



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO DO
DIABETES

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO
DIABETES**

Neylane Kely Vasconcelos Ferreira

BELÉM-PA
2024

NEYLANE KELY VASCONCELOS FERREIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO
DIABETES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico do Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

BELÉM-PA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- F383p Ferreira, Neylane Kely Vasconcelos.
 Protocolo de diagnóstico e tratamento da doença renal do
 diabetes / Neylane Kely Vasconcelos Ferreira. — 2024.
 139 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof. Dr. João Soares Felício
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
 Instituto de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em
 Atenção e Estudo Clínico no Diabetes, Belém, 2024.
1. Diabetes Mellitus. 2. Doença renal crônica. 3. Doença
 renal do diabetes. I. Título.

CDD 616.462

NEYLANE KELY VASCONCELOS FERREIRA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO
DIABETES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico do Diabetes da Universidade Federal do Pará como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. João Soares Felício.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Soares Felício (Orientador)

ICS/UFPA

Prof. Dr. Natércia Marques Queiroz

ICS/UFPA

Profa. Dra. Neyla Arroyo Lara Mourão

ICS/UFPA

Dedico este trabalho à minha família, aos meus pais Ana Lúcia e Francisco Ferreira, ao meu esposo Alexandre e minha filha Ana Francisca, por serem meus alicerces, incentivadores e porto seguro nos dias de tempestade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, que é o grande realizador dos meus sonhos, quem me dá a força e resiliência necessárias para que eu continue avançando em minha caminhada.

A minha família, pelo apoio, amor e compreensão durante a execução do trabalho.

Ao meu orientador, Dr. João Felício, pela generosidade em compartilhar seu conhecimento, suas experiências e sua visão de mundo, pela paciência, aprendizado e confiança.

Aos amigos e mestres da Unidade de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, que me apoiaram e incentivaram durante todo o período do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Atenção e Estudo Clínico do Diabetes, por abrir as portas para que profissionais da área da saúde se aprimorem nos estudos relacionados ao diabetes, que é uma doença com tanta relevância a nível mundial.

A Lorena Vilhena, Vitória Teixeira, Ana Paula Martins e Priscila Figueiredo pela grande ajuda neste projeto.

A todos que, com carinho, empenharam-se para a realização desse sonho.

“O princípio fundamental do saber é: procura obter sabedoria; investe todo o teu ser e o que possuis para adquirir entendimento. Dedicar grande consideração à sabedoria, e ela te exaltará; abraça-a, e ela te honrará!”
(Provérbios 4: 7-8)

RESUMO

O diabetes *mellitus* (DM) acomete milhões de pessoas mundialmente e representa um importante problema de saúde pública, sendo associado a diversas complicações, dentre as quais se destaca a doença renal do diabetes (DRD). A DRD faz parte do grupo das complicações microvasculares que representa a principal causa de doença renal crônica (DRC) em pacientes que ingressam em programas de diálise. Em adultos, a DRD ocorre em 20–40% das pessoas com diabetes, e a sua presença aumenta significativamente o risco cardiovascular e os custos dos cuidados de saúde. O objetivo deste estudo é criar um protocolo sobre a DRD, gerando algoritmos de conduta para orientação dos profissionais de saúde em todos os níveis de assistência mediante revisão de literatura sobre as atualizações em fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. O estudo foi realizado por meio de uma revisão integrativa de literatura, a partir de buscas nas bases de dados PubMed e LILACS, com os termos “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “TREATMENT”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS” AND “TREATMENT” e seus correlatos em português. Foram excluídos estudos repetidos, relatos de caso, cartas ao editor, comentários e estudos não disponíveis em inglês ou português. O presente trabalho incluiu, ainda, estudos observacionais, descritivos, revisões de literatura e revisões sistemáticas. Complementarmente, o estudo fundamenta-se em dados oriundos dos trabalhos realizados pelo grupo de pesquisa em endocrinologia e diabetes da Universidade Federal do Pará. Após a revisão da literatura, as informações selecionadas serviram de base para a construção de um protocolo clínico acerca do rastreio, diagnóstico e tratamento da doença renal do diabetes. A aplicabilidade clínica do nosso protocolo consiste em disponibilizar uma ferramenta, não apenas para o especialista, mas para o clínico generalista na atenção primária, secundária e terciária, com o intuito de possibilitar um atendimento efetivo ao paciente com doença renal do diabetes. Assim, a adoção pelos profissionais médicos especialistas ou generalista de um “PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES” surge como um recurso promissor na abordagem de indivíduos afetados por essa comorbidade.

Palavras-chave: diabetes *mellitus*; nefropatia; doença renal crônica.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) affects millions of people worldwide and represents an important public health problem, being associated with several complications, among which diabetic kidney disease (DRD) stands out. DRD is part of the group of microvascular complications that represent the main cause of chronic kidney disease (CKD) in patients entering dialysis programs. In adults, DRD occurs in 20–40% of people with diabetes, and its presence significantly increases cardiovascular risk and healthcare costs. The objective of this study is to create a protocol on DRD, generating behavior algorithms to guide health professionals at all levels of care through a literature review on updates in pathophysiology, diagnosis and treatment. The study was carried out through an integrative literature review, based on searches in the PubMed and LILACS databases, with the terms “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “TREATMENT”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS” AND “TREATMENT” and their correlates in Portuguese. Repeated studies, case reports, letters to the editor, comments and studies not available in English or Portuguese were excluded. The present work also included observational and descriptive studies, literature reviews and systematic reviews. In addition, the study is based on data from work carried out by the endocrinology and diabetes research group at the Federal University of Pará. After reviewing the literature, the selected information served as the basis for the construction of a clinical protocol regarding screening, diagnosis, and treatment of diabetes kidney disease. The clinical applicability of our protocol consists of providing a tool, not only for the specialist, but for the general practitioner in primary, secondary and tertiary care, with the aim of enabling effective care for patients with diabetic kidney disease. Thus, the adoption by specialist or general medical professionals of a “PROTOCOL FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETES KIDNEY DISEASE” appears as a promising resource in the approach to individuals affected by this comorbidity.

Keywords: diabetes mellitus; kidney disease; chronic kidney disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de feedback tubuloglomerular na fisiologia normal (A) e na doença renal do diabetes (B).....	19
Figura 2 – Subdivisões de risco de categorias de TFG e albuminúria	22
Figura 3 – Fluxograma de condução da revisão integrativa	41
Figura 4 – Instrumento para coleta de dados da revisão integrativa de literatura	42
Figura 5 – Fisiopatologia da doença renal do diabetes.....	45
Figura 6 – Fluxograma 1: Diagnóstico da doença renal do diabetes	49
Figura 7 – Fluxograma 2: Controle glicêmico da doença renal do diabetes	54
Figura 8 – Fluxograma 3: Controle glicêmico da doença renal do diabetes com insuficiência renal grave	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis	18
Quadro 2 – Indicações para investigação com biópsia renal.....	23
Quadro 3 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM.....	28
Quadro 4 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM.....	30
Quadro 5 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis	44
Quadro 6 – Estadiamento da DRD baseado na TFG e albuminúria.....	46
Quadro 7 – Diagnóstico da DRD.....	47
Quadro 8 – Fatores de alteração da albuminúria	47
Quadro 9 – Classificação da albuminúria.....	47
Quadro 10 – Sinais de alerta.....	48
Quadro 11 – Causas mais frequentes de doença renal não diabética	48
Quadro 12 – Tratamento da DRD de acordo com os estágios da doença	50
Quadro 13 – Principais estudos sobre a relação entre controle glicêmico intensivo e desfechos associados a diabetes <i>mellitus</i>	51
Quadro 14 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM.....	51
Quadro 15 – Apresentações comerciais dos iSGLT2	52
Quadro 16 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM.....	52
Quadro 17 – Apresentações comerciais dos GLP-1 RA	53
Quadro 18 – Ajuste de dose dos antidiabéticos orais e da insulina a partir da TFGe	56
Quadro 19 – Metas terapêuticas da PA de acordo com as diferentes sociedades	57
Quadro 20 – Dose e ajuste de dose de inibidores da enzima conversora de angiotensina	57
Quadro 21 – Dose e ajuste de dose de bloqueadores dos receptores de angiotensina.....	58
Quadro 22 – Monitorização do potássio sérico durante o tratamento com finerenona	58
Quadro 23 – Dose e ajuste de dose de hipolipemiantes	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ARM	antagonistas do receptor mineralocorticoide
AVC	acidente vascular cerebral
AVE	acidente vascular encefálico
BCC	bloqueador do canal de cálcio
BRA	bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
covid-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DCV	doenças cardiovasculares
DM	diabetes <i>mellitus</i>
DM1	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	diabetes gestacional
DRC	doença renal crônica
DRD	doença renal do diabetes
EUA	eliminação urinária de albumina
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GAD	descarboxilase do ácido glutâmico
GLP-1 RA	agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	hemoglobina glicada
HDL	lipoproteína de alta densidade
HG	hiperfiltração glomerular
HR	taxa de risco
IA-2	tirosina fosfatases do antígeno 2 das ilhotas
IAM	infarto agudo do miocárdio
iDPP-4	inibidores da dipeptidil peptidase-4
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IgA	imunoglobulina A

IMC	índice de massa corporal
IRA	injúria renal aguda
iSGLT2	inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
KDIGO	<i>Kidney Diseases Improving Global Outcomes</i>
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NF-Kb	fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PKC	proteína quinase C
RAC	relação albumina/creatinina
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	taxa de filtração glomerular
TFGe	TFG estimada
UFPA	Universidade Federal do Pará
ZnT8	transportador de zinco 8

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	DIABETES <i>MELLITUS</i>	14
1.2	DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 1	14
1.3	DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2	15
1.4	COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES <i>MELLITUS</i>	16
2	DOENÇA RENAL DO DIABETES	18
2.1	FISIOPATOLOGIA	19
2.2	EVOLUÇÃO DA DOENÇA.....	20
2.3	DIAGNÓSTICO.....	22
2.3.1	Albuminúria	23
2.3.2	Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)	24
2.3.3	Diagnóstico diferencial.....	25
2.4	TRATAMENTO	25
2.4.1	Medidas gerais.....	26
2.4.2	Tratamento clínico-farmacológico.....	26
2.4.2.1	Controle glicêmico.....	26
2.4.2.2	Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2).	27
2.4.2.3	Agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA).....	28
2.4.2.4	Sulfonilureias e inibidores da DPP-4 (iDPP-4).....	30
2.4.2.5	Glitazonas.....	31
2.4.2.6	Insulinoterapia	31
2.4.2.7	Controle pressórico	31
2.4.2.8	Controle lipídico.....	35
2.4.3	Novas perspectivas no tratamento da DRD	36
3	OBJETIVOS	37
3.1	OBJETIVO GERAL.....	37
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4	APLICABILIDADE CLÍNICA.....	38
5	METODOLOGIA	39
5.1	ASPECTOS ÉTICOS	39
5.2	DESCRIÇÃO	39

5.3	REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA	39
5.3.1	1ª Fase	39
5.3.2	2ª Fase	40
5.3.3	3ª Fase	41
5.3.4	4ª Fase	43
5.3.5	5ª e 6ª Fases	43
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE A – TABELA DE ARTIGOS	Erro! Indicador não definido.
	APÊNDICE B – PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES	90
	ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO CEP	137

1 INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES *MELLITUS*

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica que ocorre quando o corpo não consegue produzir ou não consegue utilizar de forma eficaz o hormônio insulina e então se registram níveis elevados de glicose no sangue (IDF, 2021).

A prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 aumentou de forma acentuada, principalmente nas últimas três décadas. Aproximadamente cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com diabetes e cerca de 1,5 milhão de mortes por ano são atribuídas ao diabetes (OMS, 2024). Nas Américas, pelo menos 62 milhões de pessoas vivem com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, a estimativa é que até 2040, a região conte com 109 milhões de pessoas afetadas pelo diabetes (OPAS, 2022).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a classificação do diabetes deve ser baseada na etiopatogenia, que abrange o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes (Bertoluci *et al.*, 2023).

O diabetes tipo 1 deve-se à destruição das células beta, que geralmente resulta numa deficiência absoluta de insulina, incluindo o diabetes autoimune latente da idade adulta. O diabetes tipo 2 ocorre devido a uma perda progressiva não autoimune da secreção adequada de insulina, frequentemente num contexto de resistência à insulina e síndrome metabólica (ElSayed *et al.*, 2023).

Se o diabetes não for devidamente controlado, ao longo do tempo, pode resultar em danos a vários órgãos do corpo, levando a complicações graves e, em alguns casos, fatais. Essas complicações incluem doenças cardiovasculares (DCV), lesões nervosas (neuropatias), lesões renais (nefropatia), amputação de membros inferiores e doenças oculares (retinopatias) (IDF, 2021).

1.2 DIABETES *MELLITUS* TIPO 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 e o diabetes *mellitus* tipo 2 são doenças heterogêneas cuja apresentação clínica e progressão podem variar consideravelmente. Tanto o DM1 quanto DM2 podem surgir em qualquer faixa etária. As crianças com DM1 apresentam frequentemente os sintomas característicos de poliúria/polidipsia, e cerca de metade

apresentam cetoacidose diabética (Jensen *et al.*, 2021). As características mais úteis na discriminação da DM1 incluem idade mais jovem ao diagnóstico (<35 anos), com índice de massa corporal (IMC) mais baixo (<25 kg/m²), perda de peso não intencional, cetoacidose e glicose plasmática >360 mg/dL (>20 mmol/L) na apresentação (Holt *et al.*, 2021).

