/evolução da doença, normalmente, associadas ao DM1 e DM2 na DRD.^{72;73}

Quadro 10 - Diferenças básicas na DRD no DM1 e DM2

	DM1	DM2
Idade	Mais jovem.	Com mais idade.
Peso	Sem obesidade.	Mais obeso.
	DM1	DM2
HAS	Ausente no diagnóstico. Aparece após o dano renal.	Precoce, antes do dano renal.
Tempo de diagnóstico do DM	Precoce.	Sem diagnóstico por muitos anos.
Complicação micro / macrovascular no diagnóstico	Normalmente ausente.	Geralmente presente (rim, retina, cardiovascular).
Retinopatia	90 a 95% dos casos.	60 a 65% dos casos.
Correlação entre controle glicêmico e TFG	Claro.	Menos claro.

Fonte: elaborado pelo autor, adaptado do “Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus”.⁷²

2.2.2 – Avaliar a taxa de progressão da doença renal e as limitações dos biomarcadores

O rastreamento com TFGe e albuminúria, citado no item 2.1.4 deste trabalho, definem clinicamente a doença (diagnóstico). Tais parâmetros servem para estabelecer, de uma forma mais generalista, o estágio da DRD e “estimar” a sua progressão. No entanto, esses parâmetros

não são, tipicamente, específicos da DRD, sendo necessário buscar novos parâmetros e/ou biomarcadores decorrentes de sua patogênese que possam auxiliar no próprio diagnóstico, acompanhamento, resposta terapêutica e prognóstico da doença.^{72,106}

Como citado, a albuminúria é tipicamente a ferramenta, hoje, mais robusta para prever o prognóstico e avaliar a eficácia do tratamento. Por exemplo, a excreção urinária de albumina (EAU) é utilizada para classificação de risco e reflete a gravidade da albuminúria.⁷² Existe uma correlação clara entre a extensão do dano estrutural e a função renal, particularmente em níveis moderados de redução da TFGe durante a DRD. No entanto, essa associação é menos clara nos estágios iniciais da doença, quando a albuminúria é baixa ou a redução da TFGe é mínima.¹⁰⁶ Dessa forma, mais uma vez, faz-se necessário a identificação de biomarcadores específicos que permitam a avaliação precoce do dano estrutural renal e a identificação dos pacientes com alto risco de progressão.

A avaliação da progressão da DRD também é, basicamente, efetuada pelas variações das TFGe atuais e anteriores e, portanto, a TFG continua sendo um dos parâmetros principais para avaliar o prognóstico e é frequentemente usada na prática clínica e em ensaios.¹⁰⁶ As equações CKD-EPI, também citadas no item 2.1.4 deste trabalho, que usam a creatinina como marcador, são comumente usadas para estimar a TFG. No entanto, conforme também citado, a precisão diagnóstica não é boa, pois podem subestimar ou superestimar a TFG verdadeira na DRD, por exemplo, devido a mudanças compensatórias nos néfrons saudáveis. Um exemplo de limitação importante desses marcadores/parâmetros, seja para o diagnóstico, seja para o acompanhamento, é a reduzida utilidade em pacientes com fenótipo normoalbuminúrico, que é cada vez mais prevalente e carece de terapia direcionada.¹⁰⁶ Também como citado, fruto de um estudo observacional prospectivo (envolvendo 237 pacientes com DM2 - período de acompanhamento de 29 meses), hoje é aceito a cistatina C sérica, combinada ou não com a creatinina, para cálculo de TFGe e evolução da DRD.¹⁰⁷ Uma análise mais aprofundada desse estudo sugeriu que a cistatina C sérica seria um marcador precoce de uma taxa de filtração reduzida em comparação com a creatinina.¹⁰⁷ Também existem outros estudos que demonstram que os níveis de cistatina C aumentaram com o aumento dos estágios de DRC de 1 para 3 e de normoalbuminúria para microalbuminúria.¹⁰⁷

O avanço tecnológico vem permitindo uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares por trás da lesão renal aguda e crônica. Essa melhor compreensão vem outorgando novos estudos com vários biomarcadores propostos. Embora tenham sido identificados principalmente na lesão renal aguda (LRA), eles também podem ter importância na avaliação

de pacientes com DRD, principalmente, no aumento da precisão e na progressão da doença.¹⁰⁷ Apesar da disponibilidade desses novos biomarcadores com alta capacidade diagnóstica e discriminativa, boa sensibilidade e especificidade e capacidade de detectar alterações mínimas na estrutura e função renal, a evidência de sua utilidade permanece variável e controversa.^{106;107} Além disso, é importante ressaltar que, de acordo com o consenso da LRA, os biomarcadores não substituem os testes convencionais e a avaliação clínica adequada.¹⁰⁷ Basicamente, esses biomarcadores serviriam como testes complementares que permitem a identificação e individualização precoces de pacientes que poderiam se beneficiar de intervenções de prevenção e gerenciamento de risco cardiovascular.

Entre os novos biomarcadores de diagnóstico úteis para DRD, incluindo a cistatina C, podemos citar: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL - produzido por neutrófilos e células epiteliais lesadas do néfron); galectina-3 (Gal-3 - favorece a resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade e doenças cardíacas); molécula de lesão 1 (KIM-1 - expressa na membrana apical das células tubulares renais proximais); fatores de crescimento de fibroblastos 21 e 23 (FGF21, FGF23); fator derivado do epitélio pigmentar (PEDF); o fragmento regional médio da pró-adrenomedulina (MR-proADM); e marcadores de lesão cardíaca, como o peptídeo natriurético do tipo B N-terminal (NT-proBNP) e o ligante de motivo C-X-C 16 (CXCL-16).¹⁰⁷

Já entre os novos biomarcadores de resposta terapêutica (marcadores de inflamação e alteração da matriz extracelular), podemos citar: receptor 1 de TNF (TNFR1); metaloproteinase da matriz 7 (MMP7); fibronectina 1 (FN1); TNF- α (mais promissor - relacionado às vias de inflamação e fibrose - prediz a progressão da IRT com pacientes com DM1 e DM2); e TGF- β 1.¹⁰⁷

Cabe destacar que a proteômica (análise global e em larga escala dos proteomas - conjunto de proteínas e suas isoformas expressas em uma amostra biológica) tem o potencial, no futuro, de facilitar a medicina personalizada, identificando pacientes com maior probabilidade de responder a um determinado tratamento e maior risco de eventos adversos ou secundários. Embora a proteômica tenha grande potencial na identificação de novos biomarcadores de resposta terapêutica, os estudos nessa área são frequentemente limitados por seu alto custo e pequenos tamanhos de amostra.¹⁰⁷ Atualmente, o CKD-273 é o biomarcador proteômico com a evidência mais forte de seu uso no tratamento da DRD.¹⁰⁷ No entanto, apesar desse potencial promissor, esses estudos ainda não demonstraram benefícios claros na redução

da progressão da doença renal ou albuminúria. Embora a lista de biomarcadores com provável utilidade na DRD continue a crescer, sua validação em cenários clínicos tem sido limitada.¹⁰⁷

2.2.3 – Avaliar complicações diabéticas extrarrenais

Da mesma forma que devemos rastrear causa da doença renal, também devemos realizar o rastreio para diagnóstico e tratamento precoce das complicações micro e macrovasculares extrarrenais causadas pela diabetes, entre elas, retinopatia diabética, neuropatia diabética, doenças cardiovasculares, cerebrais e arteriais obstrutivas periféricas.⁷⁴

2.3 - TRATAMENTO

A DRD deve ser tratada de modo abrangente e multiprofissional para otimizar a nutrição, atividade física, cessão do tabagismo, controle do peso e terapias farmacológicas, objetivando a preservação da função renal o mais tempo possível, reduzindo a progressão da DRD e, portanto, o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA). Outro objetivo é evitar a diálise. Como será visto, para alcançar esses objetivos são estabelecidas algumas metas glicêmicas, de PA e lipídicas como parâmetros a serem atingidos/perseguidos.

2.3.1 – Dieta – Terapia nutricional

O estado nutricional tem papel fundamental na saúde e nos desfechos clínicos de pacientes com DRD. Não há dúvidas que a desnutrição tem alta prevalência e está intimamente associada a resultados clínicos adversos e aumento da taxa de hospitalização, complicações e mortalidade nessa população.^{76,77} Essa terapia tem como objetivo auxiliar no controle metabólico (glicose, sódio, fósforo etc.) e no tratamento farmacológico, balanceando com as necessidades energéticas do paciente, fim reduzir a progressão da doença.⁷⁶ Outro aspecto importante, refere-se que na DRC, a estrutura da microbiota "saudável" é interrompida e os micróbios intestinais produzem grandes quantidades de solutos urêmicos (PCS, IS e TMAO etc.) responsáveis, também, pelo dano renal e pelo próprio estado urêmico, aumentado pela redução da depuração renal. Tal situação causa mudanças no metabolismo e composição microbiana, criando assim um ciclo vicioso no qual a disbiose e a disfunção renal são progressivamente pioradas.¹⁰⁵ Destaca-se que apesar das evidências clínicas sobre os efeitos da dieta na função renal em pacientes com DRD sejam limitadas, dados de ensaios clínicos indicam que a suplementação de fibras diminui os níveis de ureia e creatinina no sangue e melhora a TFGe em pacientes com DRC.¹⁰⁵ Ressalta-se que o emprego de

prebióticos, probióticos e simbióticos foram testados no passado para promover um microbioma saudável e reduzir os níveis de toxinas urêmicas. Por exemplo, o uso de prebióticos, como goma arábica e oligofrutose, em pacientes com DRC apresentou alguns efeitos clínicos positivos, como um aumento de bactérias sacarolíticas (auxiliam no processo de fermentação de carboidratos) e de excreção de nitrogênio fecal e uma redução no soluto urêmico PCS.¹⁰⁵ Porém, existem controvérsias quanto a eficácia do emprego dessa suplementação.

Segundo as diretrizes da ADA (2025)⁴, SBD (2024)³ e do KDIGO (2022 e 2024)^{75,76}, é recomendado uma dieta individualizada e balanceada (“estilo mediterrâneo”), rica em vegetais, frutas e grãos integrais, mas pobre em carboidratos refinados, bebidas açucaradas, alimentos processados (alimentos ricos em potássio biodisponível – risco de hipercalemia) e sódio (controle de PA e reduzir o risco cardiovascular). Essas diretrizes recomendam o emprego de nutricionistas renais ou nutricionistas credenciados para educar as pessoas com DRC sobre adaptações etárias em relação ao sódio, fósforo, potássio e ingestão de proteína, associadas às suas necessidades individuais e gravidade da DRC, além de outras comorbidades clínicas.

Em relação à terapia nutricional, as recomendações dessas diretrizes dependem do estágio da DRC e do estado nutricional do paciente. De maneira geral, na fase não dialítica, a terapia nutricional visa modificar fatores de risco associados à progressão da DRD, como hiperglicemia, hipertensão, albuminúria, dislipidemia e obesidade (em especial a obesidade visceral). Já na fase dialítica, a terapia nutricional auxilia na prevenção e/ou no tratamento da desnutrição energético-proteica, além de contribuir para reduzir o risco de hipoglicemia, que também confere risco, e da hiperglicemia.

Destaca-se que algumas orientações gerais na terapia nutricional para pacientes obesos e/ou pacientes com DRC sem DM, devem ser aplicadas a pacientes com DRD. Entre tais orientações, pode-se citar: terapias nutricionais devem permitir soluções centradas no paciente; profissionais de saúde devem considerar diferenças culturais, intolerâncias alimentares, variações na disponibilidade de alimentos etc.; e a tomada de decisão compartilhada como base da gestão nutricional.⁷⁶

As recomendações nutricionais, segundo as diretrizes ADA (2025), SBD (2024) e do KDIGO (2022 e 2024), específicas para pacientes com DRC e DM podem ser resumidas no Quadro 11.

Quadro 11 - Recomendações nutricionais para pacientes com DRC e DM – várias diretrizes (KDIGO 2022 e 2024; ADA 2025; SBD 2024)

Nutriente	Recomendações
Proteína	Tratamento conservador (fase não dialítica). Estágio 3 a 5 (DRC) não dialíticos (sob supervisão): 0,6-0,8 g/Kg/dia para manter o estado nutricional estável e otimizar o controle glicêmico - KDIGO; Todos os estágios não dialíticos: 0,8 g/Kg/dia - ADA e SBD.
	Terapias dialíticas: 1,0-1,2 g/Kg/dia para manter o estado nutricional estável (evitar catabolismo proteico e perdas de aminoácidos e peptídeos); Pacientes com risco de hipoglicemia e/ou hiperglicemia: níveis maiores de proteína podem ser considerados para auxiliar no controle glicêmico.
Sódio	Fase não dialítica e tratamento conservador: KDIGO < 2g/dia; ADA 1,5-2,3 g/dia. Terapias dialíticas: KDIGO < 5g/dia.
Potássio e Fosforo	Ingestão deve ser ajustada para manter seus níveis normais.
Padrão alimentar	Fase não dialítica e terapias dialíticas: dieta individualizada, rica em hortaliças, frutas, grãos integrais, fibras, proteínas vegetais e gorduras insaturadas e restrita em carnes processadas, gorduras saturadas, carboidratos refinados e bebidas açucaradas.
Manejo glicêmico	Índice glicêmico e carga glicêmica: podem ser considerados quando os alimentos são consumidos de forma isolada; Fibras: 14 g/1.000 Kcal, com um mínimo de 25 g/dia, fim melhorar o controle glicêmico e atenua a glicemia pós-prandial (priorizar alimentos naturais, em vez de suplementos); Edulcorantes não nutritivos: podem auxiliar na redução da ingestão de sacarose, porém deve-se tomar cuidado com a compensação com outras fontes alimentares.

Fonte: elaborado pelo autor, adaptada de KDIGO (2024)⁷⁶, ADA (2025)⁴ e SBD (2024)³.

2.3.2 – Atividade física, controle de peso e cessação do tabagismo – mudanças de estilo de vida

As diretrizes ADA (2025) e KDIGO (2024), também, aconselham a evitar o sedentarismo e uma atividade física moderada a intensa, com duração acumulada, mínima, de 150 minutos/semana. Nos pacientes com DM com sobrepeso ou obeso, as diretrizes ratificam a necessidade destes pacientes manterem um peso saudável por meio de dieta, atividade física e terapia comportamental. Embora a evidência específica seja relativamente baixa, a cessação do tabagismo é muito recomendada por tais diretrizes.