A fisiopatologia do DM1 é mais bem caracterizada em comparação ao DM2. Os estudos prospectivos mostram claramente que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos é um preditor quase certo de diabetes clínica (Ziegler *et al.*, 2013). Os marcadores autoimunes incluem autoanticorpos para as células das ilhotas e autoanticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), insulina, tirosina fosfatases do antígeno 2 das ilhotas (IA-2 e IA-2b), e o transportador de zinco 8 (ZnT8) (ADA *et al.*, 2024).

1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 representa a grande maioria dos casos de diabetes — cerca de 90 a 95% (Holt *et al.*, 2021). O estilo de vida sedentário, a má alimentação e consequentemente a obesidade foram fatores determinantes para o crescimento significativo do número de adultos com DM2 nas Américas nos últimos 30 anos. Essa incidência aumentou em mais de três vezes, conforme aponta o recente relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2022).

O DM2 apresenta uma etiologia complexa. Está muito associado a um ambiente obesogênico e ao envelhecimento. A predisposição genética ou história familiar em parentes de primeiro grau é frequentemente vinculada ao DM2, mais do que ao DM1. No entanto, a genética do diabetes tipo 2 é mal compreendida e está sendo intensamente investigada na atualidade (Chung *et al.*, 2020).

O DM2 tem início insidioso e é frequente não ser diagnosticado durante muitos anos, porque a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e, nas fases iniciais, muitas vezes não é suficientemente grave para que o doente perceba os sintomas clássicos da doença. No entanto, mesmo as pessoas com diabetes não diagnosticadas correm um risco elevado de desenvolver complicações macrovasculares e microvasculares (Chung *et al.*, 2020).

A escolha dos agentes farmacológicos para o tratamento do DM2 deve ser orientada por uma abordagem centrada na pessoa, considerando os efeitos nas comorbidades cardiovasculares e renais, a eficácia, o risco de hipoglicemia, o impacto no peso, o custo e o acesso, o risco de efeitos colaterais e as preferências individuais. As modificações do estilo de vida devem ser enfatizadas juntamente com qualquer terapia farmacológica, pois os defeitos

na secreção de insulina são, pelo menos parcialmente, reversíveis, com restrição energética e perda de peso no pré-diabetes e no DM2 de início recente (ElSayed *et al.*, 2023; Skyler *et al.*, 2017).

Existem atualmente muitas opções terapêuticas para tratar a hiperglicemia do DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e segurança cardiovascular estabelecida. Recentemente, benefícios cardiovasculares e renais, especialmente relacionados aos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) e aos agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1 RA), vieram se somar ao potencial de tratamento e prevenção das complicações do diabetes tipo 2 (Bertoluci *et al.*, 2023).

O controle glicêmico tem grande importância para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do diabetes *mellitus*. Grandes ensaios clínicos randomizados (como UKPDS, ADVANCE e DCCT) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo tanto no DM1 como no DM2 e mostraram que reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7%, promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia) (Nathan *et al.*, 2008; Little; Rohlfing; Sacks, 2019; Battelino *et al.*, 2019).

1.4 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES *MELLITUS*

Indivíduos com diabetes têm uma redução na expectativa de vida estimada em quatro a oito anos, quando comparados a indivíduos sem diabetes, tanto em pacientes com DM1, como com DM2, estes riscos são determinados principalmente pelo grau de doença aterosclerótica preexistente, eventos cardiovasculares preexistentes, lesões de órgão-alvo relacionadas ao diabetes, número e intensidade de fatores de risco tradicionais e a duração do diabetes (Bertoluci *et al.*, 2023).

A prevalência de algumas complicações microvasculares é duas a três vezes maior em jovens com DM2 do que nos jovens com DM1. A presença de complicações avançadas durante o período mais produtivo da vida é diretamente proporcional ao início precoce do DM2. Esse fato tem um impacto significativo nos indivíduos, famílias e nas comunidades, e coloca uma pressão adicional sobre os sistemas de saúde (IDF, 2021).

Níveis glicêmicos persistentemente elevados no paciente com diabetes associam-se a dano e falência de diversos órgãos. Tais complicações se subdividem em microvasculares e macrovasculares. As microvasculares mais comuns são a neuropatia, a retinopatia, e a doença renal diabética, enquanto as macrovasculares consistem em cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (Bertoluci *et al.*, 2023).

2 DOENÇA RENAL DO DIABETES

A doença renal crônica atribuída ao diabetes chama-se doença renal do diabetes (DRD), outrora conhecida como nefropatia diabética. Em adultos, ocorre em 20–40% das pessoas com diabetes. A DRD desenvolve-se normalmente após uma duração do diabetes de 10 anos no DM1 (exceto em caso de mal controle glicêmico ou puberdade), mas pode estar presente no momento do diagnóstico do DM2. Entre as pessoas com diabetes, a presença de doença renal aumenta significativamente o risco cardiovascular e os custos dos cuidados de saúde (ADA *et al.*, 2024).

No Brasil, o número de pacientes afetados pela DRD é elevado, sendo esta a principal causa de doença renal crônica (DRC) em pacientes que ingressam em programas de diálise (Bertoluci *et al.*, 2022). Registros da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 1999 demonstraram, mediante inquérito epidemiológico, uma prevalência de 17% de pacientes com diabetes em diálise (Sesso, 2000). Mais recentemente, um estudo encontrou o DM como causa em 18% dos pacientes dialíticos entre 2000 e 2004 (Cherchiglia *et al.*, 2010). O censo da SBN de 2020 aponta como principais causas de diálise no Brasil a hipertensão (32%) e o DM (31%) (Nerbass *et al.*, 2022). Enquanto isso, internacionalmente, a DRD é a principal causa de diálise, associada a uma maior morbidade e mortalidade (Nichols *et al.*, 2017; Buyadaa *et al.*, 2020).

Os fatores de risco para DRD podem ser classificados como modificáveis e não modificáveis, conforme mostrado no Quadro 1 (Harjutsalo; Groop, 2014). O DRD pode levar o paciente à doença renal em estágio final, necessitando de terapia renal substitutiva; dessa forma, é de extrema importância realizar o diagnóstico e o tratamento precoce, com ênfase em testes de rastreio e no controle glicêmico, para evitar tais complicações (Bertoluci *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis

Modificáveis	Não modificáveis
Controle glicêmico	Idade
Hipertensão	Sexo
Dislipidemia	Idade de início do diabetes
Inflamação crônica	Duração do diabetes
Síndrome metabólica	Fatores genéticos
Tabagismo	

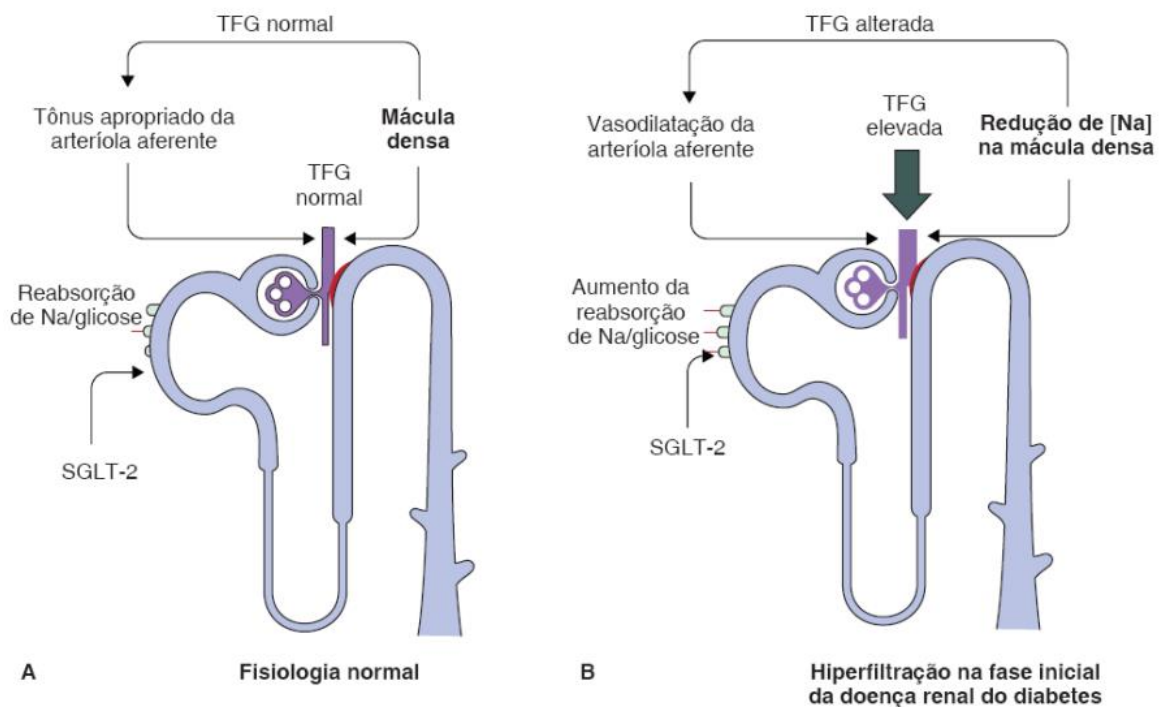
Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022).

2.1 FISIOPATOLOGIA

Os principais mecanismos envolvidos na DRD são: hiperglicemia, hipertensão, inflamação, alterações hemodinâmicas, metabólicas (estresse oxidativo e aumento de produtos da glicação avançada) e hormonais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), podendo esses mecanismos atuarem de forma sobreposta (Samsu, 2021).

Dentre esses, destacam-se a hiperglicemia, a hipertensão e a inflamação. De acordo com o estudo UKPDS, a hiperglicemia no DM está relacionada ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares (Stratton *et al.*, 2000). A hiperglicemia tem importante papel na patogênese da DRD, como mudanças nas células mesangiais, aumento da produção de matriz extracelular, podócitos hipertrofiados e alteração da permeabilidade glomerular (Wada; Makino, 2013; Kanwar *et al.*, 2011) (Figura 1). A hiperfiltração glomerular acontece a partir de mudanças estruturais em todo o rim, induzindo proteinúria, redução na taxa de filtração glomerular e esclerose. Dessa forma, a hiperglicemia atua como agente principal na transição da DRD para doença renal em estágio final (Wada; Makino, 2013; A/L B Vasanth Rao *et al.*, 2019).

Figura 1 – Mecanismo de feedback tubuloglomerular na fisiologia normal (A) e na doença renal do diabetes (B)



Fonte: Vilar (2021).

Outro importante fator para a fisiopatologia da DRD é a hipertensão, a qual pode interferir negativamente na progressão da doença, enquanto seu controle pode diminuir a albuminúria e, portanto, o desenvolvimento de doença renal terminal (Defronzo; Reeves; Awad, 2021; Xie *et al.*, 2016). O SRAA atua no glomérulo provocando vasoconstrição e aumento da pressão intraglomerular, gerando alterações na permeabilidade e aumentando a proteinúria, além de promover inflamação e provocar estresse oxidativo e esclerose, o que demonstra a importância do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) no tratamento dessa complicação (Warren; Knudsen; Cooper, 2019; Patney; Whaley-Connell; Bakris, 2015).

A ativação da cascata da proteína quinase C (PKC) provoca diversas alterações metabólicas intracelulares; dentre elas, destaca-se a estimulação do fator nuclear kappa B (NF-Kb), o qual atua como importante agente da fisiopatologia da DRD, estimulando diversas cascatas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão (Wada; Makino, 2013). Existe uma forte relação entre a proteinúria e a evolução do DRD por meio de processos inflamatórios, que ocasionam infiltração intersticial por monócitos, neutrófilos e linfócitos, além da expressão de citocinas pró-inflamatórias, levando a dano túbulointersticial e fibrose (Navarro-González *et al.*, 2011).

2.2 EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Observa-se que, a princípio, uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal ou elevada seguida de aumento moderado de albuminúria seriam os primeiros sinais de doença renal, com tendência de piora e precedendo a diminuição da TFG, que, eventualmente, pode evoluir para doença renal terminal, com necessidade de terapia renal substitutiva ou transplante renal (Viazi *et al.*, 2019). Dessa forma, a avaliação da DRC se dá pela TFG reduzida ($< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) preferencialmente pela relação albumina/creatinina acima da normalidade ($\geq 30 \text{ mg/g}$); no entanto, outros fenótipos podem ser vistos: albuminúria aumentada com TFG normal ou pouco reduzida e albuminúria normal com TFG moderadamente ou severamente diminuída (Christofides; Desai, 2021).

Inicialmente, é possível observar o aparecimento de elevação da taxa de filtração glomerular devido à hiperfiltração glomerular (HG), a qual afeta a barreira de filtração e as estruturas glomerulares e túbulo-intersticiais pós-filtração (Chagnac *et al.*, 2019). A HG no contexto do DM é geralmente definida como TFG variando de 130 a 140 mL/min/1,73 m^2 em indivíduos com dois rins funcionantes, o que corresponderia a uma função renal que excede

dois desvios padrões a TFG média em indivíduos saudáveis (Cachat *et al.*, 2015). Essa condição parece estar associada a maiores riscos de progressão da albuminúria e declínio da função renal (Tonneijck *et al.*, 2017).

Portanto, pensou-se que o declínio na TFG estimada (TFGe) para valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m² ocorreria após o desenvolvimento de albuminúria moderada e severa, razão pela qual o rastreio e o diagnóstico da DRD têm sido historicamente baseados na avaliação da albuminúria. Entretanto, estudos têm destacado a heterogeneidade da apresentação dessa complicação, levando, assim, à compreensão de outras apresentações da doença. Sabe-se que a albuminúria pode regredir (mesmo com valores severamente aumentados) e que a diminuição da TFG pode ocorrer e progredir para estágios avançados de DRC antes do início ou sem o desenvolvimento de albuminúria (Krolewski *et al.*, 2014).