2.3.3 – Terapia farmacológica

O tratamento farmacológico da DRD evoluiu em paralelo com nossa crescente compreensão dos múltiplos mecanismos fisiopatológicos inter-relacionados que envolvem vias hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias. Cabe destacar que desde da descoberta dos inibidores/bloqueadores do SRAA (iECA e BRA), décadas passadas (25 anos atrás), não existiam outros medicamentos significativos para o tratamento da DRD.⁹⁰ Somente com o advento (cerca de uma década), entre outros, dos inibidores do cotransportador de sódio-

glicose-2 (iSGLT2), seguidos por antagonistas não-esteroidais do receptor mineralocorticoide (ns-MRA) e, até certo ponto, agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1* (arGLP-1) deu início a uma mudança de paradigma que busca a maximização do tratamento.⁹⁰ Também com o advento destes medicamentos foi possível buscar uma abordagem do tratamento da DRC em pilares/objetivos, derivada da abordagem do tratamento da IC.²³ Nessa abordagem busca-se maximizar a ação desses fármacos, usando-os em combinação ao invés de uma única classe de medicamentos isoladamente, permitindo que cada classe de medicamentos se concentre em um aspecto específico da fisiopatologia da doença.²³

A escolha inicial do agente farmacológico dependerá da meta de glicemia, de pressão arterial e de dislipidemia a ser atingida e mantida, além do risco de eventos adversos no emprego desses medicamentos (hipoglicemia ou acidose láctica) e da preferência e/ou conveniência para o paciente.⁵³

Cabe destacar que a utilização, principalmente crônica, de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) deve ser evitado em pacientes com DRD. Os AINEs inibem a produção de prostaglandinas nos rins, paralisando as enzimas ciclooxygenase (COX-1 e COX-2), desencadeando vasoconstrição das AA, levando ao agravamento da circulação sanguínea intraglomerular. Os AINEs também causam retenção de sódio, o que pode aumentar ainda mais a pressão arterial. O uso prolongado de AINEs pode causar danos renais permanentes, principalmente em pacientes idosos (necrose papilar renal, lesão renal aguda e progressão da DRC).²⁴

2.3.3.1 – Controle pressórico

O controle pressórico é aceito como um objetivo crítico para a prevenção da progressão da DRD, da DCVA e da insuficiência cardíaca (IC).⁷⁷ As diretrizes da ADA (2025) e KDIGO (2024) concordam ou compartilham (muitas semelhanças) com a importância de técnicas adequadas de medição de PA e individualização dos “alvos” pressóricos (pacientes com DM, hipertensão e com baixo ou alto risco cardiovascular) e das drogas preferências para o tratamento.^{4,76} A prevenção primária cardiovascular contemporânea baseia-se na avaliação do risco de DVCA desenvolver-se em 10 anos. As diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA - 2019) estabeleceram que o alto risco cardiovascular é definido como a probabilidade, superior a 15%, do paciente desenvolver DVCA em 10 anos. Já o baixo risco é quando a probabilidade fica abaixo dos 15%.⁷⁸ Segundo recomendações da ADA (2025), as metas, associadas aos “alvos” pressóricos, podem ser

estipulados da seguinte forma: pacientes com hipertensão e alto risco cardiovascular, meta de PA < 130/80 mmHg, se puder ser atingida com segurança; e pacientes com baixo risco cardiovascular, meta de PA <140/90 mmHg (baseado em evidências claras de ensaios clínicos, randomizados e bem conduzidos). A KIDGO (2024) estabelece a meta de uma PAS < 120 mmHg, quando tolerado, obtidas por medida padronizada em consultório, em pacientes com DRC. Cabe destacar que todos esses “limites” são propostos como pontos de partida para a individualização de alvos.

Um inibidor do SRAA (inibidor da enzima conversora da angiotensina - iECA ou bloqueador dos receptores da angiotensina II - BRA), que é considerado, há décadas, o padrão de tratamento na DRC em pacientes com DM (DM1 e DM2), deve ser iniciado, quando esses pacientes possuem HAS ou não e albuminúria > 30 mg/g ou DVC estabelecida, titulando-o para a dose máxima tolerada (recomendação baseada em estudos clínicos randomizados).^{76,77} Destaca-se que não há evidências de que a associação iECA/BRA (duplo bloqueio do SRA) proporcione benefícios adicionais em relação aos obtidos com o uso de apenas um inibidor. Na verdade, alguns estudos mostraram que esse esquema duplo de bloqueio pode causar efeitos colaterais sérios, especialmente hipercalcemia, hipotensão postural, síncope, e pode até mesmo piorar a progressão da DRD (piora da função renal).^{77,78} Portanto o uso combinado de iECA e BRA não é recomendado. O mecanismo exato dos inibidores do SRAA não é totalmente conhecido. Eles interferem no SRAA, mas seu efeito não está diretamente relacionado aos níveis de renina no sangue.⁸⁰ O bloqueio do SRAA, seja pela inibição da ECA (iECA – efeitos: diminuição da produção de Ang II e aldosterona e bloqueio da degradação da bradicinina e aumento da atividade dos receptores de bradicinina do subtipo 2) ou bloqueando os receptores de Ang II (BRA – efeitos: diminuição da atividade/efeito do Ang II no seu receptor AT1-R, mantendo os níveis de Ang II), resulta em vasodilatação da arteríola eferente (AE), redução da pressão intraglomerular e da albuminúria (redução da progressão da “albuminúria elevada” para “albuminúria muito elevada”).⁸⁰ No entanto, tanto os iECA como os BRA não demonstraram eficácia significativa na progressão da DRD na ausência de albuminúria.^{80,81} Estudo recente (2021) demonstrou que o iECA e BRA tiveram performance semelhante, sendo que os BRA foram mais bem tolerados.^{79,80} Ressalta-se a importância de monitorar a PA, creatinina e potássio séricos, de 2 a 4 semanas após o início ou aumento da dose de iECA ou BRA. Também é importante, nesta situação, manter o tratamento com iECA ou BRA, a menos que a creatina sérica aumente mais de 30%, em 4 semanas, após o início do tratamento ou por ocasião do aumento da dose.^{76,77} De acordo com a KDIGO (2024), o emprego de

bloqueadores/antagonistas dos canais de cálcio (BCC – mecanismo de ação/efeitos: ligação com os canais de cálcio, principalmente nos canais L e T, promovendo a diminuição da resistência vascular periférica) e/ou diuréticos podem ser administrados, concomitante com iECA ou BRA, fim alcançar a meta de PA individualizada.

Em pessoas com HA e DM, sem albuminúria e sem DVC estabelecida, a escolha da terapia farmacológica para hipertensão deve ser considerada com base na eficácia, na tolerabilidade, na presença de comorbidades e no custo, estando incluídos preferentemente os diuréticos, os iECA, os BRA e os BCC. Em pacientes com HA que não têm albuminúria, nos quais o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade são mais comuns do que falência renal, sugere-se, também, o emprego dos BCC diidropiridínicos e diuréticos tiazídicos.^{76,77}

O receptor mineralocorticoide (RM) é um membro da família de proteínas do receptor nuclear que media a ação fisiológica de dois importantes hormônios esteróides adrenais (aldosterona e cortisol). A ligação do RM e da aldosterona atua para estimular a reabsorção de sódio e água do líquido extracelular, assim como promove a excreção de potássio, regulando a homeostase dos eletrólitos e a pressão arterial.¹⁰ No entanto, muitos estudos recentes demonstram um papel mais amplo da ligação da aldosterona e do RM na modulação da inflamação, formação de colágeno, fibrose e necrose, principalmente, quando ocorre a super ativação do RM.^{90,91} Os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (MRA – tipo de diurético), muito empregados em terapia adjuvante, em combinação com outros medicamentos, para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica (ICC), foram introduzidos no tratamento de DRD, apesar dos iECA ou BRA, assim como os iSGLT2, que serão abordados no próximo tópico, ainda serem considerados terapia de primeira linha para pacientes com essa doença.

As diretrizes (KDIGO – 2024 e SBD-2024) podem ser resumidas em: o uso de antagonistas esteroidais do receptor mineralocorticoide (sMRA – Ex.: espironolactona, eplerenona), em associação com iECA ou BRA, pode ser avaliado/considerado, em pacientes com TFGe maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m² e com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L (normocalemia), alertando para o fato de que seu emprego pode causar hipercalemia ou um declínio reversível na filtração glomerular, particularmente entre pacientes com baixa TFG (KDIGO – 2024); um antagonista não-esteroidal do receptor mineralocorticoide (ns-MRA – Ex.: finerenona), com comprovado benefício renal e cardiovascular, deve ser usado em pacientes adultos com DM2, TFGe maior que 25 mL/min/1,73 m², com concentração normal de potássio e RAC maior que 30 mg/g, a despeito da dose máxima tolerada de iECA/BRA (KDIGO – 2024); e o uso de ns-MRA (finerenona)

deve ser avaliado/considerado para proteção renal, independentemente da PA, e em associação a doses máximas toleradas de iECA ou BRA, nos pacientes com DRD e TGFe entre 25 e 60 mL/min/1,73 m², RAC maior que 30 mg/g e potássio sérico menor ou igual a 5,0 mEq/L (SBD-2024).^{3,76}

Cabe ressaltar que a espironolactona (s-MRA) mostrou-se eficaz no manejo da hipertensão resistente e tratamento do hiperaldosteronismo primário, em um cenário de TGFe normal e reduziu a mortalidade em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (ICFe). Existem avaliações de estudos de que a combinação de espironolactona com iECA ou BRA poderia reduzir a proteinúria, e a vitamina D poderia ter um papel nefroprotetor adicional.^{93,94} No entanto, tais avaliações requerem mais estudos. Porém, cabe ressaltar que a espironolactona tem grande potencial, entre outros efeitos, de desenvolvimento de hipercalemia, ginecomastia e disfunção erétil, particularmente nos pacientes com função renal reduzida (TGFe menor que 45 mL/min/1,73 m²). Destaca-se que os ns-MRA aumentam mais seletivamente os benefícios e minimizam os riscos em relação aos s-MRA, devido à alteração da afinidade do receptor e do tropismo tecidual.^{91,92} Através de estudos (FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD),^{93,94} a finerenona (ns-MRA), única aprovada, mostrou eficaz para retardar a progressão da DRC e reduzir eventos cardiovasculares.¹⁰ Já o estudo CONFIDENCE^{93,94} demonstrou que a finerenona promove a prevenção de desfechos cardiovasculares e progressão da DRD. A finerenona, associada com a empagliflozina, pode reduzir em até 52% da RAC.⁹⁴ No entanto, tal medicamento deve ser interrompido, caso o paciente desenvolva hipercalemia. Cabe ressaltar, também, que estudos recentes sugeriram que os benefícios da finerenona são semelhantes com e sem uso concomitante de arGLP-1 ou iSGLT2.^{10,90,93} Os ns-MRAs podem causar hipercalemia e pressão arterial baixa.

As diretrizes KDIGO (2024) recomendam, para pessoas com DM, PA elevada, DRC e albuminúria moderada a gravemente aumentada elevada (G1-G4; A2-A3), iniciar o tratamento com iECA ou BRA.

2.3.3.2 – Controle glicêmico

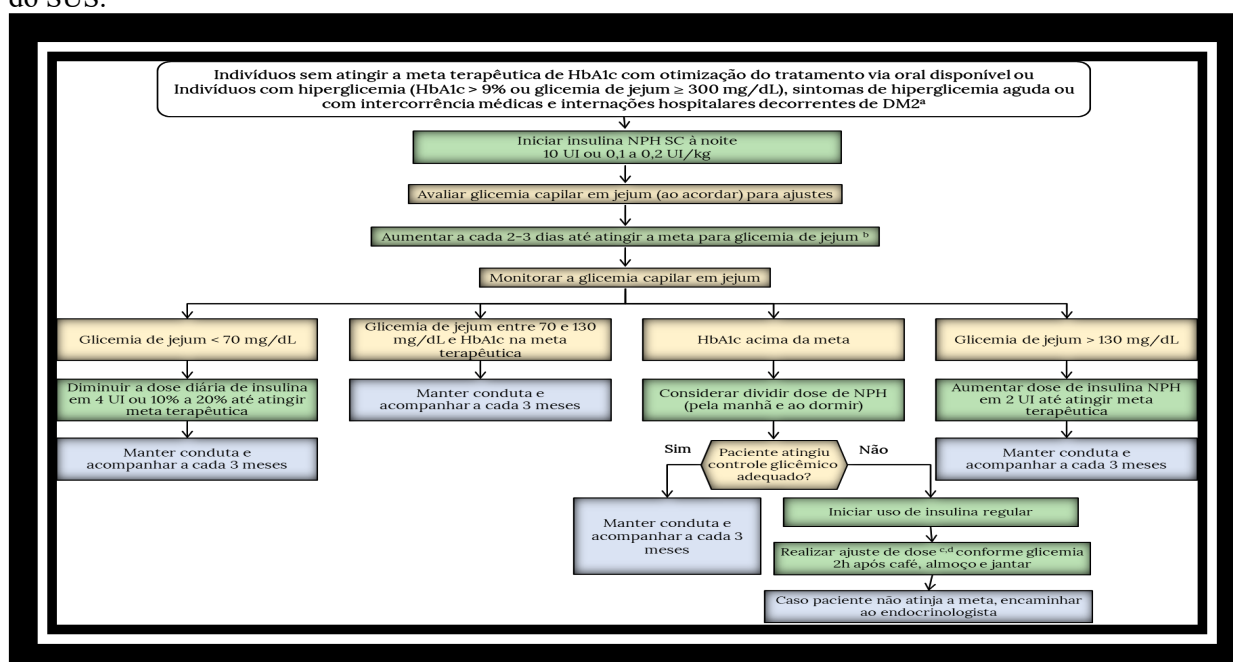
O controle glicêmico é essencial na gestão ótima da DM1 e DM2, e na prevenção das suas complicações, incluindo a DRD, estando um inadequado controle associado a piores desfechos renais e cardiovasculares.⁸¹ Vários estudos demonstraram que um controle glicêmico intensivo, para além do seu conhecido efeito cardioprotetor, é capaz de atrasar o início da DRD e diminuir a sua progressão, incluindo o desenvolvimento de albuminúria.⁸²

Segundo as diretrizes da SBD (2024) e KDIGO (2022 e 2024), recomenda-se empregar a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) como padrão para monitoramento glicêmico de longo prazo em pacientes com diabetes e DRC. Tais diretrizes reconhecem limitações na precisão da HbA1c (metrícula indireta do estado glicêmico), particularmente na DRC estágios G4 e G5 não dialítico e dialítico (baixa confiabilidade), bem como sua incapacidade de captar a variabilidade glicêmica e eventos hipoglicêmicos. A avaliação da HbA1c deve ser realizada a cada seis meses, quando o controle estiver dentro da meta, e a cada três meses, quando estiver fora da meta ou forem realizadas mudanças na terapia.⁸¹ As diretrizes KDIGO (2022 e 2024) recomendam uma “alvo” para HbA1c, individualizada, variando entre 6,5% e menor que 8% (valor mais elevado – associado a um potencial benefício – equilíbrio dos benefícios do controle glicêmico de longo prazo com os riscos a curto prazo de hipoglicemia), de acordo com as seguintes características: estágio da DRC (gravidade), presença de complicações macrovasculares e de comorbidades, expectativa de vida e avaliação do risco da hipoglicemia (risco aumentado com o declínio da TFG). Já a SBD (2024) recomenda buscar a meta de HbA1c entre 6,5 e 7% para pacientes com DM1 ou DM2, quando a TFGe for maior que 60 ml/min/1.73m² e a RAC maior que 30mg/g. Essa meta tem como propósito reduzir a progressão da albuminúria e a progressão da DRD a longo prazo. Também, a SBD recomenda atingir e manter a meta de HbA1c entre 7 e 7,9%, em indivíduos com DM1 ou DM2, quando a TFGe for menor que 60 ml/min/1.73m² ou o paciente estiver em diálise, para evitar o risco de mortalidade.

A insulina é a terapêutica indicada na DM1 e, frequentemente, utilizada na DM2. Cabe ressaltar que a insulina, que é parcialmente metabolizada pelo rim, possui uma ação prolongada na presença de DRC. Consequentemente, o risco de hipoglicemia está aumentado nestas circunstâncias, pelo que, normalmente, se recomenda uma redução da dose, a qual pode chegar aos 50% do valor base.⁸² O emprego da insulina em pacientes com DM2 é considerado como manejo adicional (segunda linha) para atingir a meta glicêmica, quando ocorre falha no controle glicêmico com o uso de antidiabéticos orais.^{81,82} Segundo a SBD (2024)³, o uso de insulina deve ser considerado como opção para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD e com TFGe maior que 30 mL/min/1,73m², sendo recomendado para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD com TFGe menor que 30 mL/min/1,73m², quando a HbA1c estiver acima da meta. A figura 7 estabelece um fluxograma de insulino terapia recomendada pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DM2 e o quadro 12 algumas observações/recomendações da insulino terapia na DM2.^{81,82}

A metformina (cloridrato de metformina) é um anti-hiperglicemiante, da classe das biguanidas, usado como terapia de primeira linha para o DM2. Basicamente, esse medicamento aumenta a atividade da proteinocinase dependente de AMP (AMPK), estimulando a oxidação dos ácidos graxos livres (efeito antilipolítico), a captação de glicose mediada por insulina (redução da resistência insulínica) e o metabolismo não oxidativo, além de reduzir tanto a lipogênese quanto a gliconeogênese hepática (75% da sua ação).^{83,84} Os seus efeitos renoprotetores estão relacionados à supressão da inflamação renal, apoptose, EO e a fibrose (glomeruloesclerose mesangial difusa e lesão tubular).⁸⁴ O estudo FLOW demonstrou que a metformina pode promover uma redução superior de 50% da TFG e o estudo SOUL apresentou uma redução da albuminúria com esse medicamento.⁸⁴ De acordo com a SBD (2024) e a KDIGO (2024), este medicamento seria empregado para um manejo adicional contra a hiperglicemia, sendo recomendado, em associação ao iSGLT2, que será descrito abaixo. Destaca-se que a dose de metformina deve ser reduzida para até 1g ao dia, se a TFG estiver entre 30-45ml/min/1.73m², e suspensa se menor que 30ml/min/1.73m² (maior risco de acidose láctica - redução de TFG aumenta os níveis plasmáticos desse medicamento). Segundo tais diretrizes, nos adultos com DM2 e DRC que não atingiram metas glicêmicas individualizadas, apesar do uso de metformina e iSGLT2, ou que não podem usar esses medicamentos, recomenda-se um agonista dos receptores do *glucagon-like peptide-1* (arGLP-1) de ação prolongada, que também será descrito abaixo.

Figura 7 - Fluxograma para o início de uso de insulina em pacientes com DM2 com base no PCDT DM2 do SUS.



Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DM2 do SUS.⁸²

A dose máxima recomendada da metformina na DRC depende do estágio da doença. Nos estágios 1 e 2 (TFGe > 60 mL/min/1,73 m²) recomenda-se 2550 mg como dose máxima. Recomenda-se 1.500 mg no estágio 3A (TFGe 45- 60 mL/min/1,73 m²) e 1.000 mg no estágio 3B (TFGe 30- 45 mL/min/1,73 m²).⁸⁵ Destaca-se que existe relato em que não foram observadas concentrações excessivas de metformina e de lactato, quando foi administrada, na dose de 500 mg, no estágio 4 da DRC (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). No entanto, não existe consenso quanto esta possibilidade.⁸⁴

Quadro 12 - Observações/recomendações da insulinoterapia na DM2

Observações
Manter os tratamentos orais, a não ser que haja contraindicação ou não haja mais indicação (por exemplo, falência pancreática ou início de uso de esquema basal/bolus. Neste caso, não se recomenda manter a sulfonilureia. Consultar metas terapêuticas conforme a população. O ajuste da dose deve ser feito pelo médico. O médico deverá instruir o paciente a registrar a glicemia capilar no domicílio, de forma adequada. Para ajuste de insulina regular, adicionar 1 UI a 2 UI, ou 10% a 15% da dose, duas vezes por semana, conforme valores, de forma adequada.
Intensificação da insulinoterapia no DM2
O início da insulinoterapia se dá com a aplicação da insulina NPH primeiramente à noite, ao deitar, evoluindo para 2 doses quando necessário, uma pela manhã e outra à noite. Sugere-se iniciar o uso de insulina NPH à noite, com uma dose inicial de 10U de insulina NPH, ou 0,2U/kg, ajustando-se em 2U a 4U, até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum. Orienta-se realizar glicemia capilar antes do café da manhã para ajuste da dose. Se a glicemia em jejum estiver acima de 130 mg/dL, aumenta-se 2U até atingir a meta glicêmica. Se a glicemia estiver <70 mg/dL, diminui-se 4 ou 10% da dose, o que for maior. Para o DM2, a dose total de insulina geralmente varia em torno de 0,5 a 1,5 unidades/kg/dia, dependendo do grau de resistência à insulina e, particularmente do grau de obesidade. A associação de insulina regular à insulina basal está indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com insulina NPH em associação ou não com anti-diabéticos orais, que necessitam de uma ou mais doses de insulina prandial por dia. Quanto às doses de insulina prandial, pode-se iniciar com 2 a 4 unidades de insulina rápida antes da principal refeição, ajustando posteriormente conforme valores de glicemias pós-prandiais. As doses prandiais devem ser feitas cerca de 15 min antes do início da refeição, para que o início da ação coincida com o início da absorção intestinal e aumento da glicemia. A orientação do paciente que utiliza insulina sobre os sintomas de hipoglicemia e seu manejo é imprescindível.

Fonte: Tratamento do DM2 no SUS . Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2024). Adaptado de PCDT DM2, 2024.⁸²

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2 – Ex.: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina) são uma nova classe de agentes antidiabéticos orais, sendo o primeiro (dapagliflozina) aprovado em 2013.⁸⁵ Tais medicamentos inibem a reabsorção da glicose no túbulo proximal (inibição do SGLT2)^{11,85}, resultando em glicosúria e redução dos níveis glicêmicos (podem reduzir a HbA1c em 0,7%).^{9,85} Dessa forma, ocorre um aumento na disponibilidade de sódio no lúmen dos túbulos distais, onde está localizada a

mácula densa, promovendo a inibição resultante do SRAA. Isso faz com que ocorra vasodilatação da AA (feedback tubuloglomerular), o que reduz a pressão intraglomerular, a hiperfiltração glomerular e o estresse hemodinâmico.⁸⁵ Outro aspecto importante, está relacionado à excreção de sódio na urina, resultando em redução da PA e do volume circulante efetivo.^{9,10} Portanto, além do seu efeito antiglicêmico, este medicamento auxilia na redução da pós-carga e pré-carga (pós-carga -por vasodilatação arterial / pré-carga por natriurese e diurese – efeito cardioprotetor) e diminuem os níveis de ácido úrico.^{10,11}

Cabe ressaltar que estudos recentes demonstraram que os iSGLT2 podem inibir a ativação do complexo inflamassoma NLRP3 (tipo de receptor citoplasmático de reconhecimento de padrões do sistema imunológico – RRP).¹¹ Os mecanismos moleculares exatos envolvidos por esta modulação do NLRP3 não são totalmente compreendidos. Acredita-se que, no contexto da DRD, os iSGLT2 promoveriam uma modulação da resposta inflamatória (redução de caspase-1, IL-1 β , IL-6 e TNF- α e quimiocinas), de forma a atenuar a progressão da doença.¹¹ Realmente, o uso desses medicamentos já demonstrou, além dos benefícios glicêmicos, uma redução de marcadores pró-inflamatórios (IL-6 e TNF- α) através da inibição da atividade de macrófagos, supressão de vias moleculares envolvendo RRP e redução do EO.^{9,11,12}

Segundo a KDIGO (2024), os iSGLT2 são recomendados para pacientes com DM2, DRC e TFGe ≥ 20 mL/min/1,73 m². Uma vez iniciado, o iSGLT2 pode continuar em níveis menores de TFGe, a menos que não seja tolerado. A KDIGO (2024)⁷⁶, também, recomenda tratar adultos com DRC com um iSGLT2 para as seguintes situações: TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m² e albuminúria > 200 mg/g de creatina; e insuficiência cardíaca, independentemente do nível de albuminúria. De acordo com as diretrizes da SBD (2024)³, os iSGLT2 estão recomendados na terapia inicial de pacientes com TFGe maior ou igual a 60 mL/min/1,73m² e RAC maior ou igual a 30 mg/g, independentemente da HbA1c. A ADA (2025)⁴ também faz outras recomendações, mais específicas (tipo de iSGLT2), tais como: terapia inicial em pacientes com TFGe entre 30 e 60 mL/min/1,73m², independentemente da RAC ou da HbA1c não sendo recomendado o uso de canagliflozina em TFGe menor que 35ml/min/1.73m²; terapia inicial em pacientes com TFGe entre 20 e 30 mL/min/1,73m², independentemente da RAC ou da HbA1c, não sendo recomendado o uso de empagliflozina e a dapagliflozina em TFGe menor que 20 e menor que 25/min/1.73m2, respectivamente; e não devem ser iniciadas em pacientes com TFGe menor que 20mL/min/1,73m², independentemente da HBA1c ou da RAC, podendo ser

considerada a sua manutenção (foi iniciada em outra situação de TFGe). Destaca-se que os benefícios cardiovasculares e renais são independentes da redução de glicose.

Pacientes com DM2 possuem um “efeito incretina” reduzido, em cerca de 50%, se comparados com indivíduos saudáveis. As incretinas são hormônios produzidos pelas células enteroendócrinas intestinais após a ingestão de glicose e estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, sendo responsáveis por 70% da secreção de insulina pós-prandial.⁸⁶ Existem fortes evidências que sugerem que a ação das incretinas no rim pode estar diminuída na DRD. O glucagon-like peptide-1 (GLP-1) é um hormônio incretina, produzido e secretado pelas células L do intestino delgado, que atua estimulando a secreção de insulina e inibindo a liberação de glucagon pelas células α do pâncreas.⁸⁶ No entanto, o GLP-1 é fisiológica e rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4 - outra incretina), resultando numa semivida plasmática de cerca de 2 minutos.⁸⁷ Os agonistas dos receptores do *glucagon-like peptide-1* (arGLP-1), também, conhecidos como análogos do GLP-1, surgiram para tornar os GLP-1 resistentes a esta degradação, aumentando o seu tempo de meia vida e, consequentemente, permitindo maior secreção de insulina glicose-dependente.⁸⁸ Os arGLP-1 de longa duração (via subcutânea) possuem perfil farmacocinético mais adequado no tratamento, evitando flutuações e aumentando o intervalo de administração.⁸⁸ Os principais benefícios do emprego de arGLP-1 para tratar o DM2 e obesidade incluem o retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade, promovendo a redução de peso, e a inibição da produção de glucagon a partir das células α pancreáticas, se os níveis de açúcar no sangue estiverem altos.^{86,87} Além disso, os arGLP-1 podem diminuir a apoptose de células β pancreáticas enquanto promovem a sua proliferação.⁸⁸ Os arGLP-1, principalmente, de longa duração (liraglutida, exenatida, dulaglutida e semaglutida), são mais eficazes do que outros antidiabéticos no controlo glicêmico, tanto em monoterapia como em associação com um ou mais antidiabéticos orais ou insulina. Destaca-se que o liraglutido é o que tem melhor evidência na redução de risco cardiovascular em doentes com DM2.⁸⁸ Os arGLP-1, também, apresentam efeitos pleiotrópicos desejáveis, tais como a diminuição da PA e melhoria do perfil lipídico.^{87,88} Cabe destacar que alguns estudos, demonstraram que a exenatida diminui a excreção urinária de albumina, a TFG, a hipertrofia glomerular e a expansão de matriz mesangial em ratos com DM1 (mesmo sem alterar os valores de PA ou do peso) e a liraglutida demonstrou proteger contra o EO e albuminúria.⁸⁶ Os principais efeitos adversos incluem náuseas, vômitos e esvaziamento gástrico retardado.⁸⁸

Segundo a KDIGO (2024), os medicamentos da classe dos arGLP-1 de longa duração têm benefício cardiovascular, sendo recomendado para pacientes adultos com DM2 e DRC que não atingem o alvo glicêmico individualizado a despeito do uso de metformina e iSGLT2 ou que não conseguem usar esses medicamentos. A escolha do tipo de arGLP-1 deve priorizar os agentes com benefícios cardiovasculares documentados. As diretrizes da ADA (2025)⁴ recomendam, nos pacientes com DM2 e risco estabelecido ou alto de DCVA ou doença renal estabelecida, o emprego de um iSGLT2 ou um arGLP-1, objetivando a redução do risco cardiovascular e/ou a redução de glicemia. Segundo tais diretrizes, a seleção de quais medicamentos para baixar a glicose usar deve ser baseada nos critérios usuais dos riscos de um indivíduo (cardiovascular e renal, além do controle da glicose), bem como considerações de efeitos sobre o peso, outros efeitos adversos, preferências individuais e custo. No entanto, são sugeridos para redução do risco cardiovascular, se esse risco for um problema predominante. Essas diretrizes, também, recomendam o emprego do arGLP-1 em: pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção preservada (ICFEP) e obesidade; pacientes com DM2 e TFG menor que 30 mL / min / 1,73 m² (menor risco de hipoglicemia e para redução de eventos cardiovasculares).

A SBD (2024)³ afirma que deve ser considerado o emprego da semaglutida em pacientes DM2 com DRD, TFG maior que 25 mL/min/1,73 m² e RAC maior que 100mg/g, pois promove ou auxilia a redução dos desfechos renais. Essa sociedade, também, sugere que podem ser utilizados liraglutida, semaglutida e dulaglutida em pacientes com DM2, DRD e TFG maior que 20ml/min/1,73m², objetivando a redução do risco cardiovascular, do peso e para melhora do controle glicêmico.

Destaca-se uma nova classe de medicamentos, recentemente aprovado para o tratamento da DM2 pela *Food Drug Administration* (FDA) e aprovada pela ANVISA, denominada co-agonistas ou agonista duplo de glucagon-like peptide-1 e de polipeptídeo inibitório gástrico (arGIP-1-GIP), este último também conhecido como polipeptídeo insulínico dependente de glicose. A tirzepatida, nome comercial do arGIP-1-GIP, demonstrou em estudos recentes (SURPASS e SURMOUNT-1) uma eficácia em relação à redução da glicemia e do peso corporal, sendo mais efetivos que os arGLP-1, enquanto o perfil de segurança e a incidência de eventos adversos parecem comparáveis.⁹⁰ Destaca-se, por ser um fármaco recém aprovado, que ainda não existe uma regulação oficial no seu emprego pelas principais sociedades médicas.

Como já citado, a DPP4 é uma enzima responsável pela degradação/inativação do GLP-1. Essa incretina existe em duas formas, solúvel e ligada à membrana celular (células tubulares

renais, células endoteliais, células T, mucosa intestinal e hepatócitos), ambas com atividade proteolítica.⁸⁹ Cabe ressaltar que aumento da concentração de DPP-4, nos glomérulos renais ou na urina, é considerado um marcador de doença glomerular, sugerindo um papel da enzima na inflamação e doença glomerular.⁹⁰ Os inibidores de DPP4 (iDPP4) atuam aumentando os níveis das incretinas endógenas, acarretando em aumento do GLP-1 plasmático e, consequentemente, o estímulo para secreção de insulina e a inibição da secreção de glucagon pelas células pancreáticas (aumento da utilização de glicose pelos tecidos e uma diminuição da produção hepática de glicose).⁸⁹ Em geral, os iDPP4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina e sitagliptina) são bem tolerados, não alteram o peso corporal e têm um risco baixo de desenvolvimento de hipoglicemia.⁹⁰ Estes fármacos têm a vantagem de estarem disponíveis para administração por via oral. À semelhança dos arGLP-1, os iDPP4 aumentam a concentração de sódio no filtrado que chega à mácula densa, restaurando o retrocontrole tubuloglomerular que está disfuncional na DRD e consequentemente diminuindo a pressão hidrostática no capilar glomerular.⁸⁹ Os iDPP4 demonstraram ser eficazes no controle glicêmico e bem tolerados em pacientes com DM e doença renal, incluindo aqueles com hipertensão concomitante. Destaca-se que em mais de dois anos, não houve diferenças significativas na TFG_e ou na incidência de desfechos renais (insuficiência renal).⁹⁰ Basicamente, os iDPP4 são considerados importantes agentes antidiabéticos orais que são colocados como terapia de segunda linha, em complemento da metformina, em doentes com DM2, que não têm doença cardiovascular preexistente e têm um objetivo terapêutico para evitar acontecimentos hipoglicêmicos.