Estudos recentes demonstram um crescente número de pacientes com DM, normoalbuminúria e insuficiência renal, apontando para uma necessidade de mudanças na abordagem da evolução da DRD em normoalbuminúria, microalbuminúria e por fim macroalbuminúria (Chen *et al.*, 2017). Uma análise da microalbuminúria no estudo UKPDS demonstrou que, de 1.543 pacientes que apresentaram albuminúria, 64% não evoluíram com insuficiência renal, 24% desenvolveram insuficiência renal logo após a albuminúria e 12% desenvolveram insuficiência renal antes de albuminúria (Retnakaran *et al.*, 2006).

Atualmente, a SBD e a *American Diabetes Association* (ADA) atuam em concordância com o estadiamento proposto pela *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO) em 2012, baseados na TFG (G1-G5) e albuminúria (A1-A3), além de subdivisões de riscos: baixo, moderado, alto e muito alto (Figura 2); dentre estes, a ADA recomenda que os pacientes de risco muito alto sejam encaminhados e avaliados por nefrologista (ElSayed *et al.*, 2023).

Figura 2 – Subdivisões de risco de categorias de TFG e albuminúria

				Categorias de albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30 mg/g	30 mg/g – 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorias de TFG (mL/min/1,73m ²)	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Levemente diminuída	60-90			
	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: Bertoluci *et al.* (2023)

Outra complicação da DRD é a injúria renal aguda (IRA), a qual é mais encontrada em pacientes diabéticos *versus* não diabéticos, em associação com uso de medicamentos, sepse, choque séptico e mesmo sem outros fatores precipitantes. A IRA pode ser diagnosticada por um rápido aumento na creatinina sérica em $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de 50% ou mais da creatinina, associado à diminuição da TFG (Yu; Bonventre, 2018; ADA *et al.*, 2024; KDIGO, 2023).

Como dito anteriormente, a DRD, se não tratada, pode evoluir para doença renal terminal. A mortalidade por essa condição é aumentada para cerca de quatro vezes em pacientes com albuminúria e função glomerular preservadas, cerca de cinco vezes em pacientes com função glomerular prejudicada e normoalbuminúria e cerca de dez vezes em pacientes com TFG e albuminúria alteradas (Braunwald, 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRD é feito a partir da presença de albuminúria alterada (> 30 mg/g) e/ou redução da TFGe (<60 mL/min/1.73 m²) (ElSayed *et al.*, 2023). É válido destacar que esses marcadores não são específicos para DRD, uma vez que há limitações quanto ao seu

uso, podendo existir a possibilidade de realizar biópsia renal para investigação de diagnósticos diferenciais, além da necessidade de estudos para a identificação de novos biomarcadores para a DRD (Barutta *et al.*, 2021).

As indicações para realização de biópsia renal estão descritas no Quadro 2, com base em American Diabetes Association *et al.* (2024). Atualmente, a SBD recomenda o rastreamento da DRD logo após o diagnóstico de DM2 e após 5 anos do diagnóstico de DM1. O rastreamento deve ser anual, por meio da medida da albuminúria e do cálculo da TFG_e, sendo ambas preditoras do curso evolutivo da doença renal e da mortalidade.

Quadro 2 – Indicações para investigação com biópsia renal

• Presença de sedimento urinário
• Aumento rápido da albuminúria
• Queda rápida da TFG _e
• Síndrome Nefrótica
• Ausência de retinopatia diabética

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association *et al.* (2024)

2.3.1 Albuminúria

A albuminúria deve ser medida por um método acurado e padronizado, sendo preferível a dosagem em amostra aleatória para realização da relação albumina/creatinina (mg/g) (RAC) ou concentração de albumina (mg/L), sendo rara a necessidade de coletar urina de 24 horas para cálculo da eliminação urinária de albumina (EUA), pois, por ser um exame de difícil realização, sua precisão não agrega tanto na acurácia do teste. Todo teste anormal de albuminúria (> 30 mg/g) deve ser confirmado em duas de três amostras entre 3 a 6 meses. Existe a possibilidade de alteração dos valores devido à prática de exercício físico intenso, febre, infecção urinária, hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca descompensada e hiperglicemia grave (Bertoluci *et al.*, 2023).

Em uma coorte, foi identificado que a albuminúria > 14 mg/L, em amostra aleatória, atua como preditor de complicações cardiovasculares quando comparada aos tradicionais valores de corte para microalbuminúria (Viana *et al.*, 2012). Portanto, a SBD em 2022 recomenda que pacientes com albuminúria entre 14 mg/L e 30 mg/L devam ser acompanhados com maior frequência (Bertoluci *et al.*, 2023). A recomendação atual da ADA é a dosagem da relação albumina/creatinina pelo menos anualmente. Atualmente, a ADA

utiliza os termos albuminúria normal (<30 mg/g), albuminúria moderadamente aumentada (30-300 mg/g) e albuminúria severamente aumentada (>300 mg/g), assim como no KDIGO. Os termos microalbuminúria (30 -299 mg/g) e macroalbuminúria (>300 mg/g) ainda são utilizados pela SBD (Bertoluci *et al.*, 2023; KDIGO, 2022; ADA *et al.*, 2024).

2.3.2 Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

A taxa de filtração glomerular deve ser estimada por meio de equações que empreguem a creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia. As equações mais utilizadas para estimar a TFG são a do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), e a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), ambas utilizando valores de creatinina calibrados. Esta última foi desenvolvida mais recentemente, no ano de 2009, e apresenta melhor acurácia, especialmente na faixa de normalidade.

Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação¹ CKD-EPI ou MDRD e reportá-la no laudo sempre que for solicitada dosagem de creatinina sérica (Bertoluci *et al.*, 2022; Musso *et al.*, 2016). A TFGe é considerada alterada ao se manter abaixo de 60 ml/min/1.73 m² (ElSayed *et al.*, 2023).

Estudos recentes recomendam o uso da equação CKD-EPI sem o componente racial. Um estudo coorte de 2021 demonstra um maior viés no cálculo da TFGe com o uso da raça, além de atraso no encaminhamento e elegibilidade para transplante renal (Zelnick *et al.*, 2021). A Sociedade Americana de Nefrologia recomenda a implementação da equação CKD-EPI sem o diferencial por raça nos laboratórios. Inker *et al.* (2021) afirmam que o uso dessa equação subestima a TFGe em afrodescendentes (3,6 ml/min/1.73 m²) e superestima a TFGe no restante da população (3,9 ml/min/1.73 m²), apontando como solução equações que usam valores de creatinina e cistatina C em conjunto com a omissão da raça para o cálculo da TFGe (Delgado *et al.*, 2022).

Sabe-se hoje que a raça é uma construção social e não uma construção biológica, tornando problemática a aplicação dessa variável nos algoritmos clínicos, principalmente frente à necessidade de promover a equidade na saúde e a justiça social. Um comitê foi convocado para realizar a readaptação da equação de creatinina da CKD-EPI sem a variável raça em todos os laboratórios dos Estados Unidos; dessa forma, a equação CKD-EPI *Refit* é a

¹ As equações citadas podem ser utilizadas gratuitamente por meio do link: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

fórmula de TFGe que é atualmente recomendada para todos² (ADA, 2024; Miller *et al.*, 2022).

2.3.3 Diagnóstico diferencial

Dentro do contexto da DRD, sinais de alerta para outras causas de doença renal devem ser considerados; para esses casos, a biópsia renal pode ser realizada (Bertoluci *et al.*, 2022; Sugahara *et al.*, 2021). Acerca do diagnóstico diferencial, outras patologias são relacionadas ao acometimento renal em pacientes diabéticos: glomerulonefrite membranoproliferativa, amiloidose renal, nefropatia por imunoglobulina A (IgA), nefropatia membranosa, nefropatia por lesão mínima e glomerulonefrite rapidamente progressiva e nefroesclerose hipertensiva (Qi *et al.*, 2017). Uma meta-análise encontrou um valor preditivo positivo de causas não diabéticas de doença renal em 37% dos pacientes com DM após biópsia, como nefropatia por IgA, nefropatia membranosa, glomeruloesclerose focal e segmentar e nefrite intersticial aguda (Fiorentino *et al.*, 2016).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento adequado para o paciente com doença renal diabética deve ser guiado pela classificação da doença baseada nos valores de albuminúria e, principalmente, de TFGe, sendo este utilizado tanto para modificações de dose quanto para determinação das restrições de uso de cada medicamento (ElSayed *et al.*, 2023). A abordagem inicial do paciente envolve mudanças de estilo de vida (cessação do tabagismo, mudanças alimentares, atividade física), além do controle rígido da pressão arterial, da glicemia e da lipidemia (KDIGO, 2022).

As únicas intervenções de prevenção primária comprovadas para doença renal crônica em pessoas com diabetes são controle glicêmico (objetivo de HbA1C < 7%) e o controle da pressão arterial (pressão arterial <130/80 mmHg). Não há evidências de que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou quaisquer outras intervenções previnam o desenvolvimento de doença renal diabética na ausência de hipertensão ou albuminúria. Assim, a *American Diabetes Association* não recomenda a utilização de rotina desses medicamentos apenas com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de doença renal diabética (ADA *et al.*, 2024).

² Disponível em: www.nkdep.nih.gov. Acesso em: 31 jan. 2024.

2.4.1 Medidas gerais

Mudanças no estilo de vida, como realização de atividade física, cessação do tabagismo e alimentação saudável, devem ser realizadas em todos os pacientes diabéticos, independente da presença de DRD (KDIGO, 2022). Diversos estudos tratam da indicação ou não da dieta com restrição de proteínas para pacientes com DRD; atualmente, a restrição de proteínas em 0,8 g/kg de peso ideal/dia é recomendação para pacientes não dialíticos, enquanto para pacientes dialíticos uma dieta hiperproteica deve ser considerada para evitar desnutrição, devendo consumir entre 1-1.2 g/kg de peso ideal/dia (Bertoluci *et al.*, 2023; ADA *et al.*, 2024; Murray *et al.*, 2018). Essa restrição pode estar associada a redução de albuminúria, acidose metabólica, estresse oxidativo e progressão da DRD (Ko *et al.*, 2017). Além disso, um estudo observacional sugere que pacientes com DRD devem receber esse tipo de dieta com o objetivo de retardar a necessidade por diálise (Piccoli *et al.*, 2016). Por fim, restrições de sódio (<2.300 mg/dia) e de potássio devem ser individualizadas, a partir da presença de comorbidades, medicamentos em uso, pressão arterial e dados laboratoriais de cada paciente (ElSayed *et al.*, 2023).

2.4.2 Tratamento clínico-farmacológico

2.4.2.1 Controle glicêmico

O controle glicêmico intensivo é um modo de tratamento amplamente indicado, podendo se relacionar com a prevenção da DRD, o retardamento do início e a progressão da albuminúria, com potencial de reduzir os níveis de albuminúria, e redução da queda da TFG_e (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023). Diversos estudos de base populacional apontam para essa recomendação, encontrando diminuição de desfechos microvasculares de modo geral (UKPDS) e diminuição na incidência de micro e de macroalbuminúria (ACCORD, ADVANCE e DCCT/EDIC) ao comparar o grupo controle com o grupo que realizou controle intensivo da hiperglicemia (Stratton *et al.*, 2000; Ismail-Beigi *et al.*, 2010; Advance Collaborative Group *et al.*, 2008; Nathan *et al.*, 1993; Nathan *et al.*, 2009).

A presença de DRD e outras comorbidades permite uma meta glicêmica mais permissiva, tendo em vista que maiores índices de mortalidade podem ser encontrados para pacientes com HbA1c < 6,5% (ElSayed *et al.*, 2023; Shurraw *et al.*, 2011). Portanto, sugere-se

como meta HbA1c entre 7 e 8%, podendo estender até 8,5% em pacientes dialíticos (Hill *et al.*, 2013; KDIGO, 2023). A reavaliação da hemoglobina glicada deve acontecer pelo menos duas vezes ao ano para pacientes que já atingiram as metas do tratamento e possuem controle glicêmico estável; e trimestralmente para aqueles que modificaram a terapia e/ou não atingiram as metas glicêmicas (ElSayed *et al.*, 2023).

O controle glicêmico é descrito em fases pela KDIGO (2022); já a SBD (Bertoluci *et al.*, 2023) divide o tratamento da hiperglicemia a partir dos níveis de TFG em dois modelos, um comportando pacientes com $\text{TFG} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, recomendando a evolução de terapia dupla até terapia quádrupla, com adição de antidiabéticos orais caso não haja controle glicêmico, e outro para pacientes com $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, no qual há prioridade para o tratamento com insulina.

2.4.2.2 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2).

Os inibidores do SGLT2 reduzem a reabsorção tubular renal de glicose, o peso corporal, a pressão arterial sistêmica, a pressão intraglomerular e a albuminúria por meio de mecanismos que parecem independentes da glicemia. Para além disso, dados recentes evidenciam que os inibidores do SGLT2 reduzem o stress oxidativo no rim em mais de 50% e atenuam o aumento do angiotensinogênio, bem como reduzem a atividade da cascata inflamatória (Heerspink *et al.*, 2020).

A classe dos iSGLT2 é recomendada para todos os pacientes com DM2 e DRD com $\text{TFG} > 20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ou albuminúria $> 200 \text{ mg/g}$ (ADA *et al.*, 2024). Os principais ensaios clínicos com inibidores do SGLT2 que mostraram benefícios para pessoas com doença renal diabética são CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY. Os critérios de registro do CREDENCE incluíam $\text{eGFR} > 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e $\text{UACR} > 300 \text{ mg/g}$. O DAPA-CKD incluiu indivíduos com $\text{eGFR} > 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e $\text{UACR} > 200 \text{ mg/g}$. Análises de subgrupo do DAPA-CKD e análises dos ensaios de insuficiência cardíaca EMPEROR sugerem que os inibidores SGLT2 são seguros e eficazes em níveis de eGFR de $> 20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (Wanner *et al.*, 2016; Perkovic *et al.*, 2019; Anker *et al.*, 2021; Packer *et al.*, 2020).