Assim como o arGLP-1 e a metformina, a SBD (2024)³ considera o iDPP4 como um medicamento para manejo adicional da hiperglicemia. Segundo esta diretriz, os iDPP4 podem ser considerados, quando pertinente, em pacientes com DM2 e DRD, com TFG_e menor que 30 mL/min/1,73m² e HbA1c acima da meta, para melhora do controle glicêmico, desde que observada a correção para TFG_e. Essa diretriz alerta, também, que os iDPP4 e arGLP-1 não devem ser usados concomitantemente.

Cabe comentar que outros medicamentos utilizados para a DM2, tais como as sulfonilureais (aumentam a secreção de insulina – Ex.: glimepirida, glibenclamida, gliclazida), podem ser utilizados, como segunda linha no tratamento e com cautela e, normalmente, em doses menores na DRD, pois foram pouco estudadas em pacientes com perda de função renal.^{2;4} A SBD (2024) informa que uso da gliclazida MR e da glimeperida podem ser considerados em pacientes com DM2 e DRD, com TFG_e menor que 30 mL/min/1,73m² para melhora do controle glicêmico, desde que com cautela e em doses reduzidas, devido ao maior risco de hipoglicemia

nesta população. As tiazolidinedionas (TZDs) /glitazonas (aumento da sensibilidade da insulina – Ex.: pioglitazona e rosiglitazona), por serem essencialmente de metabolização hepática, são drogas que podem ser utilizadas/consideradas na presença de doença renal, sendo empregas como segunda linha de tratamento e contraindicadas em indivíduos com IC classe 3 ou 4. Já a meglitinida (aumento da secreção de insulina) e inibidores da α -glucosidase (inibem a digestão / absorção da glicose) não devem ser empregados em pacientes com DRD, pois promovem o desenvolvimento de edema e de IC, a segurança do seu uso na DRC não está bem estabelecida, existe a necessidade de monitorização glicêmica frequente e efeitos adversos gastrointestinais, com acumulação de metabolitos ativos, respectivamente.⁹⁰

2.3.3.3 – Controle lipídico

Normalmente, os pacientes com DM2 apresentam níveis séricos aumentados de triglicerídeos (TG) e diminuição do HDL-C. Além disso, as modificações do LDL, como a glicação e a oxidação, são aumentadas em condições de DM. A dislipidemia acelera os processos aterogênicos (formação de placas na camada íntima das artérias) e aumenta o risco de DCV, nesta população. A dislipidemia também pode piorar o declínio da função renal (nefrotoxicidade) devido à deposição de lipídios nos rins.⁹⁵ Tal deposição causa danos às células mesangiais, células endoteliais e podócitos glomerulares (expressam receptores para lipoproteínas ricas em TG – TGRLs que estimulam vias inflamatórias através da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , fator de crescimento transformador - TGF β e interleucina - IL-6), induzindo reação inflamatória (infiltração de macrófagos nos glomérulos) e produção de matriz no mesângio glomerular, resultando em glomeruloesclerose.⁹⁵

Uma vez que a dislipidemia associada ao DM representa um fator de risco não apenas para DRC como também para complicações cardiovasculares, o acompanhamento desses pacientes, incluindo aqueles tratados com diálise crônica ou transplante renal, exige a obtenção de um perfil lipídico. As diretrizes (KDIGO 2024 e ADA 2025) recomendam um exame inicial (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, TG), repetido após 4 a 12 semanas e, depois, a cada 12 meses.

As diretrizes da KDIGO (2024) recomendam o uso de uma estatina (agente hipolipemiante que exerce os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase) ou combinação de uma estatina e ezetimiba (reduzir a absorção de colesterol no intestino) para adultos com idade maior ou igual a 50 anos, com TFG menor que 60 ml/min por 1,73 m², não sendo tratado com diálise crônica ou submetido a transplante renal (TFG categorias G3a–G5). Essas diretrizes, também, recomendam o uso de estatina para adultos com idade maior ou igual

a 50 anos, com DRC e TFG maior igual a 60 ml/min por 1,73 m² (TFG categorias G1–G2). Já para adultos de 18 a 49 anos, com DRC, não sendo tratado com diálise crônica ou submetido a transplante renal, a KDIGO recomenda o uso de estatina nestas pessoas caso possuam uma ou mais das seguintes comorbidades/doença: doença coronariana conhecida (infarto do miocárdio ou revascularização coronária), DM, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ou incidência estimada de morte coronariana ou infarto do miocárdio não fatal (>10%).

Já a SBD (2024) recomenda o uso de estatinas de alta potência em pacientes com DRD e TFG menor que 60 mL/min/1,73m² (não dialíticos) e em pacientes pós-transplante renal, com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares. Em pacientes com DRD em diálise, sem doença arterial coronariana clínica, a SBD não recomenda iniciar o uso de estatinas. Porém, nos pacientes que já usavam estatina antes do início da diálise, esta deve ser mantida.

2.3.3.4 – Controle da acidose

À medida que a TFG diminui na progressão da DRD, ocorre o declínio normal na capacidade renal de sintetizar amônia e excretar íons hidrogênio, resultando no desenvolvimento de acidose metabólica crônica (diminuição na concentração de bicarbonato sérico < 22 mEq/L), fazendo com que o meio intracelular se acidifique, acarretando um desequilíbrio ácido-básico e comprometendo as reações enzimáticas, o que irá contribuir para redução da TFG, perda óssea e muscular, entre outros efeitos deletérios.⁹⁶ A acidose metabólica é uma complicação comum em DRC em diferentes estágios, sendo responsável por danos aos tecidos, principalmente musculoesqueléticos (aumento do risco de catabolismo de proteína, perda de massa etc.), alteração de proteínas e metabolismo endócrino, desnutrição, complicações cardíacas e inflamação crônica, contribuindo para o aumento da mortalidade.⁹⁶

Portanto, é recomendável que ocorra a correção da acidose. O tratamento mais adequado é a manutenção de uma dieta alcalina à base de frutas e vegetais (alto potencial alcalinizante) e com restrição de proteína (elevadas cargas de ácido, principalmente carnes e queijo), somada ou não a suplementação de álcalis orais (bicarbonato de sódio), dependendo da evolução dos pacientes. Ressalta-se que os álcalis podem exacerbar edema e /ou hipertensão em DRC.⁹⁶

As diretrizes da KDIGO (2024) sugerem considerar o uso de tratamento farmacológico (Ex.: bicarbonato de sódio sérico < 18 mmol/L em adultos) com ou sem intervenção dietética para prevenir o desenvolvimento de acidose e seus potenciais implicações.

2.3.3.5 – Controle do Potássio

Como se sabe o potássio (K^+) é um cátion de predominância intracelular: 98% do K^+ encontra-se no intracelular e 2% no extracelular. Em conjunto com Na^+ , Cl^- e outros eletrólitos, é responsável pela manutenção do gradiente de condução intra e extracelular, que controla a atividade elétrica neuromuscular, aspecto fundamental para a manutenção da homeostase.⁹⁷ A hipercalemia é um estado definido por altos níveis séricos de K^+ (acima de 5,5 mEq/L), afetando negativamente na manutenção dos potenciais de membrana em repouso e, consequentemente, no funcionamento neuromuscular, acarretando arritmias cardíacas, paralisia de músculos esqueléticos, instabilidade hemodinâmica e morte súbita.^{97,98} Pacientes com DRD são mais suscetíveis a hipercalemia, seja pela redução do TFG (evolução da DRD - incapacidade dos rins de excretar corretamente o K^+ - incomum quando a TFG é $> 60\text{ml/min por }1,73\text{m}^2$) e/ou o emprego de medicamentos, já citados, como os bloqueadores de SRAA (iECA e BRA) e os MRA (s-MRA e ns-MRA).⁹⁸ O quadro 13 apresenta a classificação da hipercalemia.

Quadro 13 - Classificação da hipercalemia

Gravidade	Valores de referência
Leve	5,5-5,9 mEq/L
Moderado	6,0-6,9 mEq/L
Gravidade	Valores de referência
Grave	$\geq 7,0$ mEq/L
Evolução da hipercalemia	Definição
Aguda	Hipercalemia que pode ocorrer em evento único com duração de horas ou, no máximo, dias e requer tratamento de emergência.
Crônica	Hipercalemia que evolui durante semanas ou meses, de forma persistente ou periódica, geralmente com necessidade de tratamento ambulatorial.

Fonte: elaborado pelo autor, adaptado do artigo “Consensus document on the management of hyperkalemia”.⁹⁸

A espironolactona (s-MRA), como já citado, é um exemplo típico de medicamento que pode levar a hipercalemia. Desta forma, como já citado, as diretrizes (KIGO, ADA, SBD) recomendam o monitoramento dos níveis do K^+ séricos, tendo atenção para variação diurna (maioria das excreções ocorrem perto do meio-dia) e sazonal, plasma vs. potássio sérico / amostras de soro (valores séricos normalmente mais alto) e as ações dos medicamentos.⁹⁷

O tratamento dessa condição consiste em três etapas principais que devem ser feitas em sequência, tais como: estabilização cardíaca, promoção do deslocamento de K^+ para as células e eliminação de K^+ do corpo, seguidas de monitoramento de K^+ e prevenção de recorrência futura.^{98,99} A insulina desempenha um papel importante na redução da concentração plasmática de K^+ , ligando-se ao seu receptor no músculo esquelético, promovendo um aumento na

abundância e atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, fazendo com que o K^+ se desloque para as células.⁹⁹ Embora os pacientes com DM2 tenham resistência ao efeito glicêmico da insulina, sua capacidade de aumentar a captação de K^+ pelo músculo esquelético e fígado não é afetada.⁹⁹

Caso seja observada hipercalcemia, a KDIGO (2024) recomenda revisar os medicamentos concomitantes (caso utilizado interromper a finerenona), reduzir a ingestão de K^+ (Ex.: alimentos processados) e considerar a prescrição de diuréticos de alça (Ex.: furosemida) ou tiazídicos, bicarbonato de sódio (correção da acidose), trocadores catiônicos gastrointestinais (Ex.: poliestireno sulfonato de cálcio ou sódio e ciclossilicato de zircônio sódico hidratado - SZC) e reduzir a dose ou interromper a IECA ou o BRA como último recurso. O quadro 14 é uma adaptação da diretriz KDIGO (2024), que trata da abordagem prática para o manejo da hipercalcemia em pessoas com DRC.

No que se refere aos trocadores catiônicos gastrointestinais, a KDIGO (2024) ressalta o avanço de uma série de agentes dessa classe, mais toleráveis, eficazes e seguros (longo prazo) no combate à hipercalcemia em adultos, contribuindo para a manutenção essencial do iECA (ou BRA) / MRA no tratamento do DRD. Entre esses medicamentos, podemos destacar o já citado SZC, desenvolvido pela farmacêutica AstraZeneca, conhecido como Lokelma (5 ou 10 g de SZC – cerca de 400 ou 800 mg de sódio), aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Nacional (ANVISA – Registro nº 1161802820011) em 2020. Basicamente, o SZC é um pó inorgânico não polimérico (pó para suspensão oral), não absorvido, com uma estrutura uniforme de microporos que captura o íon de potássio (troca de cátions de hidrogênio e sódio) ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI).¹⁰⁸ Dessa forma, sua ingestão reduz a concentração de potássio livre no lúmen do GI, diminuindo os níveis de potássio sérico e aumentando a sua excreção fecal. Cabe destacar que o SZC pode reduzir as concentrações de potássio sérico em apenas poucas horas, após sua ingestão, e promover a normocalcemia num prazo de 24 a 48 horas (efeitos farmacodinâmicos), sem afetar as concentrações de cálcio ou magnésio, nem a excreção urinária de sódio.^{108,109}

Quadro 14 - Ações para controlar a hipercalcemia (potássio $>5,5$ mmol/l) na DRC.

1ª linha: Endereçado à fatores corrigíveis	Interrompa o uso de MRA (Ex.: nsMRA – Finerenona); Revise medicamentos não bloqueadores de SRAA (iECA e BRA) (Ex.: AINEs, trimetoprim); Avalie a ingestão de potássio na dieta e considere a redução ou moderação.
2ª linha: Medicamentos	Considerar: Uso adequado de diuréticos Otimização dos níveis séricos de bicarbonato Agentes de troca de potássio licenciados (Ex.: Lokelma)

3ª linha: Último recurso	Reduza a dose ou interrompa iECA ou BRA / MRA (descontinuação está associada ao aumento de eventos cardiovasculares). Revise e reinicie o iECA ou BRA / o MRA posteriormente, se a condição do paciente permitir.
-----------------------------	--

MRA – antagonista do receptor mineralocorticoide; AINE - anti-inflamatório não esteróide; iECA - inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA - bloqueador dos receptores da angiotensina II.
Fonte: elaborado pelo autor, adaptado da figura 32 de KDIGO 2024.

2.3.3.6– Controle da anemia

A anemia (concentração de Hb inferior ao ponto de corte estabelecido pela OMS) é encontrada em pessoas com DRC em proporções crescentes à medida que a TFG diminui.¹⁰⁰ Normalmente, a anemia pode ocorrer nos estágios iniciais da DRC (estágio 3A). A anemia é uma complicação importante da DRD porque contribui significativamente para os pesados sintomas da DRC. A anemia leva à hipóxia tecidual, contribuindo para uma maior progressão da doença.¹⁰⁰ Na prática médica contemporânea, uma ampla gama de medicamentos está disponível para estimular a produção de glóbulos vermelhos. Os produtos de eritropoietina recombinante humana estão entre esses medicamentos. Agentes inibidores da prolilhidroxilase do fator induzível por hipóxia (HIF-PHI) estão atualmente disponíveis para esse fim.¹⁰⁰ Esses agentes funcionam inibindo a atividade das enzimas prolilhidroxilase do fator induzível por hipóxia, levando a uma inibição reversível que imita a resposta natural do corpo à hipóxia. Como resultado, o processo natural de formação de glóbulos vermelhos do corpo é ativado. Deve-se notar que esses medicamentos atualmente são acessíveis apenas a pacientes em diálise.¹⁰⁰ Além do tratamento com eritropoietina, o suprimento de ferro do corpo deve ser monitorado regularmente. Em alguns casos, a resistência à eritropoietina pode se desenvolver após o tratamento com eritropoietina. Nesses casos, devemos descartar deficiências adicionais de ácido fólico e vitamina B12, além de uma possível deficiência de ferro. Acidose metabólica não corrigida, infecções crônicas e hiperparatireoidismo secundário são as causas mais comuns de resistência à eritropoietina em pacientes com DRC.¹⁰⁰

Descobertas recentes apresentaram que a atividade do HIF e os efeitos da sinalização do HIF parecem ser específicos na célula no rim diabético hipóxico. Por exemplo, nas células mesangiais, níveis elevados de glicose induzem a atividade do HIF por um mecanismo independente de hipóxia.¹⁰⁰ A atividade elevada do HIF nas células glomerulares promove glomeruloesclerose e albuminúria. Dessa forma, a inibição do HIF protege a integridade glomerular. No entanto, nenhum tratamento clínico direcionado à hipóxia renal está disponível atualmente.

A KDIGO (2024) faz uma série de considerações, tais como: avaliação/identificação de anemia (medição de concentração de Hb) em pessoas com DRC ou DRD; tratamento da anemia em DRC. Para identificar anemia em pessoas com DRC, medir a concentração de Hb: quando clinicamente indicado em pessoas com TFG $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (categorias TFG G1-G2); pelo menos anualmente em pessoas com TFG $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (categorias TFG G3a-G3b); pelo menos duas vezes por ano em pessoas com TFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (TFG categorias G4-G5). O tratamento da anemia na DRC, segundo essa diretriz, envolve a suplementação/reposição com ferro (normalmente eficaz) e agentes estimuladores de eritropoiese (AEE). Ressalta-se que a terapia com AEE não é recomendada em pessoas com histórico de malignidade e, na maioria das pessoas com DRC, os AEE não devem ser usados para aumentar intencionalmente a concentração de Hb acima de $11,5 \text{ g/dl}$ (115 g/l). Destaca-se que ainda não existem estudos significativo do emprego de AEE em pacientes com DRD.¹⁰⁰

2.3.3.7 – Controle da hiperuricemia

O ácido úrico está entre as substâncias naturalmente produzidas pelo organismo. Ele surge como resultado da quebra das moléculas de purina (proteína contida em muitos alimentos) por ação de uma enzima chamada xantina oxidase. Depois de utilizadas, as moléculas de purinas são degradadas e transformadas em ácido úrico.¹⁰¹ Parte dele permanece no sangue e o restante é eliminado pelos rins. O Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology*) define hiperuricemia como uma concentração sérica de ácido úrico $\geq 6,8 \text{ mg / dl}$ (aproximadamente $\geq 400 \text{ mmol / l}$).¹⁰¹ A principal consequência da hiperuricemia é a formação de pequenos cristais de urato de sódio, que se depositam em vários locais do corpo, normalmente nas articulações (artrite aguda secundária - gota), rins (litíase renal e nefropatia úrica), e pele.¹⁰¹ A hiperuricemia é comum na DRC e pode estar presente em até 50% dos pacientes que se apresentam para diálise. Acreditava-se que a hiperuricemia fosse secundária ao comprometimento da TFG ou preceder o desenvolvimento da doença renal e mesmo prever uma DRC incidente. No entanto, a maioria dos estudos falhou em demonstrar uma relação causal entre o ácido úrico e a DRC, e os ensaios clínicos têm apresentado resultados variáveis.¹⁰¹

Portanto, as diretrizes KDIGO (2024) sugerem não usar agentes para reduzir o ácido úrico sérico em pessoas com DRC e hiperuricemia assintomática para retardar a DRC progressão.

2.3.3.8 – Controle do DMO-DRC

Os distúrbios minerais e ósseos são complicações comuns da DRC (Distúrbio Mineral Ósseo na Doença Renal Crônica - DMO-DRC) e estão associadas a redução da qualidade de vida e aumento da morbidade.¹⁰² O DMO-DRC é um distúrbio sistêmico, que acarreta perda óssea e causa fraturas, inflamação e mortalidade. Também desempenha um papel central no desenvolvimento de calcificações vasculares, além de contribuir para a hipertrofia ventricular esquerda (HVE – fator de crescimento de fibroblasto-23 - FGF23).¹⁰² O monitoramento da DMO-DRC e de sua progressão, nos últimos anos, é a utilização de biomarcadores séricos, principalmente os níveis plasmáticos de PTH (marcador da remodelação óssea), em associação com cálcio, o fósforo sérico (P) e a fosfatase alcalina (FA). Esse monitoramento, ajudam a avaliar, diagnosticar e orientar o tratamento da DMO-DRC.¹⁰³

Segundo a KDIGO (2024), apesar da necessidade de mais pesquisas para entender o impacto das intervenções, é recomendado o uso de aglutinantes de fosfato para diminuir o fosfato sérico, reduzindo as complicações em longo prazo da DMO-DRC. Da mesma forma, sugere-se o emprego de vitamina D e calcimiméticos para controlar os níveis de PTH e para manter o cálcio dentro da faixa.

2.3.3.9 – Novos tratamentos e terapias complementares

Novos tratamentos estão em fase de estudo. Inibidores de HIF-PH (tipo de AEE), que estabilizam o fator induzido por hipóxia e podem reduzir a fibrose renal, e inibidores de produtos finais de glicação avançada (iAGEs - efeitos benéficos em modelos animais de complicações diabéticas), direcionados à formação de AGE ou quebras da reticulação AGE, são alguns dos possíveis e próximos avanços. O uso de bardoxolona metil (imunomodulador - inibidor da via do NF-κB), que reduz produção de citocinas e o EO, e antagonistas da endotelina, que podem melhorar a microcirculação renal, são promissores.¹⁰⁴

No entanto, cabe destacar o uso de abordagens novas e de ponta para interrogação molecular da patologia renal.¹⁰⁷ Esse uso é uma tremenda promessa para o avanço de nossa compreensão e tratamento da DRD. As suas ferramentas estão abrindo caminho para a descoberta e aplicação da metodologia de medicina de precisão na DRD (abordando as limitações dos tratamentos atuais).¹⁰⁶ Dentro dessa abordagem, podemos citar o *Kidney Precision Medicine Project* (KPMP), que é um consórcio americano financiado pelo *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK) que visa redefinir formas comuns de DRC e de lesão renal aguda (LRA), integrando dados renais moleculares obtidos de biópsias renais com dados clínicos (fenotípicos) e de resultados padronizados.¹⁰⁷ De forma

resumida, o KPMP propõe um modelo para definir molecularmente a doença e tratamentos direcionados, começando com fenotipagem clínica e molecular centrada no tecido renal (biópsia), seguida pela integração de dados clínicos, histopatológicos, transcriptômicos, proteômicos e metabolômicos, resultando na identificação das vias da doença no nível do paciente. Os objetivos do KPMP são os seguintes: (1) coletar eticamente biópsias renais de participantes com LRA e DRC; (2) criar um atlas de tecido renal de referência; (3) definir subgrupos de doenças moleculares; (4) identificar novos alvos terapêuticos para a doença renal.¹⁰⁷ A integração de dados moleculares e clínicos pode revelar subtipos de doença renal diabética baseados em mecanismos e abrir caminho para a implementação de abordagens diagnósticas, prognósticas e terapêuticas direcionadas.

3 – MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – DESENHO

A pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, onde foi realizada uma síntese de informações relevantes na literatura disponível acerca da atualização do manejo da DRD. Desta forma, foram adotados os seguintes procedimentos: definição do assunto e dos objetivos (projeto de pesquisa); uma compreensão completa do fenômeno estudado, com os critérios de exclusão e inclusão de estudos experimentais e não-experimentais, e o plano para buscar possíveis sínteses objetivas, resultantes de estudos independentes e de alto nível sobre o assunto, objetivando um adequado manejo atualizado da DRD; investigação dos conhecimentos sobre o assunto, consistindo na coleta da documentação (levantamento da bibliografia e levantamento das informações contidas na bibliografia); análise explicativa dos fundamentos do estudo (conceitos, revisão de teorias e evidências etc.), baseada na análise da documentação selecionada e no exame do conteúdo das afirmações desta documentação; e síntese integradora (análise e reflexão dos documentos).

3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Este estudo trata de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é sintetizar os achados sobre a DRD e, principalmente, sobre o seu manejo. Foram realizadas buscas nas bases de dados do PubMed, Scielo, LILACS, Trip Database, além da consulta de livros e periódicos. Foram pesquisados os seguintes termos de busca: “doença renal diabética”, “fisiopatologia da DRD”, “rastreamento da doença renal diabética”, “histopatologia da DRD e quando indicar biópsia renal”, “abordagem do paciente com diabetes e com doença renal”. “diagnóstico da

DRD”, “tratamento da doença renal diabética”, “terapia nutricional para a DRD”, “terapia farmacológica”, “dapagliflozina”, “empagliflozina”, “inibidores de SGLT2, na DRD”, “inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) na proteção da doença renal diabética”, “inibidores da MRA (mineralocorticóides) na DRD”, “antifibróticos na proteção renal”, “biomarcadores para a progressão da DRD” e “terapias antioxidantes na doença renal diabética” , entre outros, nas suas versões em inglês e espanhol. Esta pesquisa teve como parâmetro linguístico o português, inglês e espanhol. O parâmetro cronológico das publicações a serem pesquisadas foi, basicamente, de 2018 a 2025. Foram excluídos estudos que não apresentavam relação com DRD, sem tradução para as línguas citadas e estudos realizados em animais. Como critério de inclusão foram adicionados artigos publicados em revistas com fator de impacto, revisões sistemáticas, metanálises, ensaios clínicos randomizados, diretrizes clínicas, publicados para as línguas já citadas.

4 – RESULTADOS

A busca inicial identificou 238 títulos que atendiam, a princípio, à termos de busca. Após uma triagem inicial, respeitando os critérios de exclusão, foram eliminados 104 títulos, conforme a seguinte distribuição: 23 não atendiam o objeto do trabalho (manejo da doença, envolvendo o seu conhecimento - epidemiologia, causas, fisiopatologia, classificação, diagnóstico - e o seu tratamento) e/ou não possuíam relação com a DRD; 12 não atendiam os parâmetros linguísticos (português, inglês e espanhol e sem tradução para essas línguas); 49 não se enquadravam no parâmetro cronológico (2018 a 2025); 10 estavam relacionadas a estudos em animais; e 10 em bases de dados não reconhecidas pela comunidade científica (Tuasaude, Wikipédia etc.). Os 134 remanescentes, sofreram uma nova avaliação e verificou-se que todos passavam pelos critérios de inclusão, porque apresentavam, de forma clara, o objeto de pesquisa e as palavras-chaves relacionadas a ele, encontravam-se dentro dos parâmetros cronológico e linguístico e pertenciam à bases de dados confiáveis (PubMed,, Scielo, Medline etc.). Depois, os 134 passaram por uma avaliação inicial da qualidade e síntese dos resultados, sendo eliminados 25 que, basicamente, não apresentavam “novidades” e/ou eram repetições das informações contidas nos demais artigos selecionados, já se encontravam fortemente relatados em outros trabalhos já selecionados e não apresentavam revisões sistematizadas. Dessa forma, permaneceram 109 títulos resultantes, que tiveram os respectivos tópicos de resumo, critérios e introdução, instrumentos e bibliografia examinados para

identificar o enfoque teórico subjacente. Seque abaixo o Quadro 15, contendo um resumo dos resultados da revisão integrativa.

Quadro 15 - Resumo do resultado da revisão integrativa

Busca Inicial - termos de busca e filtros	Eliminados pelos Critérios de Exclusão	Remanescentes para o exame dos critérios de inclusão, conteúdo e realização de síntese integradora	Excluídos	Relacionados para revisão
238	Não atendiam o objeto do trabalho	134 (56%)	Informações repetidas	109
	23		19	
	Parâmetros linguísticos, cronológico e relacionados a estudos em animais;		Relatado em outros trabalhos já selecionados	Aprovados na Síntese Integradora (análise e reflexão dos documentos)
	71		4	109
	Bases de dados não reconhecidas pela comunidade Acadêmica		Baseadas em revisões não sistematizadas ou sem apresentação de resultados claros.	
	10		2	

Fonte: autor.

5- DISCUSSÃO

No decorrer da compreensão completa do fenômeno estudado e coleta da documentação (levantamento da bibliografia) foi possível verificar que o “manejo tradicional” da doença renal diabética (DRD) estava concentrada em modificações do estilo de vida e no controle rigoroso da glicemia e pressão arterial, aliado ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA).²³ É possível, facilmente, verificar isso pela própria evolução, no tempo (2012 até 2025), das recomendações do manejo desta doença contidas nas diretrizes e consensos^{3,4,63,76,77} das principais entidades (ADA, KDIGO, SBD e SBN etc.), internacionais e nacionais, relacionadas a DM e as doenças renais causadas pela DM. De certa forma, este manejo tradicional demonstrava alguns benefícios na redução da progressão da doença e na redução de eventos adversos.

No entanto, o avanço da compreensão mais ampla da DRD, seja na sua fisiopatologia^{12,66,67,68} atualizada e possíveis variações para cada tipo de fenótipo^{58,59,60}, seja no diagnóstico^{72,73}, acompanhamento do estágio da doença^{63,72,106} e identificação de novos biomarcadores¹⁰⁷, permitiram o desenvolvimento e incorporação de novas estratégias^{12,23} e de novas classes de medicamentos^{1,8,9,10,11} que ampliam as opções terapêuticas disponíveis a fim de conter, efetivamente, a progressão da doença e evitar seu estágio terminal, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, a revisão integrativa atualizada da literatura especializada permitiu revisar as estratégias de manejo/tratamento e do impacto destas novas abordagens na progressão da DRD. No entendimento do autor, tal revisão torna-se essencial para otimizar o manejo clínico da doença e busca adequar o tratamento às necessidades mais individualizadas de determinado grupo de pacientes. Também, cabe ressaltar, que o conhecimento destas estratégias inovadoras permitirá aos profissionais de saúde adotarem práticas baseadas em evidências e facilitar o desenvolvimento de novas intervenções mais eficazes aos pacientes com DRD.

Como visto, os inibidores de SGLT2 (iSGLT2)^{7,8,10,11,14,62,79,80,85} e os agonistas do receptor GLP-1 (arGLP-1)^{63,67,86,87,88} têm se destacado como medicamentos importantes no tratamento da DRD, em conjunto com uso dos bloqueadores/inibidores do SRAA (iECA e BRA). Destaca-se, mais uma vez, que esses últimos foram a escolha principal nos últimos 25 anos, que concentravam na correção de problemas decorrentes da retenção de sódio e água que se traduzem em melhores resultados cardiorrenais (controle pressórico). De acordo com os artigos selecionados sobre o assunto e as diretrizes (ADA, KDIGO, SBD), os iSGLT2 e arGLP-1 mostram benefícios adicionais, além do controle glicêmico, incluindo proteção renal e sistema cardiovascular, retardando, de forma mais eficiente, a progressão da DRD.^{62,63,67,79,85,86} Agentes adicionais que demonstram benefícios na DRD, como antagonistas do receptor de mineralocorticoide não esteroidal (ns-MRA)^{9,67,91,92,93,94} e antagonistas/inibidores de DPP4 (iDPP4),⁸⁹ estão contribuindo ainda mais para o crescente arsenal de terapias para a DRD. Certamente, com a disponibilidade de maiores opções terapêuticas, surge a oportunidade de tentar otimizar individualmente o tratamento da DRD.

Dentro da perspectiva de buscar uma abordagem do tratamento da DRD em pilares/objetivos^{23,90,107}, o manejo farmacológico atualizado tem como objetivo maximizar a ação dos fármacos, com comprovada eficiência, usando-os em combinação, permitindo que cada classe de medicamentos se concentre em um aspecto específico da fisiopatologia da doença. O quadro 16 e a figura 8 apresentam um resumo do tratamento farmacológico, baseada na revisão da literatura atualizada apresentada neste trabalho, dentro de uma possível abordagem de um tratamento em pilares.

Embora os avanços sejam significativos e expressivos, há desafios remanescentes na terapia da DRD. Entre esses desafios, podemos citar os medicamentos iECA e BRA, que apresentam eficácia na progressão da doença em pacientes com macroalbuminúria,^{58,75} mas são menos eficazes na ausência de albuminúria. Outros exemplos dizem respeito a real eficácia e segurança dos iDPP-4⁸⁹ e o potencial benefício dos prebióticos e probióticos na função renal e

no metabolismo glicêmico.¹⁰⁵ A combinação de espironolactona com iECA ou BRA realmente pode reduzir a proteinúria, e a vitamina D pode ter um papel nefroprotetor adicional.^{93;94} Tais questionamentos ainda necessitam de maiores estudos.

Impulsionado pelo avanço tecnológico, o manejo da DRD está em constante evolução com a introdução de novas terapias, medicamentos e avanços na pesquisa, principalmente na biologia molecular, como por exemplo, identificação de novos biomarcadores, como galectina-3 (fibrose e inflamação), CXCL-16 (cardiovascular) e TGF- β 1 (pró-fibrótica), associados à progressão da doença e que podem melhorar a precisão prognóstica.¹⁰⁷ No entanto, após essa revisão integrativa atualizada da literatura especializada sobre esta doença, o autor ainda percebe a necessidade de abordagens mais personalizadas, uma vez que os pacientes com DRC permanecem muito heterogêneos, fruto da complexa fisiopatologia da DRD. É possível que boa parte dos medicamentos relatados neste estudo não sejam eficazes na redução da progressão da doença para todos os pacientes com DRD, em seus respectivos estágios. Dessa forma, torna-se essencial a continuidade das pesquisas, empregando os mais diversos avanços tecnológicos disponíveis, tais como a inteligência artificial, a fim de enfrentar os desafios remanescentes e a otimização do tratamento da DRD de forma mais personalizada. A caracterização molecular da DRD tem o potencial de transformar nossa compreensão da fisiopatologia da DRD e nossas abordagens terapêuticas.^{23,67,68} Este autor é otimista que a combinação de dados moleculares com histopatológicos e clínicos, conforme o consórcio KPMP,¹⁰⁷ possa permitir a distinção de subtipos mais específicos (atlas renal de referência) dessa doença, prever a progressão, permitindo o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes.