Segundo determinação vigente da bula da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a canaglifozina e a dapaglifozina não devem ser iniciadas com $\text{TFGe} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. O uso dessa classe tem efeito similar ao uso de IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) sobre a prevenção da progressão da DRD, atuando em

diversos pontos da fisiopatologia da doença (Defronzo; Reeves; Awad, 2021). Uma revisão sistemática de 2019 reitera o uso dos iSGLT2, demonstrando seus efeitos de redução do risco de desfechos renais (doença renal terminal) e cardiovasculares (insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (IAM)) (Toyama *et al.*, 2019). Diversos estudos analisando fármacos específicos dentro dessa classe ajudaram a embasar a sua indicação para o tratamento da DRD (Quadro 3) (Perkovic *et al.*, 2019; Neal *et al.*, 2017; Heerspink *et al.*, 2020; Wiviott *et al.*, 2019; Wanner *et al.*, 2016).

Em maio de 2023, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, aprovou o primeiro inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2, a sotaglifozina. Estudos indicam que a sotagliflozina tem efeitos salutares nos desfechos cardiovasculares entre pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca, e DM2 e doença renal crônica. Entretanto, não foi observada redução de eventos renais, provavelmente devido à interrupção precoce dos estudos devido à perda de financiamento em meio a pandemia de COVID-19 (Bath *et al.*, 2022).

Quadro 3 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM

Estudo e Droga	Crítérios de inclusão	Resultado
CREDENCE (N=4401) Canaglifozina	TFGe: 30-90 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >300-5000 mg/g	↓ Doença renal terminal, morte por causa renal e cardiovascular. Não foi encontrado maior risco de amputação.
CANVAS (N=10.142) Canaglifozina	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >30 mg/g	↓ Progressão da albuminúria, TFGe, diálise, morte renal e cardiovasculares. ↑ Risco de amputação.
DAPA-CKD (N=4094) Dapaglifozina	TFGe: 25-75 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >200-5000 mg/g	↓ Queda da TFGe, doença renal terminal, morte renal e cardiovascular. Não houve relato de cetoacidose diabética.
DECLARE-TIMI 58 (N=17.160) Dapaglifozina	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=1265) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N=15894)	↓ Morte e hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos renais e morte por causas gerais. ↑ Incidência de cetoacidose diabética.
EMPA-REG (N=7020) Empaglifozina	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Microalbuminúria: 27,7% Macroalbuminúria: 11%	↓ Incidência e progressão da DRD, diálise, morte por causas cardiovasculares e gerais. ↑ Incidência de infecção genital.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.2.3 Agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA)

Outro medicamento é a classe dos GLP-1 RAs, devendo ser considerado para pacientes com DM2 e TFG > 30 ml/min/1.73 m² (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023).

Atualmente, as bulas aprovadas pela ANVISA contraindicam o uso dos GLP-1 RAs para pacientes com TFG < 30 ml/min/1.73 m²; com exceção da liraglutida e da semaglutida, que podem ser utilizadas para pacientes com TFG entre 15 e 30 ml/min/1.73 m². Uma metanálise de 2019 aponta para o efeito de classe após analisar estudos que trataram de diferentes fármacos (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND e PIONEER-6) (Quadro 4), reduzindo efeitos cardiovasculares maiores (eventos isquêmicos do coração e encefálicos), além de reduzir a mortalidade e desfechos renais, como desenvolvimento de novos casos de macroalbuminúria, queda da TFG, progressão para doença renal terminal e morte de causa renal em 17% (Kristensen *et al.*, 2019; Muskiet *et al.*, 2018; Marso *et al.*, 2016a; Marso *et al.*, 2016b; Holman *et al.*, 2017; Hernandez *et al.*, 2018; Gerstein *et al.*, 2019; Husain *et al.*, 2019).

Os GLP-1 RAs, assim como os medicamentos citados anteriormente, atuam em diversos mecanismos da fisiopatologia da DRD, promovendo efeito protetor renal por diminuir inflamação, estresse oxidativo, fibrose renal e esclerose glomerular, além de apresentar aumento da natriurese e controle glicêmico (Kawanami; Takashi, 2020). A maioria dos GLP-1 RAs não necessita de ajuste de dose quanto à TFG, como liraglutida, dulaglutida e semaglutida (ElSayed *et al.*, 2023; KDIGO, 2022). A maior dificuldade quanto à continuidade do tratamento se deve aos efeitos gastrointestinais dessa classe (Kristensen *et al.*, 2019).

Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática sobre o efeito da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria e a função renal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. A tirzepatida foi associada a uma redução significativamente maior na relação albumina/creatinina urinária em comparação com os controles. Com base na análise de subgrupos, o efeito comparativo da tirzepatida foi significativo em relação ao placebo e ao regime de insulina, enquanto nenhuma diferença foi observada em comparação com a semaglutida. O efeito benéfico da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria permaneceu significativo em todas as doses investigadas (5, 10 e 15 mg), e um efeito neutro foi observado sobre a taxa de filtração glomerular estimada (Karakasis; Patoulas, 2023).

Quadro 4 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM

Estudo e droga	Critérios de inclusão	Resultado
ELIXA (N=6068) Lixisenatida	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Normoalbuminúria: 74% (N=4441) Microalbuminúria: 19% (N=1148) Macroalbuminúria: 7% (N=389)	↓ Macroalbuminúria
LEADER (N=9.340) Liraglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=224) TFGe: ≥ 30 ml/min/1.73 m ² (N=9116)	↓ Morte de causa cardiovascular
SUSTAIN-6 (N=3.297) Semaglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=107) TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=939)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM, AVE e DRD
EXSCEL (N=14.752) Exenatida	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=3191) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=11514)	Não houve diminuição significativa dos eventos cardiovasculares.
HARMONY (N=9463) Albiglutide	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=2222) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=7241)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Peso corporal
REWIND (N=9901) Dulaglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=105) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ² (N=2094) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N= 7441)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Macroalbuminúria, queda da TFGe e diálise
PIONEER 6 (N=3183) Semaglutida oral	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=29) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ² (N=827) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N= 2308)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

2.4.2.4 Sulfonilureias e inibidores da DPP-4 (iDPP-4)

Para pacientes com DM2 e TFG entre 15-30 ml/min/1.73 m², o uso de sulfonilureias e de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) podem ser considerados para melhorar o controle glicêmico (Bertoluci *et al.*, 2023); porém, uma revisão recente aponta para a importância dos GLP-1 RA e iSGLT2 como fármacos de primeira escolha, dando preferência ao seu uso em relação a sulfonilureias e iDPP-4 (De Bhailís; Azmi; Kalra, 2021).

Dentre as sulfonilureias, a glipizida (Minidiab[®]) e a glicazida (Diamicron[®]) podem ser utilizadas para o controle glicêmico em paciente com DRD e TFGe > 30 ml/min/1.73 m²; em caso de valores menores da TFGe, podem ser utilizadas com cautela e titulação da dose (Shrishrimal; Hart; Michota, 2009). Todavia, essas medicações ainda permanecem com indicação em bula da ANVISA para não serem utilizadas em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²).

2.4.2.5 Glitazonas

As glitazonas (tiazolidinedionas) são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR- γ), expressos principalmente no tecido adiposo. Atualmente, o único representante do grupo disponível é a pioglitazona, nas doses de 15, 30 e 45 mg. Ela tem o efeito de aumentar a sensibilidade à insulina no tecido muscular, nos adipócitos e hepatócitos. Essa medicação é totalmente metabolizada pelo fígado, portanto nenhum ajuste de dose é necessário de acordo com TFGe; no entanto, ela é contraindicada em casos de insuficiência cardíaca classes III e IV, insuficiência hepática e na gestação. Em pacientes com disfunção renal avançada, recomenda-se cautela quanto ao seu uso devido ao risco aumentado de retenção hídrica, anemia e fragilidade óssea, que são características desses indivíduos e podem ser potencializadas pelo uso da pioglitazona (Vilar, 2021; SBD, 2023; Pugliese *et al.*, 2020).

2.4.2.6 Insulinoterapia

A SBD indica o início de insulinoterapia no DRD em pacientes com TFG < 30 ml/min/1.73 m², iniciando esquema com insulina basal e podendo progredir para esquema insulina basal-bolus. Além disso, para esses pacientes, há uma maior recomendação do uso de GLP-1 RAs e iDPP-4 (naqueles com TFGe entre 15 e 30 ml/min/1.73 m²) em detrimento dos iSGLT2 (Bertoluci *et al.*, 2023).

Os principais estudos fornecem dados positivos para o uso das insulinas glargina e degludeca, afirmando sobre a segurança quanto ao seu uso, mas apresentando divergências quanto à presença de hipoglicemia; porém, o estudo multicêntrico BRIGHT, ao observar pacientes recebendo degludeca ou glargina por 24 semanas, concluiu que a insulina glargina foi mais eficiente em reduzir as taxas de HbA1c, sem diferença na ocorrência de hipoglicemia quando comparada aos grupos (Marso *et al.*, 2017; Haluzík *et al.*, 2020).

2.4.2.7 Controle pressórico

Em pacientes com diabetes, reduções de 10 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) foram associadas a um menor risco de complicações microvasculares, em especial a

albuminúria (Emdin *et al.*, 2015). Nesse sentido, em virtude do seu papel na fisiopatologia da nefropatia diabética, o controle da pressão arterial no paciente com diabetes deve ser realizado de forma adequada, acompanhado de reduções também na variabilidade pressórica, com o intuito de reduzir o risco de desenvolvimento e progressão da DRC nesses pacientes (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023).

As sociedades americana (ElSayed *et al.*, 2023) e brasileira (Bertoluci *et al.*, 2023) de diabetes recomendam o alvo de PA < 130/80 mmHg para pacientes com doença renal, em virtude do alto risco cardiovascular e de progressão da doença, desde que essa meta seja atingida com cautela. Já a KDIGO (2021) recomenda a meta de PAS < 120 mmHg para pacientes com ou sem diabetes que não estejam em terapia dialítica, sendo possível a individualização dos alvos de acordo com a clínica do paciente.

Em geral, é consenso que as metas pressóricas para pacientes com doença renal sejam mais rígidas do que nos pacientes não acometidos por essa enfermidade; entretanto, em pacientes com diabetes, a meta a ser seguida continua indefinida, sendo objetivo de diversos estudos que analisam riscos e benefícios de alvos menos flexíveis (Berl *et al.*, 2005; Turner, 1998; Aggarwal *et al.*, 2019; The Sprint Research Group, 2015; Xie *et al.*, 2016).

Aggarwal *et al.* (2019), analisando os dados de cerca de 4.900 pacientes com doença renal crônica de 4 ensaios clínicos randomizados (AASK, ACCORD, MDRD, SPRINT), observaram uma redução da mortalidade em um subgrupo de pacientes com TFG < 60 ml/min/1.73 m² que não estavam em controle glicêmico intensivo e que utilizaram a metas mais rígidas de controle da PAS (< 130 mmHg). Em contrapartida, individualmente, o estudo SPRINT encontrou maior frequência de injúria renal crônica e diminuição >30% na TFG em pacientes que realizaram controle intensivo da PA quando comparado ao grupo de controle tradicional (The Sprint Research Group, 2015). Similarmente, Berl *et al.* (2005), em ensaio clínico randomizado (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) com 1.590 pacientes com DM e DRD, identificaram aumento do risco cardiovascular quando utilizada a meta de PA ≤ 120/85 mmHg, sugerindo que esse seria o limite inferior no qual os riscos de um controle intensivo superariam seus benefícios.

O ensaio clínico OPTIMAL-DIABETES foi o maior estudo de nível global avaliando se metas mais rígidas (PAS < 120 mmHg) diminuirão a incidência de eventos cardiovasculares; O Centro de Pesquisa em Endocrinologia, localizado no Hospital João de Barros Barreto, em Belém/PA, fez parte da execução desse estudo (Berwanger, 2024). Os resultados do estudo, previstos para 2024/2025, são muito esperados em razão das evidências

necessárias sobre o benefício do controle pressórico intensivo em pacientes diabéticos e em pacientes pós-acidente vascular cerebral (AVC).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina II são os medicamentos recomendados como terapia inicial para controle da PA em pacientes que apresentem aumento de albuminúria, independente dos níveis pressóricos (Bertoluci *et al.*, 2022). Em pacientes com DM2, o tratamento com IECA/BRA resultou em benefício na redução e progressão da doença tanto em pacientes com microalbuminúria quanto com normoalbuminúria, enquanto em pacientes com DM1 os benefícios foram significativos somente naqueles que já tinham microalbuminúria (Hirst *et al.*, 2012). A ADA recomenda o uso de bloqueadores dos SRAA para os pacientes com DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS) que apresentem micro ou macroalbuminúria, sendo desestimulado o seu uso como prevenção primária na presença de normoalbuminúria, valores pressóricos normais ou TFG > 90 ml/min/1.73 m² (ADA *et al.*, 2024). Além disso, o uso de combinado de IECA e BRA não é recomendado por ambas as diretrizes, pois apresenta maior risco de hipercalemia, piora da função renal e hipotensão postural.