Quadro 16 - Resumo do tratamento farmacológico da DRD – controle pressórico

Classe	Agente	Ação	Recomendações	Potenciais efeitos adversos
iECA	Exemplos: Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	Bloqueio do SRAA - inibição da ECA - redução da produção de Ang II e aldosterona e bloqueio da degradação da bradicinina / aumento da atividade dos receptores de bradicinina do subtipo 2 (vasodilatador).	iECA ou BRA - agentes de primeira linha para atingir a meta pressórica; Pacientes com DM2, HAS ou não e albuminúria > 30 mg/g ou DVC estabelecida; Titulação - dose máxima tolerada; Monitorar a PA, creatinina e potássio séricos, de 2 a 4 semanas após o início ou aumento da dose de iECA ou BRA; Interromper - creatinina sérica >30%, em 4 semanas, após o início do tratamento ou por ocasião do aumento da dose.	Hipercalcemia, hipotensão sintomática ou postural, síncope. Atenção – pode ocorrer piorar na progressão da DRD com a elevação da creatinina sérica >30%.

Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4;77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3;58})

Classe	Agente	Ação	Recomendações	Potenciais efeitos adversos
BRA	Exemplos: Losartana Candesartana Ibesartana Valsartana.	Bloqueio do SRAA – inibição dos receptores de Ang II → diminuição da atividade/efeito do Ang II no seu receptor AT1-R, mantendo os níveis de Ang II.	Citado acima.	Citado acima.
BCC	Exemplos: Verapamil Diltiazem Nifedipina Anlodipina Manidipina.	Ligação com os canais de cálcio, principalmente nos canais L e T, promovendo a diminuição da resistência vascular periférica.	Podem ser administrados, concomitante com iECA ou BRA, fim alcançar a meta de PA individualizada; BBC diidropiridínicos e diuréticos tiazídicos - pacientes com HA e não têm albuminúria, onde o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade são mais comuns do que falência renal.	Cefaleia, rubor facial e tontura.
Diurético tiazídico	Exemplos: Indapamida; hidroclorotiazida	Inibe a reabsorção de Na luminal (3% a 5%) bloqueando o canal de cloreto e Na no túbulo distal, promovendo a natriurese e diurese.	Citado acima	Vertigem, cefaleia, fraqueza, náuseas, vômitos, cólicas, diarreia, prisão de ventre, colecistite.
s-MRA	Exemplos: Espironolactona; Eplerenona	Inibem o efeito da aldosterona ao bloquearem os receptores mineralocorticóides, diminuindo a reabsorção de Na e, consequentemente a PA.	Podem ser avaliados / considerados em associação com iECA ou BRA, em pacientes com TFG maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m ² e com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L.	Hipercalemia ou um declínio reversível na filtração glomerular (pacientes com DRC avançada), ginecomastia e disfunção erétil.
ns-MRA	Finerenona	Inibem o efeito da aldosterona ao bloquearem os receptores mineralocorticóides, diminuindo a reabsorção de Na e, consequentemente a PA.	Podem ser avaliados / considerados em associação com iECA ou BRA, em pacientes com TFG maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m ² e com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L.	Citado acima

Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4,77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3;58})

Quadro 17 - Resumo do tratamento farmacológico da DRD – controle glicêmico

Classe	Agente	Ação	Recomendações	Potenciais efeitos adversos
Insulinas	Basal: degludeca, detemir, glargina. Bolus: Asparte, fiasp, glusina, regular.	Aumento da captação da glicose pelas células.	Manejo adicional em pacientes com DM2. SBD → deve ser considerado como opção para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD e com TFG maior que 30 mL/min/1,73m ² e recomendado para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD com TFG menor que 30 mL/min/1,73m ² , quando a HbA1c estiver acima da meta.	Aumento de peso e hipoglicemia.
Biguaní-das	Metformina	Aumenta a atividade da AMPK → ↑oxidação dos AG livres, ↑ da captação de glicose mediada por insulina, ↑ do metabolismo não oxidativo e ↓ da lipogênese e da gliconeogênese. Auxilia na supressão da inflamação renal, apoptose, EO e fibrose.	Manejo adicional → recomendado, em associação ao iSGLT2. Dose deve ser reduzida para até 1g ao dia, se a TFG estiver entre 30-45ml/min/1.73m ² , e suspensão se menor que 30ml/min/1.73m ² . Nos estágios 1 e 2 recomenda-se 2550 mg (dose máxima), no 3A recomenda-se 1.500 mg e no 3B recomenda-se 1.000 mg.	Possibilidade de acidose láctica (redução de TFG aumenta os níveis plasmáticos desse medicamento).
iSGLT 2	Exemplos: Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina Ertagliflozina	Inibem o SGLT2 → ↓ reabsorção de Na e glicose no túbulo proximal → ↓ reabsorção da glicose filtrada → excreção urinária de glicose (glicosúria). Aumento na disponibilidade de Na no lúmen dos túbulos distais → macula densa promove a inibição resultante do SRAA → vasodilatação da AA (feedback tubuloglomerular), ↓ da pressão intraglomerular, ↓ da hiperfiltração glomerular e ↓ do estresse hemodinâmico. Possível inibição do NLRP3 → ↓ da resposta inflamatória, supressão de vias moleculares envolvendo RRP e ↓ do EO.	KDIGO → adultos com DM2 e DRC para as seguintes situações: TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m ² e albuminúria > 200mg/g; e insuficiência cardíaca. SBD → terapia inicial de pacientes com TFG ≥ 60 mL/min/1,73m ² e RAC maior ou igual a 30 mg/g, independentemente da HbA1c. ADA → terapia inicial em pacientes com TFG entre 30 e 60 mL/min/1,73m ² , independentemente da RAC ou da HbA1c não sendo recomendado o uso de canagliflozina em TFG < 35ml/min/1.73m ² ; terapia inicial em pacientes com TFG entre 20 e 30 mL/min/1,73m ² , independentemente da RAC ou da HbA1c, não sendo recomendado o uso de empagliflozina e a dapagliflozina em TFG < 20 e < 25/min/1.73m ² , respectivamente. Não devem ser iniciadas em pacientes com TFG < 20mL/min/1,73m ² ., podendo ser considerada a sua manutenção.	Redução de peso, infecções do trato urinário, hipotensão, cetoacidose diabética, aumento de fraturas ósseas (canagliflozina).

Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4,77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3,58})

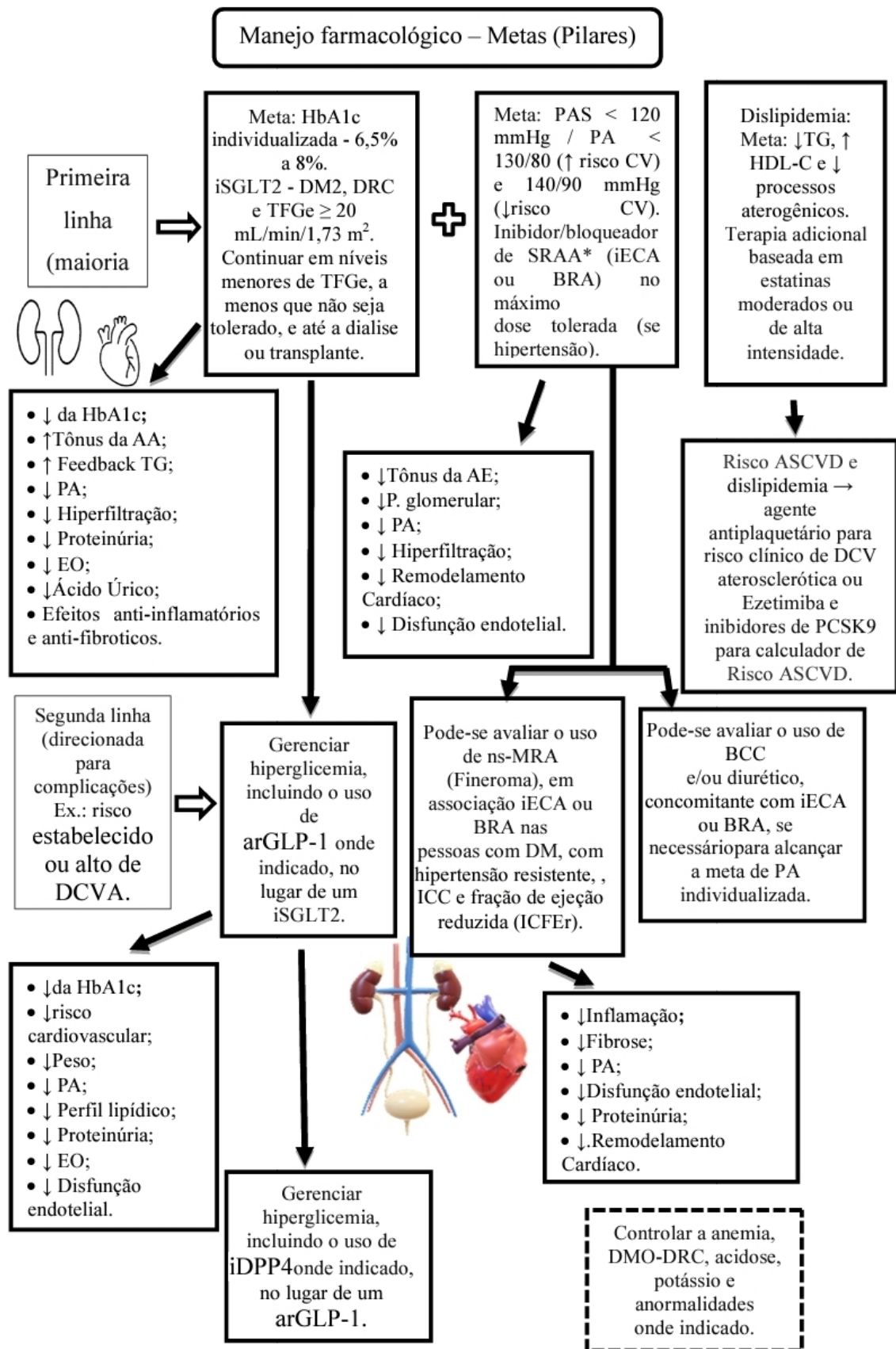
Classe	Agente	Ação	Recomendações	Potenciais efeitos adversos
arGLP-1 de longa duração	Liraglutida Exenatida Dulaglutida Semaglutida	Imita o efeito do GLP-1. ↑ a secreção da insulina glicose-dependente. Inibe a secreção de glucagon. Retarda o esvaziamento gástrico. ↑ saciedade.	KDIGO → pacientes adultos com DM2 e DRC que não atingem o alvo glicêmico individualizado a despeito do uso de metformina e iSGLT2 ou que não conseguem usar esses medicamentos. ADA → pacientes com DM2 e risco estabelecido ou alto de DCVA ou doença renal estabelecida; pacientes com DM2 e IC sintomática com ICFEP e obesidade; e pacientes com DM2 e TFG menor que 30 mL / min / 1,73 m ² . SBD → deve ser considerado o emprego da semaglutida em pacientes DM2 com DRD, TFG maior que 25 mL/min/1,73 m ² e RAC maior que 100mg/g. Podem ser utilizados liraglutida, semaglutida e dulaglutida em pacientes com DM2, DRD e TFG maior que 20ml/min/1,73m ² , objetivando a redução do risco cardiovascular, do peso e para melhora do controle glicêmico.	Náuseas, vômitos e retardo do esvaziamento gástrico.
ArGLP-1 - GIP	Tizerpatida	Imita os efeitos de GLP-1 e GIP. ↑ a secreção e liberação da insulina glicose-dependente. ↑ os efeitos sinérgicos com o GLP-1 na regulação do peso corporal e da glicemia. Inibe a secreção de glucagon. Retarda o esvaziamento gástrico. ↑ saciedade.	Ainda não definida.	Náuseas, vômitos, constipação e retardo do esvaziamento gástrico.
iDPP4	Alogliptina Linagliptina Saxagliptina Sitagliptina	Prolonga a vida das incretinas endógenas → ↑ GLP-1 plasmático → estímulo para secreção de insulina e a inibição da secreção de glucagon → ↑ da utilização de glicose pelos tecidos e uma diminuição da produção hepática de glicose.	Considerado terapia de segunda linha → complemento da metformina, em doentes com DM2, que não têm DC preexistente e têm um objetivo terapêutico para evitar acontecimentos hipoglicêmicos. SBD - podem ser considerados, quando pertinente, em pacientes com DM2, com TFG < 30 mL/min/1,73m ² e HbA1c acima da meta, desde que observada a correção para TFG; os iDPP4 e arGLP-1 não devem ser usados concomitantemente.	Cefaleia, náuseas, diarreia e infecções do trato respiratório superior.
Sulfoni-lureias	Glimepirida Glipizida Gliburida Glicazida MR	Aumenta a secreção de insulina → ligação a um receptor específico nas células beta do pâncreas → abertura de canais de potássio e à entrada de cálcio → liberação de insulina.	Segunda linha no tratamento e com cautela (doses menores na DRD). SBD → gliclazida MR e da glipizida podem ser considerados em pacientes com DM2 e DRD, com TFG menor que 30 mL/min/1,73m ² para melhora do controle glicêmico, desde que com cautela e em doses reduzidas, devido ao maior risco de hipoglicemia nesta população.	Hipoglicemia, ganho de peso e reações alérgicas.

Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4;77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3;58})

Classe	Agente	Ação	Recomendações	Potenciais efeitos adversos
Tiazolidinedio -nas (TZDs) / Glitazo -nas	Pioglitazona Rosiglitazona	Aumento da sensibilidade da insulina. A ação desse agente necessita da presença da insulina.	Tanto a pioglitazona como a rosiglitazona, por serem essencialmente de metabolização hepática, são fármacos que podem ser utilizados na terapia de segunda linha. Devido ao edema, as TZDs estão contraindicadas em indivíduos com insuficiência cardíaca classe 3 ou 4.	Edema e ganho de peso. O aumento no volume plasmático pode também provocar uma anemia dilucional.
Atenção com o controle da acidose, do potássio, da anemia, da hiperuricemia e do DMO-DRC.	KDIGO → considerar o uso de tratamento farmacológico (Ex.: bicarbonato de sódio sérico <18mmol/L em adultos) com ou sem intervenção dietética → prevenir acidose. KDIGO → observada hipercalcemia → revisar os medicamentos → interromper a finerenona e considerar a prescrição de diuréticos de alça ou tiazídicos, bicarbonato de sódio, trocadores catiônicos gastrointestinais (Ex.: SZC - Lokelma) e reduzir a dose ou interromper a iECA ou o BRA como último recurso. O SZC é um pó inorgânico de suspensão oral, não absorvido, que captura o íon de potássio ao longo de todo o GI → ↓ a concentração de potássio livre no lúmen do GI, ↓ os níveis de potássio sérico e ↑ a sua excreção fecal. SZC → contribui para a manutenção essencial do iECA (ou BRA) / MRA. KDIGO → anemia → suplementação/reposição com ferro (normalmente eficaz) e agentes estimuladores de eritropoiese (AEE). Não é recomendada em pessoas com histórico de malignidade e, na maioria das pessoas com DRC, os AEE não devem ser usados para ↑ intencionalmente a concentração de Hb acima de 11,5 g/dl (115g/l). KDIGO → não usar agentes para ↓ o ácido úrico sérico em pessoas com DRC e hiperuricemia assintomática. KDIGO → usar aglutinantes de fosfato para ↓ o fosfato sérico e emprego de vitamina D e calcimiméticos para controlar os níveis de PTH e para manter o cálcio dentro da faixa.			

Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4;77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3;58})

Figura 8 - Resumo dos principais medicamentos e as metas terapêuticas



Fonte: Autor, baseado nos artigos e diretrizes (ADA^{4;77}, KDIGO⁷⁶, SBN⁶⁵ e SBD^{3;58})

6– CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença Renal Diabética (DRD) permanece como um dos maiores desafios no manejo do Diabetes Mellitus, sendo a principal causa de Doença Renal Crônica (DRC) e de Insuficiência Renal que demanda Terapia de Substituição Renal (TSR), responsável pela maior parte dos novos casos. Esta revisão integrativa da literatura destacou a relevância das mudanças no estilo de vida dos pacientes, bem como da adoção de um controle rigoroso da glicemia, da pressão arterial e de outros parâmetros metabólicos.

Além disso, as terapias inovadoras — como os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), o antagonista não-esteroidal do receptor mineralocorticoide (ns-MRA - finerenona) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (arGLP-1) — têm desempenhado papel fundamental no manejo da DRD. Esses avanços são resultado de uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia, dos fenótipos e dos biomarcadores da doença, aliada ao desenvolvimento de novas tecnologias, promovendo, de maneira geral, melhor controle clínico e maior qualidade de vida aos pacientes.

No entanto, permanece a necessidade de contínuo investimento em pesquisas que explorem as inovações tecnológicas disponíveis, visando à implementação de estratégias cada vez mais precoces de rastreamento da doença, ainda em seus estágios iniciais, e ao desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais específicas e personalizadas.

7– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Digsu N. Koye, Dianna J. Magliano, Robert G. Nelson, Meda E. Pavkov. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* [Internet]. 2018 Jan [Cited 2018 Mar]; 25 (2): 121-132]. DOI: 10.1053/j.ackd.2017.10.011. Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154855951730188X>>.
2. Espen Nordheim, Trond Geir Jenssen. Chronic Kidney disease in Patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect*. [Internet]. 2021 Jan [Cited 2021 Apr 29]; 10 (5): R151-R156]. DOI: DOI: 10.1530/EC-21-0097. Available from:<<https://doi.org/10.1530/EC-21-0097>>. Ligia Costa Battaini, Maristela Carvalho da Costa. Seleção de Pacientes e Início da Terapia Renal Substitutiva em Unidade de Terapia Intensiva. In: Luis Yu, Igor Denizard Bacelar Marques, Maristela Carvalho da Costa et al. *Nefrologia intensiva – Rio de Janeiro: Roca, 2018.*
3. João Roberto Sá, Luis Henrique Canani, Érika Bevilaqua Rangel et al. Avaliação e tratamento da doença renal do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. SBD Diretriz [Internet]. 24 de setembro de 2024. DOI:

10.29327/5412848.2024-6. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/avaliacao-e-tratamento-da-doenca-renal-do-diabetes/>>.

4. American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes - 2025. *Diabetes Care* 1. 2025 Jan; 48 (Supplement_1): S181–S206. Available from: https://diabetesjournals.org/care/issue/48/Supplement_1.
5. Miguel Carlos Riella, Margarete Mara da Silva, Ângela Regina Nazário et al. Doença Renal do Diabetes. In: Miguel Carlos Riella. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos. 7.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2024. Pag. 493-507
6. Lilian Kelen de Aguiar, Roberto Marini Ladeira, Ísis Eloah Machado et al. Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev. bras. Epidemiol*[Internet]. 2020 [Citação 30 Set 2020];(23). DOI: 10.1590/1980-549720200101. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1980-549720200101>>.
7. Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter, Glenn M. Chertow, Tom Greene, Fan-Fan Hou, Johannes F.E. Mann, John J.V. McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Cited 2020 Sep 24]; 383:1436-1446]. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816. Available from: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>>.
8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [Cited 2022 Nov 04]388:117-127. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233. Available from: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2204233>>.
9. George L. Bakris, Rajiv Agarwal, Stefan D. Anker, Bertram Pitt, Luis M. Ruilope, Peter Rossing, Peter Kolkhof, Christina Nowack et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Cited 2020 Oct 23]; (383:2219-2229). DOI: 10.1056/NEJMoa2025845. Available from: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2025845>>.
10. Bakris GL. Major. Advancements in Slowing Diabetic Kidney Disease Progression: Focus on SGLT2 Inhibitors. *Am J KidneyDis*. [Internet]. 2019 Nov;74(5):573-575. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.05.009. PMID: 31262591. Available from: <<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.009>>.
11. Machado Júnior P.A.B., Lass A, Pilger B.I., Fornazari R., Moraes T.P., Pinho R.A. SGLT2 inhibitors and NLRP3 inflammasome: potential target in Diabetic Kidney disease. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2024Oct;46(4): e20230187. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0187en. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0187en>.
12. Amorim R.G., Guedes G.D.S., Vasconcelos S.M.L., Santos J.C.F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *ArqBrasCardiol*. [Internet]. 2019 [Cited 2019 Apr]; 112(5):577-587]. DOI: 10.5935/abc.20190077. Erratum in: *ArqBrasCardiol*. [Internet]. [Cited 2019

Aug08;113(1):182]. DOI: 10.5935/abc.20190133. PMID: 31188964; PMCID: PMC6555585. Available from: <<https://doi.org/10.5935/abc.20190077>>.

13. Couto C, Auad Leal Barbosa Lima AV, Rodrigues Guedes F, Berardo Dubal da Silva G. A doença renal crônica secundária à diabetes mellitus tipo 2. *Cam Clin* [Internet]. 15 de abril de 2024 [citado 14 de outubro de 2024];(3). Disponível em: <https://revistas.unifoa.edu.br/caminhos/article/view/4301>.
14. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2020 Jul;6(4):215-225. DOI: 10.1159/000506634. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32903946; PMCID: PMC7445658. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7445658/>.
15. Raquel Megale Moreira, Roberto Zatz. Paciente diabético com disfunção renal. In: DIAS, Cristiane Bitencourt Dias, Viktoria Woronik, Roberto Zatz et al. *Doenças glomerulares*. 1ed. - Barueri: Manole, 2021.
16. Espen Nordheim, Trond Geir Jenssen. Chronic Kidney disease in Patients with diabetes mellitus. *Endocr Connect*. [Internet]. 2021 [Cited 2021 Apr 29]; 10 (5): R151-R156]. DOI: DOI: 10.1530/EC-21-0097. Available from: <<https://doi.org/10.1530/EC-21-0097>>.
17. Ellen K. Hoogeveen. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney Dial*. [Internet]. 2022 [Cited 2022 Aug 01]; vol2, 433-442. Available from: <https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>.
18. Nerbass F.B., Lima H.N., Strogoff-de-Matos J.P., Zawadzki B., Moura-Neto J.A., Lugon J.R., Sesso R. Censo Brasileiro de Diálise 2023. *Braz. J. Nephrol* [Internet]. 2025, vol. 47, n. 1, [cited 2025-02-04], e20240081. Available from: <<https://www.bjnephrology.org/article/censo-brasileiro-de-dialise-2023/>>. ISSN 2175-8239.
19. John D. Piette, Eve A. Kerr. The Impact of Comorbid Chronic Conditions on Diabetes Care. *Diabetes Care* (American Diabetes Association) [Internet]. Mar 2018; 29 (3): 725–731. Available from: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-2078>.
20. Wen-li Zeng, Shi-kun Yang, Na Song, Fen-fen Chu. The impact of angiotensin converting enzyme/deletion gene polymorphism on Diabetic Kidney disease: A debatable issue. *Nephrology* [Internet]. 2022, vol. 42, n. 4, julho - agosto 2022; 415-431. DOI: 10.1016/j.nefro.2021.07.00. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-the-impact-angiotensin-converting-enzyme-articulo-S0211699521001582>.
21. Sinha, S.K.; Nicholas, S.B. Pathomechanisms of Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med* [Internet]. 2023, vol. 12, 7349. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm12237349>.
22. Badro, D.A. Chronic Kidney Disease Management in Developing Countries. In: Al-Worafi, Y.M. (eds) *Handbook of Medical and Health Sciences in Developing Countries*. Springer, Cham [Internet]. 2023; Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-74786-2_27-1.

23. Sandra C. Naaman, George L. Bakris. Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression. *Diabetes Care* [Internet]. 2023Sep; 46 (9): 1574–1586. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci23-0030>.
24. , . A importância do rim na manutenção da homeostase da glicose: aspectos teóricos e práticos do controle da glicemia em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal. *Braz. J. Nephrol.* [online]. 2004, vol. 26, n. 1, [cited 2025-02-08], pp.28-37. Available from: <https://www.bjnephrology.org/en/article/a-importancia-do-rim-na-manutencao-da-homeostase-da-glicose-aspectos-teoricos-e-praticos-do-controle-da-glicemia-em-pacientes-diabeticos-portadores-de-insuficiencia-renal/>.
25. Barra Ferreira Barbosa K., Brunoro Costa N. M., Gonçalves Alfenas R. de C., Oliveira de Paula S., Rodrigues Minim V. P., Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *RevistaDeNutrição* [Internet]. 2023, 23(4). Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/nutricao/article/view/9401>.
26. Costa-Hong V., Bortolotto LA., Jorgetti V., Consolim-Colombo F., Krieger E.M., Lima J.J.G. Estresse oxidativo e disfunção endotelial na doença renal crônica. *ArqBrasCardiol* [Internet]. 2019 May; 92(5):413–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009000500013>.
27. Wang N, Zhang C. Oxidative Stress: A Culprit in the Progression of Diabetic Kidney Disease. *Antioxidants* [Internet]. 2024; 13(4):455. DOI:10.3390/antiox13040455. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/4/455>.
28. Srikanth K.K., Orrick J.A. Biochemistry, Polyol Or Sorbitol Pathways. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2025 Jan–. PMID: 35015406. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576381/>.
29. Kretowicz M., Johnson R.J., Ishimoto T., Nakagawa T., Manitius J. The impact of fructose on renal function and blood pressure. *Int J Nephrol* [Internet]. 2018;315879. DOI: 10.4061/2011/315879. Epub 2018 Jul 17. PMID: 21792388; PMCID: PMC3139867. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3139867/>.
30. Rover Júnior L, Höehr N.F., Vellasco A.P., Kubota L.T. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quím Nova* [Internet]. 2018 Jan;24(1):112–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422001000100019>.
31. Yan L.J. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med* [Internet]. 2018 Mar;1(1):7-13. DOI: 10.1002/ame2.12001. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29863179; PMCID: PMC5975374. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ame2.12001>.
32. Thamilselvan V., Menon M., Thamilselvan S. Oxalate-induced activation of PKC- α and - δ regulates NADPH oxidase-mediated oxidative injury in renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2019 Nov;297(5):F1399-410. DOI: 10.1152/ajprenal.00051.2019. Epub 2019 Aug 19. PMID: 19692488; PMCID: PMC2781341. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00051.2009>.

33. González, P.; Lozano, P.; Ros, G.; Solano, F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2023, 24, 9352. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>.
34. Ha H., Yu M.R., Lee H.B. High glucose-induced PKC activation mediates TGF-beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* [Internet]. 2018Feb;59(2):463-70. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.059002463.x. PMID: 11168928. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)47496-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)47496-4/fulltext).
35. Paneque A., Fortus H., Zheng J., Werlen G., Jacinto E. The Hexosamine Biosynthesis Pathway: Regulation and Function. *Genes (Basel)* [Internet]. 2023 Apr 18;14(4):933. doi: 10.3390/genes14040933. PMID: 37107691; PMCID: PMC10138107. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/4/933>.
36. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT et al. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *ArqBrasEndocrinolMetab* [Internet]. 2018 Aug;52(6):940–50. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000600005>.
37. Murilo Porfírio de Aguiar, Claudio Galeno Caldeira. Introdução aos produtos finais de glicação avançada. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento* [Internet]. 2021 Mar; 03, Vol 06 - 85-93. ISSN: 2448-0959. DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/saude/glicacao-avancada. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/glicacao-avancada>.
38. Bülow R.D., Boor P. Extracellular Matrix in Kidney Fibrosis: More Than Just a Scaffold. *JHistochemCytochem* [Internet]. 2019 Sep;67(9):643-661. DOI: 10.1369/0022155419849388. Epub 2019 May 22. PMID: 31116062; PMCID: PMC6713975. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1369/0022155419849388>.
39. Kany S., Vollrath J.T., Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Nov 28;20(23):6008. DOI: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6929211/>.
40. Twarda-Clapa, A., Oliveira, A., Białkowska, A.M., Koziółkiewicz, M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells* [Internet]. 2022, 11, 1312. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1312>.
41. Kanugula A.K., Kaur J., Batra J., Ankireddypalli A.R., Velagapudi R. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. *Cureus* [Internet]. 2023 Jun 21;15(6):e40725. DOI: 10.7759/cureus.40725. PMID: 37350982; PMCID: PMC10283427. Available from: https://www.cureus.com/articles/163741-renin-angiotensin-system-updated-understanding-and-role-in-physiological-and-pathophysiological-states#.

42. Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B., Ndebele K. The Renin-Angiotensin-aldosterone system in vascular inflammation and remodelling. *Int J Inflam* [Internet]. 2018;2014:689360. DOI: 10.1155/2014/689360. Epub 2018 Apr 6. PMID: 24804145; PMCID: PMC3997861. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3997861/>.
43. Magnani F., Mattevi A. Structure and mechanisms of ROS generation by NADPH oxidases. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2019 Dec;59:91-97. DOI: 10.1016/j.sbi.2019.03.001. Epub 2019 Apr 30. PMID: 31051297. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959440X18301805?via%3Di> hub.
44. Pierre-Jean Saulnier, Petter Bjornstad. Renal hemodynamic changes in patients with type 2 diabetes and their clinical impact. *La Presse Médicale* [Internet]. 2023 Mar, Vol52 (1) 104175. DOI: 10.1016/j.lpm.2023.104175. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075549822300012X>.
45. Moarij Qazi, Hanny Sawaf, Jeeda Ismail, Huma Qazi, Tushar Vachharajan. Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease. *EMJ Nephrol* [Internet]. 2022; 10[1]:102-113. DOI: 10.33590 / emjnephrol / 22-00060. Available from: <https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00060>.
46. Van Buren P.N., Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2019 Jan;18(1):28-41. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.10.003. PMID: 21224028; PMCID: PMC3221014. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3221014/>
47. Márquez E, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Renin-angiotensin system within the Diabetic podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol* [Internet]. 2018 Jan 1;308(1):F1-10. DOI: 10.1152/ajprenal.00531.2013. Epub 2018 Oct 22. PMID: 25339703. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00531.2013>.
48. Maric-Bilkan C. Obesity and diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 2013 Jan;97(1):59-74. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.10.010. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23290730; PMCID: PMC3539140. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3539140/>.
49. Parker M.D., Myers E.J., Schelling J.R. Na⁺-H⁺ exchanger-1 (NHE1) regulation in kidney proximal tubule. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019 Jun;72(11):2061-74. DOI: 10.1007/s00018-015-1848-8. Epub 2019 Feb 14. PMID: 25680790; PMCID: PMC4993044. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4993044/>.
50. Patricia G Vallés, Victoria Bocanegra, Andrea Gil Lorenzo, Valeria Victoria Costantino. Physiological Functions and Regulation of the Na⁺/H⁺ Exchanger [NHE1] in Renal Tubule Epithelial Cells. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 1 October 2015; 40 (5): 452–466. DOI:10.1159/000368521. Available from: <https://karger.com/kbr/article/40/5/452/185628/Physiological-Functions-and-Regulation-of-the-Na-H>.

51. Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am SocNephrol* [Internet]. 2018 Jul;21(7):1093-6. DOI: 10.1681/ASN.2009070759. Epub 2018 Apr 1. PMID: 20360309; PMCID: PMC4577295. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4577295/>.
52. Hughson M.D., Puelles V.G., Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Mott S.A., Bertram J.F. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect to frace. *Nephrol Dial Transplant* [Internet].2019 Jul;29(7):1399-409. DOI: 10.1093/ndt/gft480. Epub2013 Dec 9. PMID: 24327566; PMCID: PMC4071048. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4071048/>.
53. Tonneijck L., Muskiet M.H., Smits M.M., van Bommel E.J., Heerspink H.J., van Raalte D.H., Joles J.A. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am SocNephrol* [Internet]. 2018 Apr; 28(4):1023-1039. DOI: 10.1681/ASN.2016060666. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28143897; PMCID: PMC5373460. Available from: https://journals.lww.com/jasn/abstract/2017/04000/glomerular_hyperfiltration_in_diabetes_.8.aspx.
54. Tesch GH. Diabetic nephropathy—is this an immune disorder? *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2018 Jul 31; 131(16): 2183-2199. DOI: 10.1042/CS20160636. PMID: 28760771. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/articleabstract/131/16/2183/71615/Diabetic-nephropathy-is-this-an-immunedisorder?redirectedFrom=fulltext>.
55. Hickey, F.B., Martin, F. Role of the Immune System in Diabetic Kidney Disease. *CurrDiab Rep* [Internet].2018. Vol18, 20. DOI: 10.1007/s11892-018-0984-6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-018-0984-6#citeas>.
56. Haiyan Fu, Silvia Liu, Sheldon I. Bastacky et al. Diabetic Kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2019 Dec; 30: 250-263. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.10.005. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819309263>.
57. Yamanouchi M., Furuichi K., Hoshino J., Ubara Y., Wada T. Nonproteinuric Diabetic Kidney disease. *Clin ExpNephrol* [Internet]. 2020 Jul;24(7):573-581. DOI: 10.1007/s10157-020-01881-0. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236782; PMCID: PMC7271053. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10157-020-01881-0>.
58. João Roberto Sá, Luis Henrique Canani, Érika Bevilaqua Rangel, Andrea Carla Bauer et al. Avaliação e tratamento da doença renal do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2024). DOI: 10.29327/5412848.2024-6, ISBN: 978-65-272-0704-7. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/avaliacao-e-tratamento-da-doenca-renal-do-diabetes>.
59. Yamanouchi M., Furuichi K., Hoshino J., Toyama T., Hara A., Shimizu M., Kinowaki K. et al. Nonproteinuric Versus Proteinuric Phenotypes in Diabetic Kidney Disease: A Propensity Score-Matched Analysis of a Nationwide, Biopsy-Based Cohort Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 May;42(5):891-902. DOI: 10.2337/dc18-1320. Epub

2019 Mar 4. PMID: 30833372. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/42/5/891/40479/Nonproteinuric-Versus-Proteinuric-Phenotypes-in>.

60. Zoccali C, Mallamaci F. Nonproteinuric progressive diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2019 May;28(3):227-232. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000489. PMID: 30672815. Available from: https://journals.lww.com/conephrolhypertens/abstract/2019/05000/nonproteinuric_progressive_diabetic_kidney_disease.5.aspx.
61. Srinivasa V. Non Proteinuric Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *J Clin Nephrol Ren Care* [Internet]. 2022 8:078. DOI: 10.23937/2572-3286.1510078. Available from: <https://clinmedjournals.org/articles/jcnrc/journal-of-clinical-nephrology-and-renal-care-jcnrc-8-078.php?jid=jcnrc>.
62. Ian H. de Boer, Kamlesh Khunti, Tami Sadusky, Katherine R. Tuttle et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 1 [Internet]. 2022 Dec; 45 (12): 3075–3090. DOI: 10.2337/dci22-0027. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/45/12/3075/147614/Diabetes-Management-in-Chronic-Kidney-Disease-A>.
63. Frederik Persson, Peter Rossing. Diagnosis of Diabetic Kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney International Supplements* [Internet]. 2018 Jan 8 (1); 2-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0210. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171617300606>.
64. Pereira M.A.M., Jordan R.F.R., Matos J.P.S., Carraro-Eduardo J.C. Albumin-to-protein ratio in spot urine samples for analysis of proteinurias electivity in Chronic Kidney disease. *Braz J Nephrol* [Internet]. 2023 Jun;45(2):252–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0079en>.
65. Kirsztajn G.M., Silva Junior G.B., Silva A.Q.B., Abensur H. et al. Estimated glomerular filtration rate in clinical practice: Consensus positioning of the Brazilian Society of Nephrology (SBN) and Brazilian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (SBPC/ML). *Braz. J. Nephrol* [Internet]. 2024; 46(3):e20230193. Available from: <https://www.bjnephrology.org/en/article/estimated-glomerular-filtration-rate-in-clinical-practice-consensus-positioning-of-the-brazilian-society-of-nephrology-sbn-and-brazilian-society-of-clinical-pathology-and-laboratory-medic/>.
66. Manoj Jain. Histopathological changes in Diabetic Kidney disease. *Clinical Queries: Nephrology* [Internet]. 2012; 1 (2): 127-133. DOI: 10.1016/S2211-9477(12)70006-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211947712700067>.
67. Alicic Radica Z., Rooney Michele T., Tuttle Katherine R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet] 2018 Dec; 12(12):p 2032-2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2017/12000/Diabetic_Kidney_Disease_Challenges,_Progress,_and.17.aspx.

68. Kimberly Reidy, Hyun Mi Kang, Thomas Hostetter, Katalin Susztak. Molecular mechanisms of Diabetic kidney disease. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2014;6(124): 2333-2340. DOI: 10.1172/JCI72271. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/72271>.
69. Tervaert Thijs W. Cohen, Mooyaart Antien L., Amann, Kerstin et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *JASN* [Internet]. 2018; 21(4): 556-563, | DOI: 10.1681/ASN.2010010010.
70. Espinel E., Agraz I., Ibernón M., Ramos N., Fort J., Serón D. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med.* [Internet]. 2019 May 18;4(5):998-1009. DOI: 10.3390/jcm4050998. PMID: 26239461; PMCID: PMC4470212.
71. Sharma S.G., Bomback A.S., Radhakrishnan J., Herlitz L.C., Stokes M.B., Markowitz G.S., D'Agati V.D. The modern spectrum of renal Biopsy findings in Patients with diabetes. *Clin J Am SocNephrol* [Internet]. 2018 Oct;8(10):1718-24. DOI: 10.2215/CJN.02510213. Epub 2018 Jul 25. PMID: 23886566; PMCID: PMC3789339. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/abstract/2013/10000/the_modern_spectrum_of_renal_biopsy_findings_in.13.asp.
72. Sally M. Marshall. Natural History and Clinical Characteristics of CKD in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Advances in Chronic Kidney Disease* [Internet]. 2018 May; 21(3): 267-272. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.03.007. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154855951400055X>.
73. Farah, R.I., Al-Sabbagh, M.Q., Momani, M.S. et al. Diabetic Kidney disease in Patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021. 22, 223. DOI: 10.1186/s12882-021-02429-4. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-021-02429-4#citeas>.
74. Michael J. Fowler; Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes* [Internet]. 2008. Apr; 26 (2): 77–82. DOI: 10.2337/diaclin.26.2.77. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/26/2/77/1823/Microvascular-and-Macrovascular-Complications-of>.
75. American Diabetes Association; *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 [Internet]. 2022, Jan; 40 (1): 10–38. DOI: 10.2337/cd22-as01. Available from: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/1/10/139035/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-202>.
76. Ahmed Sofia B., Carrero Juan Jesus, Foster Bethany, Francis, Anna Hall Rasheeda K., Herrington, Will G. Ahmed, Sofia B. Hill Guy et al. KDIGO 2024. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Stevens, Paul E. et al. *Kidney International* [Internet]. Volume 105, Issue 4, S117 - S314. Available from: <https://www.kidneyinternational.org/action/showCitFormats?doi=10.1016%2Fj.kint.2023.10.018&pii=S0085-2538%2823%2900766->.
77. Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global

- Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* [Internet]. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. DOI: 10.2337/dci22-0027. PMID: 36189689; PMCID: PMC9870667. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9870667/>.
78. Donna K. Arnett, Roger S. B., Michelle A. Albert et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019, Mar; 140 (11): e596-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000678>.
 79. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M., Schuemie M.J., Shea S., Duke J. et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. *Hypertension* [Internet]. 2021 Sep;78(3):591-603. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34304580; PMCID: PMC8363588. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8363588/>.
 80. Sobhy M., Eletriby A., Ragy H. et al. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes: Recommendations from the 2024 Egyptian Cardiology Expert Consensus in Collaboration with the CVREP Foundation. *Cardiol Ther* [Internet]. 2024 Dec;13(4):707-736. DOI: 10.1007/s40119-024-00381-6. Epub [Internet]. 2024 Oct 25. PMID: 39455534; PMCID: PMC11607301. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11607301/>.
 81. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. [Internet]. Fevereiro de 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/diabetes-melito-tipo-2/view>.
 82. Luciana Bahia, Bianca de Almeida-Pititto. Tratamento do DM2 no SUS . Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2024).[Internet]. DOI: 10.29327/5412848.2024-3, ISBN: 978-65-272-0704-7. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-do-dm2-no-sus/#citacao>.
 83. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2018 Sep;60(9):1577-1585. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z. Epub [Internet]. 2018 Aug 3. PMID: 28776086; PMCID: PMC5552828. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5552828/>.
 84. Kawanami D., Takashi Y., Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jun 14;21(12):4239. DOI: 10.3390/ijms21124239. PMID: 32545901; PMCID: PMC7352798. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7352798/>.
 85. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors. [Updated 2023 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):

StatPearlsPublishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>.

86. Müller T.D., Finan B., Bloom S.R., D'Alessio D. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* [Internet]. 2019 Dec;30:72-130. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.09.010. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31767182; PMCID: PMC6812410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31767182/>.
87. Collins L., Costello R.A. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearlsPublishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>.
88. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* [Internet]. 2021 Apr;46:101102. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub [Internet]. 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8085572/>.
89. Daza-Arnedo R., Rico-Fontalvo J.E., Pájaro-Galvis N., Leal-Martínez V. et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review. *Kidney Medicine* [Internet]. 2021 Nov;3 (6): 1065-1073. DOI: 10.1016/j.xkme.2021.07.007. Available from: [https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595\(21\)00205-3/fulltext](https://www.kidneymedicinejournal.org/article/S2590-0595(21)00205-3/fulltext).
90. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1[Internet]. January 2025; 48 (Supplement_1): S181–S206. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
91. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signalling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury: From Hans Selyeto the Present. *Am J Nephrol* [Internet]. 2021;52(3):209-216. DOI: 10.1159/000515622. Epub [Internet]. 2021.Apr 15. PMID: 33857953. Available from: <https://karger.com/aj/article-abstract/52/3/209/33011/Aldosterone-and-MineralocorticoidReceptor?RedirectedFrom=fulltext>.
92. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2022. 24(6):996-1005. (In eng). DOI: 10.1002/ejhf.2469. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.2469>.
93. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet]. 2021. 385(24):2252-2263. (In eng). DOI:10.1056/NEJMoa2110956. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2110956>.
94. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am SocNephrol* [Internet]. 2023. 18(5):602-12. (In eng). DOI:

- 10.2215/cjn.00000000000000149. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2023/05000/outcomes_with_finerenone_in_participants_with.10.aspx.
95. Kawanami, D., Matoba, K. & Utsunomiya, K. Dyslipidemia in Diabetic nephropathy. RenReplace Therapy [Internet]. 2016. 2, 16. DOI:10.1186/s41100-016-0028-0. Available from: <https://rrtjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41100-016-0028-0>.
 96. Chen W., Abramowitz M.K. Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. BMC Nephrol [Internet]. 2014 Apr 3;15:55. DOI: 10.1186/1471-2369-15-55. PMID: 24708763; PMCID: PMC4233646. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4233646/>.
 97. Goia-Nishide K., Coregliano-Ring L., Rangel E.B. Hyperkalemia in Diabetes Mellitus Setting. Diseases [Internet]. 2022 Mar 28;10(2):20. DOI: 10.3390/diseases10020020. PMID: 35466190; PMCID: PMC9036284. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35466190/>.
 98. Alberto O., Carmen del Arco G., José C. Fernández-García, Jorge G. C. Consensus document on the management of hyperkalemia. Nefrología (English Edition) [Internet]. 2023, 43(6): 765-782. DOI: 10.1016/j.nefro.2023.12.002. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2013251423001785>.
 99. Guo J, Zhang C, Zhao H, Yan Y, Liu Z. The key mediator of diabetic kidney disease: Potassium channel dysfunction. Genes Dis [Internet]. 2023 Sep 22;11(4):101119. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.101119. PMID: 38523672; PMCID: PMC10958065. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304223004026?via%3Dihub>.
 100. Tsai S.F., Tarng D.C. Anemia in patients of diabetic kidney disease. J Chin Med Assoc [Internet]. 2019 Oct;82(10):752-755. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000175. PMID: 31453863. Available from: https://journals.lww.com/jcma/fulltext/2019/10000/anemia_in_patients_of_diabetic_kidney_disease.6.aspx.
 101. Piani F., Sasai F., Bjornstad P., Borghi C. et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. J Bras Nefrol [Internet]. 2021 Oct-Dec;43(4):572-579. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-U002. PMID: 33704350; PMCID: PMC8940113. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/vTJtRd9LqPLZRKVVx6x6YcP/?lang=en>.
 102. Custódio, M. R. DMO-DRC no Brasil: a distância entre a realidade e as diretrizes recomendadas. Braz. J. Nephrol. [Internet]. 2018; 40(1), 4-5. Available from: <https://www.bjnephrology.org/article/dmo-drc-no-brasil-a-distancia-entre-a-realidade-e-as-diretrizes-recomendadas/>.
 103. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. Int J Nephrol Renovasc Dis [Internet]. 2019 Dec 24;12:263-276. doi: 10.2147/IJNRD.S191156. PMID: 31920363; PMCID: PMC6935280. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6935280/>.

104. Lianqi Liu,Xingquan Pan, Fei Xie, Xin Xu, Dian Xiao et al. Design, synthesis and biological activity evaluation of a series of bardoxolone methyl prodrugs. *Bioorganic Chemistry*[Internet]. 2022; 124, 105831. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105831. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004520682200236X>.
105. Mosterd C.M., Kanbay M., B.J.H. et al. Intestinal microbiota and diabetic kidney disease: the Role of microbiota and derived metabolites in modulation of renal inflammation and disease Progression. *Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism* [Internet]. 2021; 35(3): 101484. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101484. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X21000014>.
106. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Cabrales J, Rodríguez-Yanez T, Cardona-Blanco M, Montejo-Hernández J, Rodelo Barrios D, Patiño-Patiño J, Osorio Rodríguez E. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. *Biomolecules* [Internet]. 2023 Mar 31;13(4):633. doi: 10.3390/biom13040633. PMID: 37189380; PMCID: PMC10135955. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/4/633>.
107. Limonte CP, Kretzler M, Pennathur S, Pop-Busui R, de Boer I.H. Present and future directions in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2022 Dec;36(12):108357. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108357. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36403478; PMCID: PMC9764992. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9764992/>.
108. Hoy SM. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs* [Internet]. 2018 Oct;78(15):1605-1613. DOI: 10.1007/s40265-018-0991-6. Erratum in: *Drugs* [Internet]. 2019 Apr;79(5):591. DOI: 10.1007/s40265-019-01097-x. PMID: 30306338; PMCID: PMC6433811. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0991-6>.
109. Clinical Review Report: Sodium Zirconium Cyclosilicate (Lokelma): (AstraZeneca Canada Inc.): Indication: For the treatment of hyperkalemia in adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]; 2020 May. PMID: 33151652. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563711/>.