Ademais, Zhang *et al.* (2020), em uma meta-análise com 44 ensaios clínicos randomizados em pacientes com DRC estágios 3-5, observaram que o uso de IECA apresenta mais benefícios quanto à prevenção de eventos cardiovasculares e renais, quando comparado à administração de BRA nesses pacientes. Liu, Ma e Li (2020) também observaram esses resultados em pacientes com DRD; porém, nessa meta-análise, os autores verificaram que o uso de BRA foi associado a uma menor incidência de insuficiência renal (estágio V). As duas podem ser utilizadas até a máxima dose tolerada pelos pacientes e, caso uma classe ocasione efeitos adversos, pode ser substituída pela outra (ADA *et al.*, 2024). Dentre os medicamentos pertencentes à classe dos BRAs, foi observada uma superioridade da telmisartana em relação à losartana por causar uma diminuição mais acentuada na albuminúria dos pacientes diabéticos e hipertensos com DRD (Bakris *et al.*, 2008).

Outros anti-hipertensivos podem ser utilizados em associação com IECA/BRA, de acordo com os valores pressóricos do paciente. Em pacientes com PAS 20mmHg e/ou PAD 10 mmHg acima do seu alvo, é recomendado iniciar terapia dual, sendo um deles um diurético tiazídico ou um bloqueador do canal de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos. A combinação de BCC com IECA/BRA é preferível em razão de evidências que demonstram redução de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco, além de melhora no metabolismo e na função renal (Bertoluci *et al.*, 2022; Jamerson *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2012).

Além disso, em pacientes com macroalbuminúria e DM e em pacientes com hipertensão resistente, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), em associação com IECA e/ou BRA, é recomendado com evidências de redução da albuminúria neste grupo (Bertoluci *et al.*, 2022; Mehdi *et al.*, 2009; Agarwal *et al.*, 2021). Os ARM não esteroidais são mais apropriados para adultos com DM2 que apresentam alto risco de progressão da DRC e eventos cardiovasculares, conforme demonstrado pela albuminúria persistente, apesar da existência de outras terapias padrão de tratamento. Esses medicamentos podem ser adicionados a um IECA e a um SGLT2i para o tratamento de DM2 e DRC em adultos (KDIGO, 2022).

Os grandes estudos *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease* (Agarwal *et al.*, 2022) e *Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic* (Filippatos *et al.*, 2021), que foram ensaios controlados por placebo, e a sua análise conjunta (Agarwal *et al.*, 2022), demonstraram que a finerenona (um ARM não esteroideal) reduziu o risco cardiovascular em pessoas com DRC e DM2. O benefício deveu-se, em grande parte, a uma redução de 22% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, sem um efeito claro no AVC. A diretriz da KDIGO sugere o uso de um ARM não esteroideal com benefício renal ou cardiovascular comprovado para adultos com DM2, com uma TFG_e >25 ml/min/1,73 m², concentração sérica de potássio <4,8 mmol/l, e albuminúria (>30 mg/g) (KDIGO, 2022). No dia 16 de janeiro de 2023, houve a aprovação do registro da finerenona pela ANVISA, a qual já está sendo comercializada no Brasil pelo nome comercial Firialta®, nas apresentações de 10 e 20 mg.

A espironolactona é uma opção de ARM esteroideal que pode ser utilizada como terapia combinada; no entanto, deve-se estar atento aos efeitos colaterais, principalmente ginecomastia e hipercalemia, de modo que estudos sobre a eficácia e segurança de seu uso em pacientes em terapia dialítica ainda estão em andamento, não sendo inicialmente recomendado para esses pacientes (Charytan *et al.*, 2019; Walsh; Devereaux, 2023; University Hospital (Brest), 2023).

Os antagonistas dos receptores da endotelina reduzem a albuminúria e a pressão arterial, mas também podem causar retenção de sódio. Um ensaio utilizando doses elevadas de avosentan, um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina em doentes com diabetes e doença renal crônica, foi interrompido prematuramente devido à elevação da incidência de insuficiência cardíaca. Em contrapartida, o tratamento a curto prazo com doses baixas do antagonista mais seletivo do receptor da endotelina, o atrasentan, reduziu a albuminúria sem causar retenção significativa de líquidos. Os respondedores ao atrasentan

foram selecionados com base no grau de redução da albuminúria durante um período de tratamento de seis semanas com atrasentan, excluindo os pacientes que tiveram retenção de líquidos durante esse período para minimizar o risco de insuficiência cardíaca.

Durante um acompanhamento médio de 2,2 anos, o atrasentan reduziu a taxa do *endpoint* renal primário em comparação com o placebo (n=79 [6,0%] vs. 105 [7,9%]). A internação hospitalar por insuficiência cardíaca ocorreu em 47 (3,5%) pacientes no grupo atrasentan e 34 (2,6%) pacientes no grupo placebo. Os pacientes que apresentaram redução substancial da albuminúria e sinais mínimos de retenção de sódio durante o tratamento de curto prazo com atrasentan em dose baixa tiveram uma redução significativa de evento renal durante o tratamento prolongado com atrasentan em comparação com placebo. Esses dados apoiam o papel do atrasentan na modificação do risco renal em doentes selecionados com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (Heerspink *et al.*, 2019).

2.4.2.8 Controle lipídico

Acerca da investigação do controle lipídico em pacientes com DRC, a KDIGO possui duas principais recomendações: pacientes recém-diagnosticados com DRC devem ter o perfil lipídico investigado — colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos — enquanto pacientes com DRC não devem receber rotinas de exames sobre perfil lipídico, devido à falta de evidências para melhora clínica ou adesão à terapia para dislipidemia (Wanner; Tonelli; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members., 2014). A SBD, em concordância com a KDIGO, recomenda o uso de estatinas de alta potência para pacientes com TFG_e < 60 ml/min/1.73 m² e pós-transplante renal, reduzindo risco renal e cardiovascular; no entanto, pacientes em diálise não devem iniciar o uso de estatinas, apenas manter caso já fizessem uso (Bertoluci *et al.*, 2022; Wanner; Tonelli; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members., 2014).

O estudo CARDS, desenvolvido em 2009, avaliou o uso da atorvastatina em pacientes com DM2, encontrando melhora na TFG_e em pacientes com albuminúria, porém sem afetar a incidência de albuminúria ou regressão para normoalbuminúria (Colhoun *et al.*, 2009). Posteriormente, o estudo SHARP testou os efeitos de terapia dupla com sinvastatina (20 mg) e ezetimibe (10 mg), encontrando diminuição na incidência de eventos ateroscleróticos em pacientes com DRC, porém não encontrou evidências suficientes para diferir a taxa de desfechos entre pacientes dialíticos e não dialíticos (Baigent *et al.*, 2011). Além destes, os

estudos 4D e AURORA analisaram, respectivamente, o uso de atorvastatina e rosuvastatina em pacientes dialíticos, e ambos não encontraram resultados significativos quanto a desfechos cardiovasculares (IAM e acidente vascular encefálico (AVE)), justificando a recomendação de não iniciar o tratamento com estatinas em pacientes em terapia de substituição renal (Wanner *et al.*, 2005; Fellström *et al.*, 2009).

2.4.3 Novas perspectivas no tratamento da DRD

No dia 13 de maio de 2022, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o uso da tirzepatida (Mounjaro®), um novo GLP1-RA injetável semanal, disponível nas doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg. Em uma recente meta-análise, a tirzepatida obteve resultados melhores na redução da HbA1c e do peso dos pacientes quando comparada com outros GLP1-RAs e insulina basal (Karagiannis *et al.*, 2022). Mais recentemente, como já citado anteriormente, um estudo demonstrou um efeito benéfico da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria em pacientes com DRD (Karakasis; Patoulas, 2023).

Quanto à redução de peso, o estudo SURMOUNT-1 apresentou (a partir de média inicial de peso, 104,8 kg) reduções de 15%, 19,5% e 20,9% no peso dos pacientes com uso de 5 mg/semana, 10 mg/semana e 15 mg/semana de Tirzepatida, respectivamente (Jastreboff *et al.*, 2022). Em 24 de setembro de 2023, a ANVISA aprovou essa medicação para ser comercializada no Brasil.

Por fim, estudos apontam para a evidência de um efeito nefroprotetor da vitamina D em pacientes com DM, além de agir na redução da albuminúria (De Zeeuw *et al.*, 2010; De Boer *et al.*, 2012). Em concordância com esses achados, estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa encontraram relação entre o uso de altas doses de vitamina D em pacientes com DM1 e DM2 e a diminuição da albuminúria, menor prevalência da DRD em pacientes com DM1 e relação entre menores níveis de vitamina D com a presença e a severidade da DRD (Felício *et al.*, 2016; Felício *et al.*, 2017; Felício *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um protocolo de diagnóstico e tratamento da doença renal do diabetes (DRD), gerando algoritmos de conduta para orientação de profissionais da saúde, abrangendo desde a atenção primária até a terciária.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) realizar uma revisão integrativa de literatura referente às atualizações sobre o diagnóstico e o tratamento da DRD;
- b) selecionar publicações segundo a qualidade da evidência e a aplicabilidade clínica no cenário brasileiro;
- c) criar quadros, tabelas, fluxogramas e textos explicativos, construídos com linguagem objetiva e didática, baseados nas informações encontradas na revisão integrativa de literatura e nas publicações pertinentes sobre diagnóstico e tratamento da DRD, que constituam um protocolo.

4 APLICABILIDADE CLÍNICA

A aplicabilidade clínica do protocolo consiste em disponibilizar uma ferramenta não apenas para o especialista, mas para o clínico generalista na atenção primária, secundária e terciária, com o intuito de possibilitar um atendimento efetivo ao paciente com doença renal do diabetes. Assim, a adoção pelos profissionais médicos especialistas ou generalista de um “PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES” surge como um recurso promissor na abordagem de indivíduos afetados por essa comorbidade.

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto (ANEXO 1) sob o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) de número 39536920.5.0000.0017 e posteriormente submetido ao edital CNPq/MS/SAPS/DEPROS nº 27/2020 “PESQUISA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS E FATORES DE RISCO ASSOCIADOS”, sendo aprovado por mérito sob o título “Criação e Validação de Protocolos de Intervenções Associadas para Controle do Diabetes *Mellitus* na Atenção Primária à Saúde”.

O referido projeto propôs-se a elaborar e implementar diversos protocolos para propiciar o melhor controle do diabetes *mellitus* e de suas complicações. Tem-se por objetivo a contribuição para o desenvolvimento científico e tecnológico e a inovação do país, com foco nas ações realizadas na Atenção Primária à Saúde (APS) do Sistema Único de Saúde (SUS).

A criação do protocolo com ferramentas, como algoritmos, visa facilitar o acesso à informação sobre rastreio, diagnóstico e tratamento de forma mais rápida e eficiente aos profissionais de saúde, a fim de beneficiar toda a população.

5.2 DESCRIÇÃO

O protocolo foi elaborado a partir do método de revisão integrativa da literatura, que é um método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, combinando também dados da literatura e um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (Souza; Silva; Carvalho, 2010).

5.3 REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

5.3.1 1ª Fase

A primeira fase consistiu na elaboração da pergunta norteadora para definir os estudos a serem incluídos, os meios para identificação e quais seriam as informações

coletadas dos estudos selecionados. A pergunta elaborada foi: existe evidência na literatura para elaboração de um protocolo de diagnóstico e tratamento da doença renal do diabetes?

5.3.2 2ª Fase

Posteriormente, na segunda fase, as bases de dados PubMed/MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) foram selecionadas para a busca dos artigos.

Os termos de buscas inseridos na plataforma PubMed na caixa de buscas avançadas foram: “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “TREATMENT”; “DIABETIC KIDNEY DISEASE” AND “DIAGNOSIS” AND “TREATMENT”. Em seguida, foram selecionados os filtros “English”, “Portuguese” entre os idiomas, os tipos de estudos “clinical study”, “clinical trial”, “meta-analysis”, “multicenter study”, “observational study”, “randomized controlled trial”, “review” e “systematic review” e o ano de publicação entre 2000 e 2023. Essa seleção resultou em um total de 1.203 publicações.

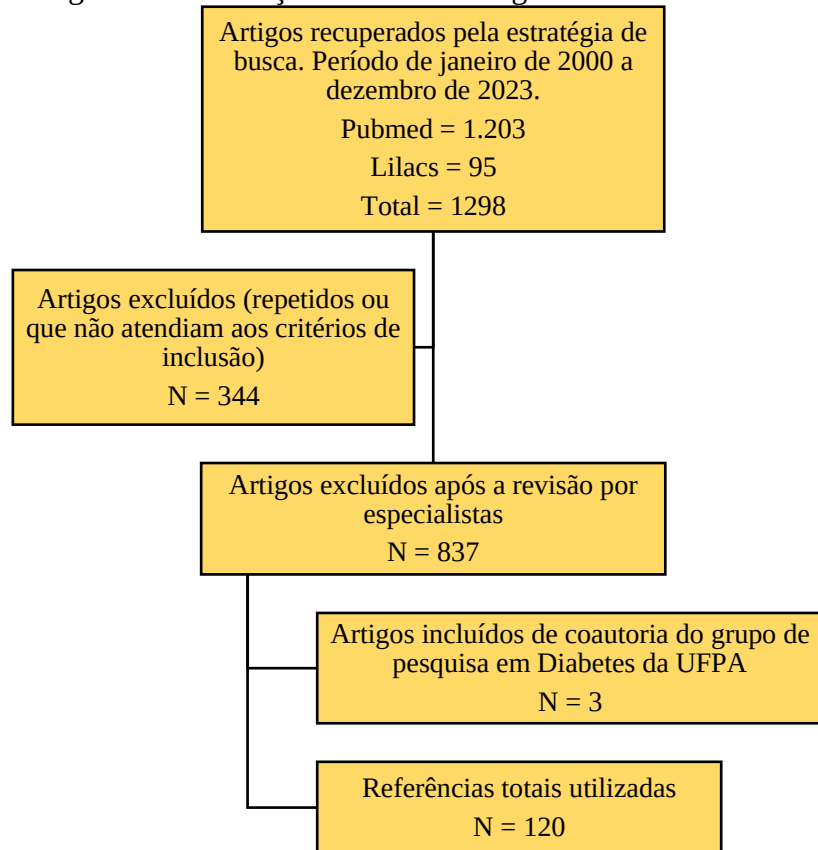
A busca na base de dados LILACS foi feita pelo Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde. Para isso, na caixa de buscas avançadas foram inseridos os termos: “DOENÇA RENAL DO DIABETES” AND “DIAGNOSTICO”; “DOENÇA RENAL DO DIABETES” AND “TRATAMENTO”; “DOENÇA RENAL DO DIABETES” AND “DIAGNOSTICO” AND “TRATAMENTO”. Dentre os filtros foram selecionados: período de publicação (2000 até 2023), a base de dados “LILACS”, os idiomas “português” e “inglês”, os assuntos principais “Diabetes Mellitus” e “Nefropatia Diabética” e os tipos de estudos “estudo de prevalência”, “ensaio clínico controlado”, “guia de prática clínica”, “estudo de incidência”, “estudo de avaliação”, “revisão sistemática”, “pesquisa qualitativa”, “estudo de etiologia” e “estudo observacional”. O total encontrado foi de 95 publicações.

Foram excluídos estudos repetidos, relatos de casos, cartas ao editor, comentários e estudos não disponíveis em língua portuguesa ou inglesa. Após os critérios de inclusão e exclusão serem preenchidos e em concordância com a pergunta norteadora, os estudos foram selecionados considerando os critérios de inclusão e exclusão, os participantes, a intervenção e os resultados de interesse por dois pesquisadores com expertise na área.

Além disso, foram realizadas consultas em diretrizes e consensos das sociedades americana, brasileira e europeia da área. Também foram acrescentadas ao conjunto de referências as publicações sobre o tema de coprodução do grupo de pesquisa clínica em endocrinologia

da Universidade Federal do Pará (UFPA), que totalizaram três artigos (Felício *et al.*, 2016; Felício *et al.*, 2017; Felício *et al.*, 2021) e um livro referência (Vilar, 2021). Por fim, foram utilizados 124 artigos para a elaboração do protocolo (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma de condução da revisão integrativa



Fonte: Elaborado pela autora (2024)

5.3.3 3ª Fase

Ao término da busca na literatura, iniciou-se a coleta de dados com a utilização de um instrumento previamente elaborado (Figura 4).

Figura 4 – Instrumento para coleta de dados da revisão integrativa de literatura

A. Identificação	
Título do artigo:	
Título do periódico:	
Autores:	
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. Características metodológicas do estudo	
1. Delineamento do estudo	☐ meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados ☐ revisão sistemática de estudos clínicos controlados e randomizados; ☐ estudo clínico randomizado e controlado ☐ estudo clínico não randomizado e/ou controlado ☐ estudo de coorte ☐ estudo caso-controle ☐ estudo transversal ☐ _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	1. Seleção ☐ Randômica ☐ Conveniência ☐ Outra _____ 1. Tamanho (n) ☐ Inicial ☐ Final _____
4. Intervenções realizadas	1. Grupo controle: sim () não () não aplicável () 4.2 Duração do estudo _____
5. Conclusões	
6. Nível de evidência	

Fonte: Adaptado de Souza *et al.* (2010).

5.3.4 4ª Fase

A análise dos artigos levou em consideração os níveis de evidência baseado no delineamento dos estudos selecionados, como descrito abaixo:

- a) Nível 1: meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; revisões sistemáticas estudos clínicos controlados e randomizados;
- b) Nível 2: estudos clínicos randomizados e controlados;
- c) Nível 3: estudos de coorte; estudos clínicos não randomizados e/ou controlados;
- d) Nível 4: estudos caso-controle; estudos transversais; descritivos; ou com abordagem qualitativa.

Tais estudos foram revisados por dois pesquisadores com expertise na área, os quais foram responsáveis pela leitura dos títulos e/ou resumos dos artigos e, a partir disso, pela avaliação da qualidade e da viabilidade das evidências e suas aplicações práticas no diagnóstico e tratamento da DRD no cenário nacional de atenção à saúde.

5.3.5 5ª e 6ª Fases

Os resultados encontrados foram sintetizados como referencial teórico para produzir um protocolo clínico acerca do rastreio e diagnóstico da doença renal do diabetes em pacientes com diabetes *mellitus*. Dessa forma, dentro do protocolo clínico, foram elaborados textos explicativos, construídos com linguagem objetiva e de fácil compreensão, tabelas, quadros e fluxogramas como ferramentas didáticas, a fim de auxiliar na rotina ambulatorial de médicos generalistas e especialistas e demais profissionais da saúde no manejo dos pacientes diabéticos atendidos na atenção primária, secundária e terciária. Os artigos obtidos na revisão integrativa estão no Apêndice A.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou a construção de um instrumento prático a ser utilizado no contexto da doença renal do diabetes em indivíduos com diabetes *mellitus*. A partir de uma revisão integrativa de literatura, foram abordados os temas mais relevantes do assunto, como fisiopatologia, evolução da doença, diagnóstico e tratamento, composto pelo controle glicêmico, pressórico e lipídico. Nesses tópicos, a abordagem utilizada foi objetiva e didática, com auxílio de quadros e fluxogramas.

O subcapítulo “**INTRODUÇÃO**” apresenta uma visão inicial sobre os conceitos centrais que envolvem o nosso trabalho. Nesse cenário, consta um resumo geral e direcionado acerca do DM, explicando os critérios diagnósticos da doença, bem como conceitos relacionados ao DM1 e DM2. Tendo em vista nossa preocupação em enfatizar as complicações crônicas da doença, elaboramos um tópico sobre elas, focando na DRD.

Ainda na seção “**INTRODUÇÃO**” do protocolo, apresentamos os principais conceitos da doença renal crônica e doença renal do diabetes, epidemiologia no mundo e no Brasil e descrição dos fatores de risco não modificáveis e modificáveis. Esses conceitos devem ser abordados na atenção primária em destaque, mediante a construção de um quadro (Quadro 5). Para tanto, foram utilizadas 19 referências, incluindo as atuais diretrizes de manejo da doença renal do diabetes das seguintes sociedades: Sociedade Brasileira de Diabetes, *American Diabetes Association* e *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (Bertoluci *et al.*, 2022; ADA *et al.*, 2024; KDIGO, 2022).

Quadro 5 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis

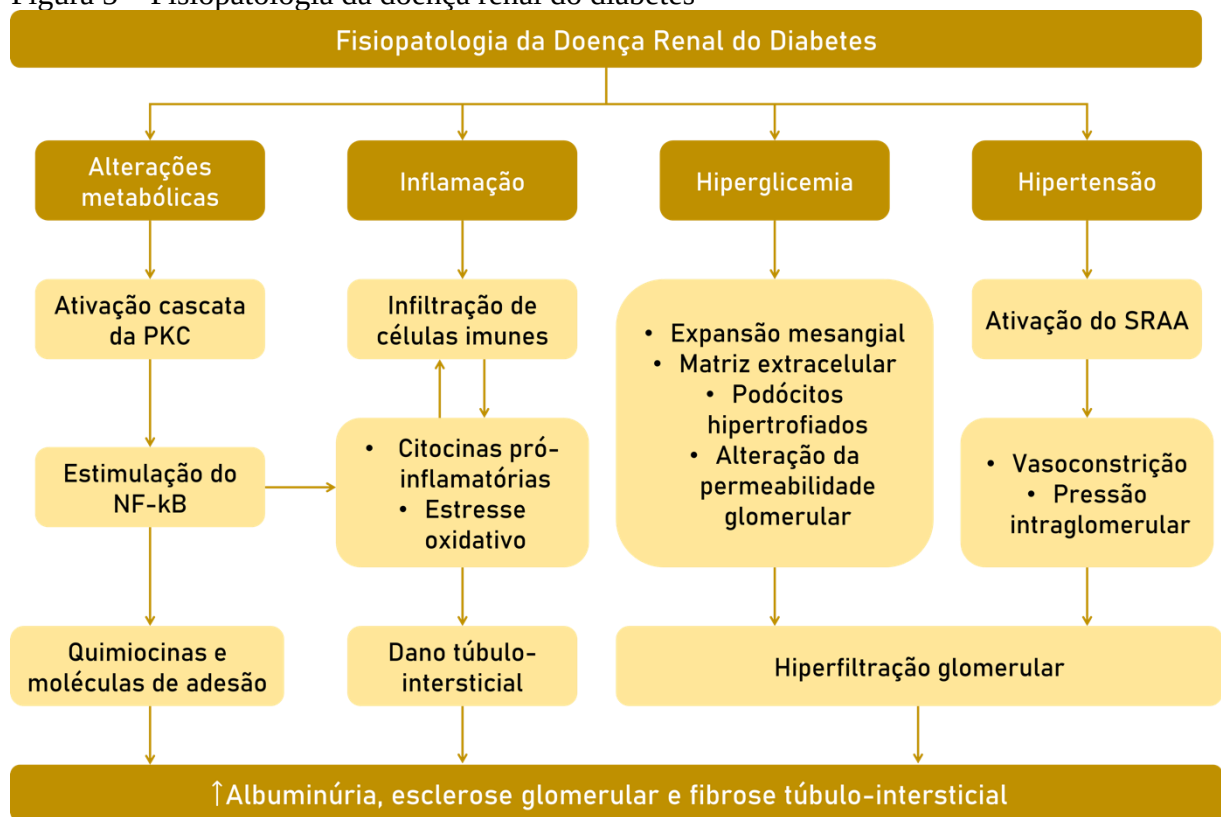
Modificáveis	Não modificáveis
Controle glicêmico	Idade
Hipertensão	Sexo
Dislipidemia	Idade de início do diabetes
Inflamação crônica	Duração do diabetes
Síndrome metabólica	Fatores genéticos
Tabagismo	

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022)

Na seção de “**FISIOPATOLOGIA**” são apresentados os principais mecanismos envolvidos na doença renal do diabetes, como a abordagem dos papéis da hiperglicemia,

hipertensão e inflamação, provocando alterações estruturais, hiperfiltração glomerular, ativação do sistema renina-angiotensinaaldosterona, ativação da via da PKC com consequentes estresse oxidativo e suas demais consequências. Para sumarizar estes mecanismos foi desenvolvida uma figura (Figura 5) e foram utilizadas 10 referências (Samsu, 2021; Stratton *et al.*, 2000; Wada; Makino, 2013; Kanwar *et al.*, 2011; A/L B Vasanth Rao *et al.*, 2019; Defronzo; Reeves; Awad, 2021; Xie *et al.*, 2016; Warren; Knudsen; Cooper, 2019; Patney; Whaley-Connell; Bakris, 2015; Navarro-González *et al.*, 2011).

Figura 5 – Fisiopatologia da doença renal do diabetes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Em seguida, foi iniciada a abordagem da doença com a seção “**EVOLUÇÃO DA DOENÇA**”. Nesse momento, discutiu-se sobre as fases da DRD, passando pela evolução da fase de hiperfiltração glomerular, com aumento da taxa de filtração glomerular, seguida do aparecimento da albuminúria em níveis anormais e posterior declínio da TFG. Após isso, foram abordados os diferentes fenótipos de DRD, destacando casos em que a TFG diminui sem alterações na albuminúria. Por fim, foi apresentada a atual classificação da doença renal crônica proposta pela SBD, ADA e KDIGO (Quadro 6) e uma breve abordagem sobre injúria renal aguda, uma complicação da DRD. Para realização dessa seção, foram utilizadas 13

referências, além do auxílio de confecção de um quadro (Viazzi *et al.*, 2019; Christofides; Desai, 2021; Chagnac *et al.*, 2019; Cachat *et al.*, 2015; Tonneijck *et al.*, 2017; Krolewski *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2017; Retnakaran *et al.*, 2006; ElSayed *et al.*, 2023; ADA *et al.*, 2024; KDIGO, 2022; Yu; Bonventre, 2018; Braunwald, 2019).

Quadro 6 – Estadiamento da DRD baseado na TFG e albuminúria

Prognóstico DRC por categorias de TFG e albuminúria				Categorias de albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30mg/g	30 mg/g – 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Categorias quantitativas de TFG (ml/min/1.73 m ²)	G1	≥ 90	Normal ou aumentada			
	G2	60 – 89	Levemente diminuída			
	G3a	45 – 59	Levemente a moderadamente diminuída			
	G3b	30 – 44	Moderadamente diminuída			
	G4	15 – 29	Severamente diminuída			
	G5	< 15	Falência renal			

	Risco baixo		Risco moderado		Risco alto		Risco muito alto
--	-------------	--	----------------	--	------------	--	------------------

DRD: doença renal do diabetes; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.

Fonte: Kdigo (2022).

A próxima seção intitula-se “**DIAGNÓSTICO**”, a qual é dividida em tópicos percorrendo sobre a abordagem da albuminúria e da TFGe, resumindo os valores de diagnóstico no Quadro 7, definidos por: albuminúria alterada (> 30 mg/g) e/ou redução da TFGe (<60 ml/min/1.73 m²). No tópico sobre albuminúria, discute-se sobre os diferentes modos de coleta e análise, a necessidade de confirmação da amostra alterada e os fatores que possam alterar a albuminúria sem relação com a DRD (Quadro 8); além de demonstrar as

diferentes nomenclaturas entre as sociedades brasileira e americana acerca das diferentes faixas de albuminúria (Quadro 9).

Quadro 7 – Diagnóstico da DRD

Valores de referência para diagnóstico da DRD	
TFGe	< 60 ml/min/1.73 m ²
Albuminúria (RAC)	> 30 mg/g

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; RAC: razão albumina-creatinina.
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 8 – Fatores de alteração da albuminúria

Fatores que podem elevar a albuminúria
Exercício físico intenso
Febre
Infecção urinária
Hipertensão arterial não controlada
Insuficiência cardíaca descompensada
Hiperglicemia grave

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022)

Quadro 9 – Classificação da albuminúria

Categorias de albuminúria		EUA (mg/24h)	RAC (mg/g)
SBD	ADA/KDIGO		
Normal	Normal	< 30	< 30
Microalbuminúria	Moderadamente aumentada	30-300	30-300
Macroalbuminúria	Severamente aumentada	> 300	> 300

ADA: *American Diabetes Association*; SBD: *Sociedade Brasileira de Diabetes*; KDIGO: *Kidney Diseases Improving Global Outcomes*; EUA: eliminação urinária de albumina; RAC: razão albumina-creatinina.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Ainda na seção “**DIAGNÓSTICO**”, acerca da TFGe, foram abordadas as diferentes fórmulas³ para cálculo da mesma, com destaque para a equação *Modification of Diet in Renal*

³ Acesso gratuito por meio do link: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>. Acesso em: 28 jan. 2024.

Disease (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Após isso, foram elucidadas as limitações sobre o cálculo da TFGe quanto à idade dos pacientes e à análise de novos estudos que sugerem a retirada do fator racial da fórmula CKD-EPI. Por fim, foram discutidos os sinais de alerta para outras causas de doença renal não diabética (Quadro 10), apontando para necessidade de biópsia, além de discorrer sobre os principais diagnósticos diferenciais da DRD (Quadro 11).

Por fim, foi apresentado o Fluxograma 1 (Figura 6), demonstrando o processo de rastreio, diagnóstico e informando quando suspeitar de causas não diabéticas para as alterações de TFGe e albuminúria. A seção “**DIAGNÓSTICO**” é composta por quatro quadros e um fluxograma; para sua elaboração, foram utilizadas 14 referências (ElSayed *et al.*, 2023; ADA *et al.*, 2024; Barutta *et al.*, 2021; Bertoluci *et al.*, 2022; Viana *et al.*, 2012; KDIGO, 2022; Musso *et al.*, 2016; Zelnick *et al.*, 2021; Delgado *et al.*, 2022; Inker *et al.*, 2021; Sugahara *et al.*, 2021; Qi *et al.*, 2017; Fiorentino *et al.*, 2016).

Quadro 10 – Sinais de alerta

Sinais de alerta
Proteinúria em pacientes DM1 com menos de cinco anos da doença
Início abrupto ou proteinúria rapidamente progressiva
Declínio rápido da TFGe (> 4 mL/min/ano)
Sedimento urinário alterado
Manifestações clínicas de outras doenças sistêmicas
Ausência de retinopatia ou neuropatia diabética
Queda rápida da TFGe, acima de 30%, após o início de IECAs ou BRA

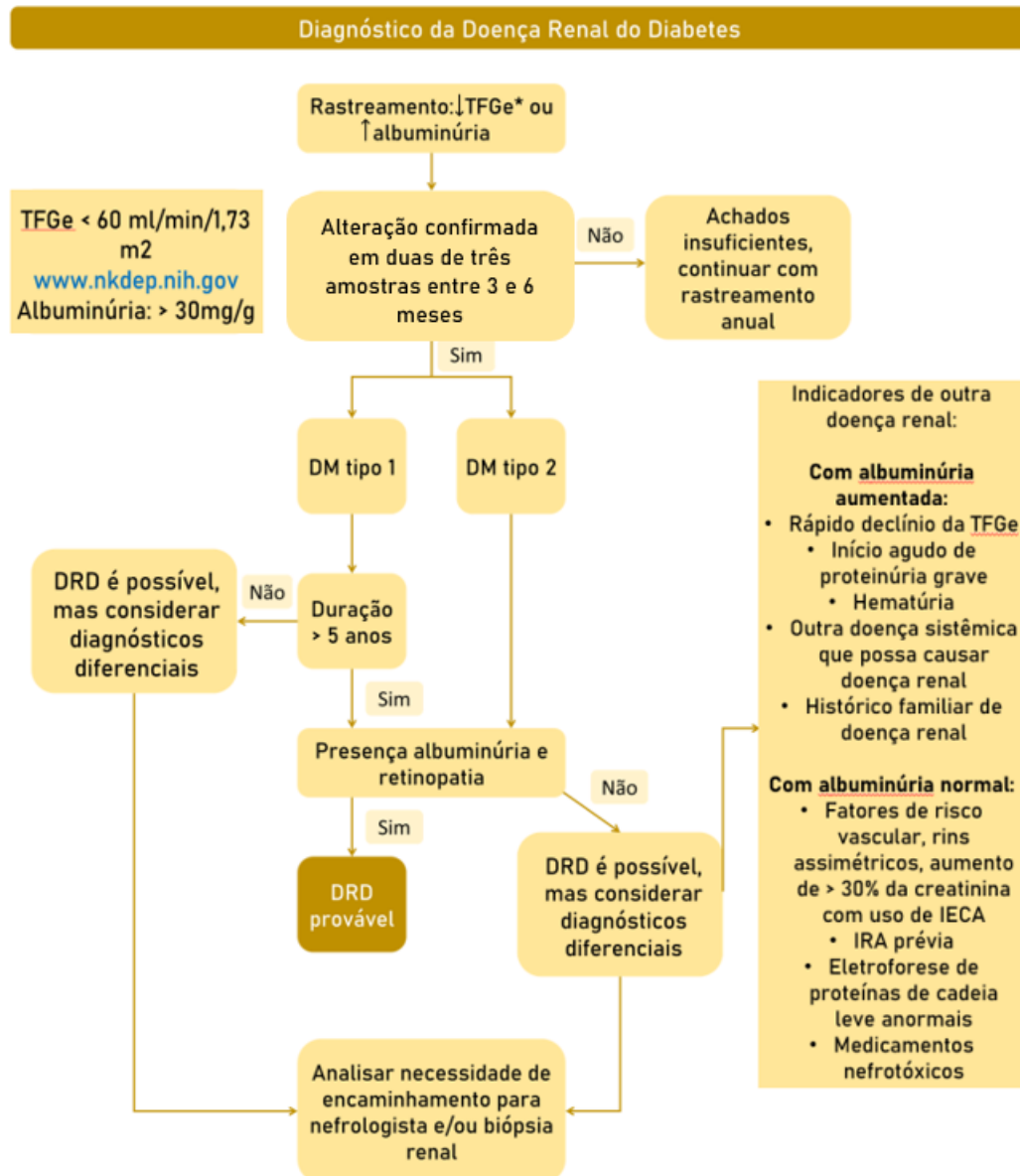
Fonte: Bertoluci *et al.* (2022)

Quadro 11 – Causas mais frequentes de doença renal não diabética

Causas de doença renal não diabética
Nefropatia por IgA
Nefropatia membranosa
Glomeruloesclerose focal e segmentar
Nefrite intersticial aguda

Fonte: Fiorentino *et al.* (2016).

Figura 6 – Fluxograma 1: Diagnóstico da doença renal do diabetes



*TFGe não necessita de confirmação em outras amostras.

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DM: Diabetes mellitus; DRD: Doença renal do diabetes; IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina; IRA: injúria renal aguda.

Fonte: Adaptado de Selby e Taal (2020)

Em seguida, há a seção “**TRATAMENTO**”, que discorre sobre as abordagens necessárias para os pacientes de acordo com o estágio da doença (Quadro 12). Além disso, são descritas medidas gerais e alterações na dieta, como restrição proteica, de sódio e de potássio. O tratamento clínico-farmacológico foi dividido em três tópicos: controle glicêmico, controle pressórico e controle lipídico. No controle glicêmico, destaca-se a importância de atingir determinadas metas de HbA1c, apresentando estudos relevantes sobre este tópico

(Quadro 13) e dois fluxogramas sobre abordagem do controle glicêmico para pacientes com TFGe entre 30 e 60 ml/min/1.73 m² e TFGe < 30 ml/min/1.73 m².

Em seguida, abordaram-se as principais classes farmacológicas para o tratamento da DRD, visando controle glicêmico e redução do risco cardiovascular, como os iSGLT2 e os GLP1-RA, resumizando os principais estudos referentes a essas classes e suas apresentações comerciais nos Quadros 14, 15, 16 e 17 e nos Fluxogramas 2 e 3 (Figuras 7 e 8).

Quadro 12 – Tratamento da DRD de acordo com os estágios da doença

Estágios	Tratamento
I e II	Controle glicêmico Controle pressórico Tratamento de dislipidemia Cessar tabagismo Cessar sedentarismo Perda de peso Dieta hipoproteica Restrição de sódio e potássio Uso de IECA ou BRA
III e IV	Mesmas medidas dos estágios anteriores Uso de IECA ou BRA
V	Diálise Hemodiálise Transplante renal

IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Fonte: Adaptado de Vilar (2021).

Quadro 13 – Principais estudos sobre a relação entre controle glicêmico intensivo e desfechos associados a diabetes *mellitus*

Estudo	Desenho do Estudo	Resultado
ACCORD (2010)	10.251 participantes com DM2 e HbA1c ≥ 7.5	Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6% (média 7,2%) vs Meta HbA1c tratamento convencional: 7-7,9% (média 7,6%) ↓29% Macroalbuminúria
ADVANCE (2008)	11.140 participantes portadores de DM2	Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6,5% (média 6,4%) vs Meta HbA1c tratamento convencional 7-7,5% (média 7%) ↓ micro e macroalbuminúria
DCCT/EDIC (1993/2009)	1.441 indivíduos com DM1 foram acompanhados por 6,5 anos. O estudo EDIC foi um prolongamento dos resultados por até 11 anos.	DCCT: Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6,05% (média 7%) vs meta tratamento convencional: assintomáticos (média 9%) ↓39% microalbuminúria ↓54% macroalbuminúria EDIC: Micro e Macroalbuminúria: convencional > intensivo (15% e 6% vs 11% e 3%)
UKPDS (1998)	3.867 participantes recém-diagnosticados com DM2	Meta GJ tratamento intensivo: < 106 mg/dl (média HA1c: 7.0%) vs Meta GJ tratamento convencional: < 270 mg/dl (média HA1c: 7.9%) ↓ 25% desfechos microvasculares

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 14 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM

Estudo e Droga	Critérios de inclusão	Resultado
CREDENCE (N=4401) Canaglifozina	TFGe: 30-90 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >300-5000 mg/g	↓ Doença renal terminal, morte por causa renal e cardiovascular. Não foi encontrado maior risco de amputação.
CANVAS (N=10.142) Canaglifozina	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): > 30 mg/g	↓ Progressão da albuminúria, TFGe, diálise, morte renal e cardiovasculares. ↑ Risco de amputação.
DAPA-CKD (N=4094) Dapaglifozina	TFGe: 25-75 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >200-5000 mg/g	↓ Queda da TFGe, doença renal terminal, morte renal e cardiovascular. Não houve relato de cetoacidose diabética.
DECLARE-TIMI 58 (N=17.160) Dapaglifozina	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=1265) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m (N=15894)	↓ Morte e hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos renais e morte por causas gerais. ↑ Incidência de cetoacidose diabética.
EMPA-REG (N=7020) Empaglifozina	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Microalbuminúria: 27,7% Macroalbuminúria: 11%	↓ Incidência e progressão da DRD, diálise, morte por causas cardiovasculares e gerais. ↑ Incidência de infecção genital.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 15 – Apresentações comerciais dos iSGLT2

Droga	Apresentação comercial
Canaglifozina	Invokana® 100 mg e 300 mg
Dapaglifozina	Forxiga® 5 mg e 10 mg
Empaglifozina	Jardiance® 10 mg e 25 mg

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 16 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM

Estudo e droga	Critérios de inclusão	Resultado
ELIXA (N=6068) Lixisenatida	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Normoalbuminúria: 74% (N=4441) Microalbuminúria: 19% (N=1148) Macroalbuminúria: 7% (N=389)	↓ Macroalbuminúria
LEADER (N=9.340) Liraglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=224) TFGe: ≥ 30 ml/min/1.73 m ² (N=9116)	↓ Morte de causa cardiovascular
SUSTAIN-6 (N=3.297) Semaglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=107) TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=939)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM, AVE e DRD
EXSCEL (N=14.752) Exenatida	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=3191) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=11514)	Não houve diminuição significativa dos eventos cardiovasculares.
HARMONY (N=9463) Albiglutide	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=2222) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=7241)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Peso corporal
REWIND (N=9901) Dulaglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=105) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ² (N=2094) TFGe: > 60ml/min/1.73 m ² (N= 7441)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Macroalbuminúria, queda da TFGe e diálise
PIONEER 6 (N=3183) Semaglutida oral	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=29) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ² (N=827) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N= 2308)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE

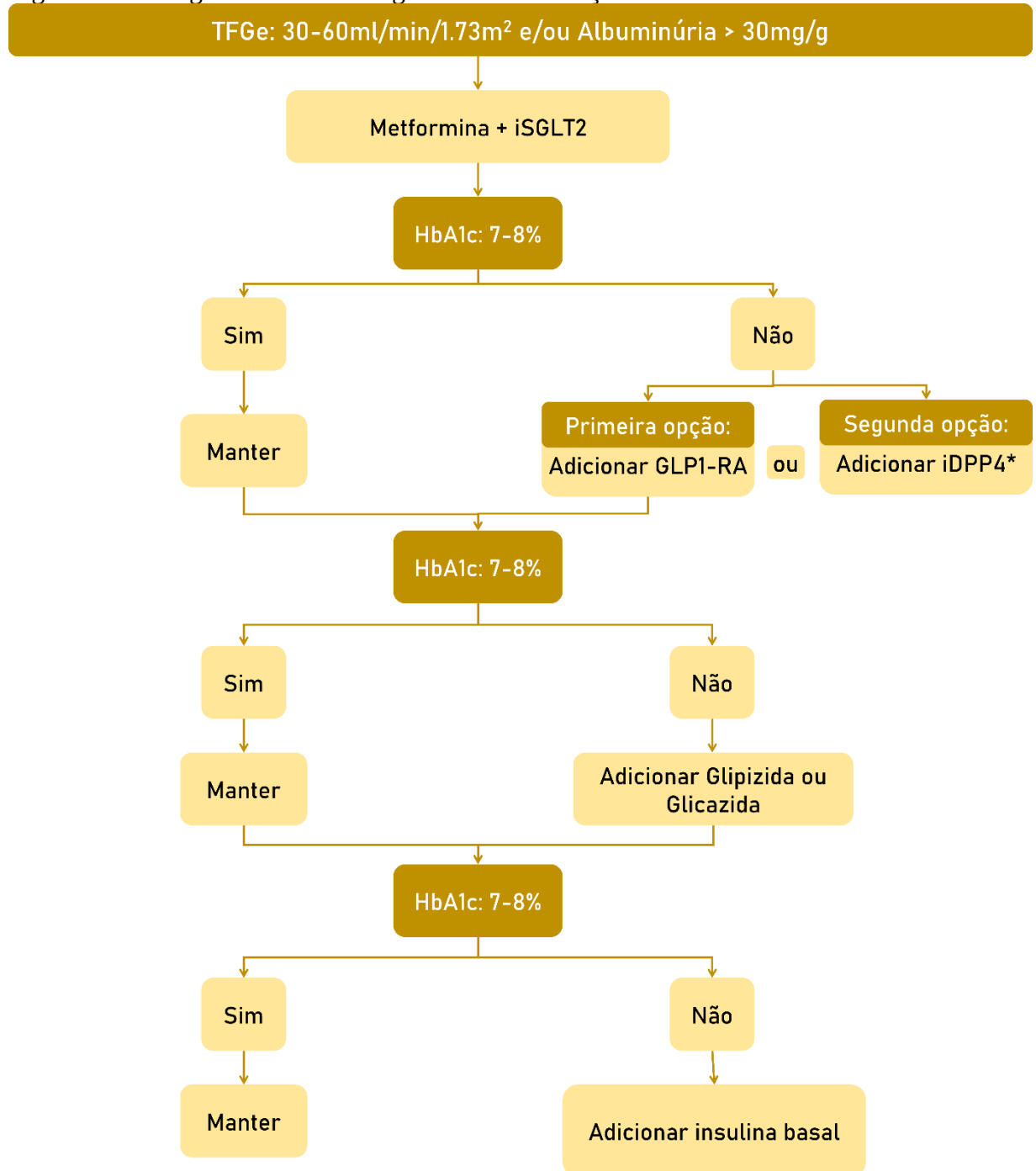
Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Quadro 17 – Apresentações comerciais dos GLP-1 RA

Droga	Apresentação comercial
Dulaglutida	Trulicity® 0.75 mg/0.5 ml e 1.5 mg/0.5 ml
Exenatida de ação curta	Byetta® 250 mcg/ml
Exenatida de liberação estendida	Bydureon® 2mg
Liraglutida	Victoza® 6 mg/ml
Lixisenatida	Lyxumia® 0.05 mg/ml e 0.1 mg/ml
Semaglutida (injetável)	Ozempic® 1.34 mg/ml
Semaglutida (oral)	Rybelsus® 3 mg, 7 mg, 14 mg

Fonte: Elaborado pela autora (2022).

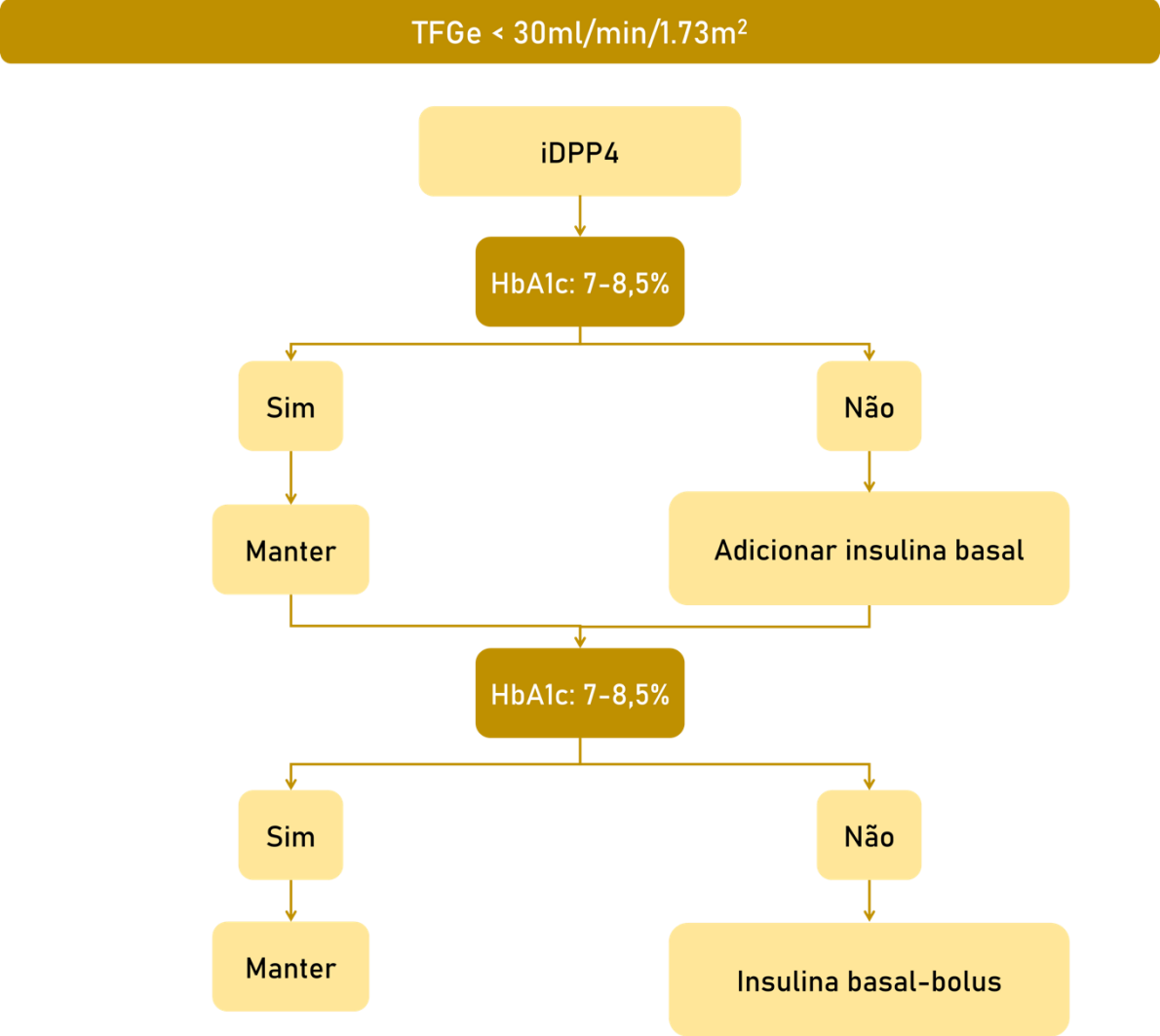
Figura 7 – Fluxograma 2: Controle glicêmico da doença renal do diabetes



*Não utilizar iDPP4 se uso de GLP1-RA

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 8 – Fluxograma 3: Controle glicêmico da doença renal do diabetes com insuficiência renal grave



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Ainda no tópico controle glicêmico, foram abordadas outras classes que podem ser utilizadas, porém sem estudos que apontam para um importante efeito cardioprotetor, como as sulfonilureias (especialmente a glipizida e a glicazida), os IDPP-4 e a insulinoterapia, utilizada principalmente para pacientes em insuficiência renal grave, como apresentado no Fluxograma 3. Por fim, os ajustes de dose para as diversas classes de antidiabéticos orais e insulina foram descritos (Quadro 18).

Quadro 18 – Ajuste de dose dos antidiabéticos orais e da insulina a partir da TFGe

Classe	Agente	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3a	Estágio 3b	Estágio 4	Estágio 5
TFG (ml/min/1.73m²)		> 90	89-60	59-45	44-30	29-15	< 15
Biguanidas	Metformina	0,5-2g/dia			1g/dia	Evitar < 30	
Sulfonilureias	Gliclazida	30-120mg/dia				Experiência limitada	
	Glimepirida	1-8mg/dia			Experiência limitada		
	Glipizida	2,5-20mg/dia				Experiência limitada	
	Glibenclamida	2,5-20mg/dia	Titular	Evitar < 60			
Glinidas	Repaglinida	0,5-2mg/dia				Experiência limitada	
	Nateglinida	60-120mg/dia			Evitar < 45		
Acarbose		50-300mg/dia			Evitar < 45		
Pioglitazona		15-45mg/dia					Exp. limitada
IDPP-4	Alogliptina	25mg/dia		12,5mg/dia		6,25mg/dia	
	Sitagliptina	100mg/dia		50mg/dia		25 mg/dia	
	Vildagliptina	100mg/dia		50mg/dia			
	Saxagliptina	5mg/dia		2,5mg/dia			
	Linagliptina	5mg/dia					
	Evogliptina	5 mg/dia					Exp. limitada
GLP1-RA	Exenatida	5-20ug/dia	5-10ug/dia		Evitar < 45		
	Liraglutida	0,6-1,8mg/dia					Exp. limitada
	Dulaglutida	0,75-1,5mg/semana					Exp. limitada
	Semaglutida SC	0,25-1mg/semana					Exp. limitada
	Semaglutida OR	3-14mg/dia					Exp. limitada
ISGLT2	Dapaglifozina	10mg/dia				Exp. limitada (<25)	
	Canaglifozina	100-300mg/dia				Exp. limitada (<35)	
	Empaglifozina	10-25mg/dia				Exp. Limitada (<30)	
Insulinas		Manter dose		Reduzir dose 25%			

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022)

Ainda na seção “**TRATAMENTO**”, o próximo tópico abordado foi o controle pressórico, no qual foram abordadas as metas pressóricas de cada sociedade (Quadro 19), além da análise de estudos importantes sobre a relação entre as metas pressóricas e o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Foram descritos estudos acerca do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e de bloqueadores do receptor da angiotensina II no tratamento da DRD, resumizando os principais fármacos, suas apresentações comerciais, doses e ajuste de dose quanto à TFGe nos Quadros 20 e 21. Também foi elaborado um quadro sobre monitorização do potássio sérico durante o tratamento com um antagonista dos receptores mineralocorticóides não esteroideais, a finerenona (Quadro 22).

Quadro 19 – Metas terapêuticas da PA de acordo com as diferentes sociedades

Sociedade	Alvo
<i>American Diabetes Association, 2022</i>	<130/80 mmHg
Sociedade Brasileira de Diabetes, 2022	<130/80 mmHg
<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2021</i>	PAS <120 mmHg Metas mais flexíveis para pacientes com baixa expectativa de vida ou com hipotensão ortostática sintomática
<i>American Heart Association/American College of Cardiology, 2017</i>	<130/90 mmHg
Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017	<130/90 mmHg

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 20 – Dose e ajuste de dose de inibidores da enzima conversora de angiotensina

Droga	Apresentações comerciais	Dose	Ajuste de dose
Captopril	Captosen®/Captocord® /Captotec®/ Capoten®/ Capox®/ Captolab®/ Captomed®/ Captosen® 12,5 mg, 25 mg e 50 mg	50 mg/dia (25 mg 2x/dia)	TFGe: 10-50 ml/min/1.73 m² : 75% da dose a cada 12h TFGe < 10 ml/min/1.73 m² : 50% da dose a cada 24h
Enalapril	Renitec®/ Renalapril®/ Renopril®/Sanvapress®/ Vasopril®/ Pressomede®/ Pressotec®/ Pryltec®/ Enalamed®/ Eupressin®/ Renitec®/ Enaplex®/ Flossotec® 5 mg, 10 e 20 mg	10-20 mg/dia	TFG > 30 ml/min/1.73 m² : 5-10 mg/dia TFG > 10 ml/min/1.73 m² : 2,5-5 mg/dia TFG < 10 ml/min/1.73 m² : 2,5 mg/dia nos dias de diálise; em dias sem diálise ajustar dose conforme PA
Ramipril	Naprix®/Triatec®/ Triatec Prevent® Comprimido 2,5 mg, 5 mg e 10 mg/ Cápsula 10 mg	2,5 mg/dia	TFGe: 20-50 ml/min/1.73 m² : 1,25 mg-5 mg/dia

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 21 – Dose e ajuste de dose de bloqueadores dos receptores de angiotensina

Droga	Apresentações comerciais	Dose	Ajuste de dose
Losartana	Cozaar®/ Corus ®/ Losartec®/ Torlos®/ Lorsacor®/ Cytrana®/ Arartan®/ Lotanol®/ Zaapress®/ Zart®/ Cozaless®/ Aradois®/ Lanzacor®	50-100 mg/dia	Sem ajuste de dose
Telmisartana	Micardis®/ Bramicar®/ Telmigran®/ Telmisart®	40-80 mg/dia	Sem ajuste de dose
Valsartana	Angio II®/ Brasart®/ Cosartan®/ Diovan®/ Rovelan®/ Vivapress®/ Valtana®/ Aval®/ Bravan®/ Cosartan®/ Neosatan®/ Rovelan®/ Valsacor®/ Aracor®/ Vartaz®/ Diobrate®/ Velitron ®/ Arterox®/ Teuvar®	80-160 mg/dia	TFGe < 30 ml/min/1.73 m ² : usar com cautela

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

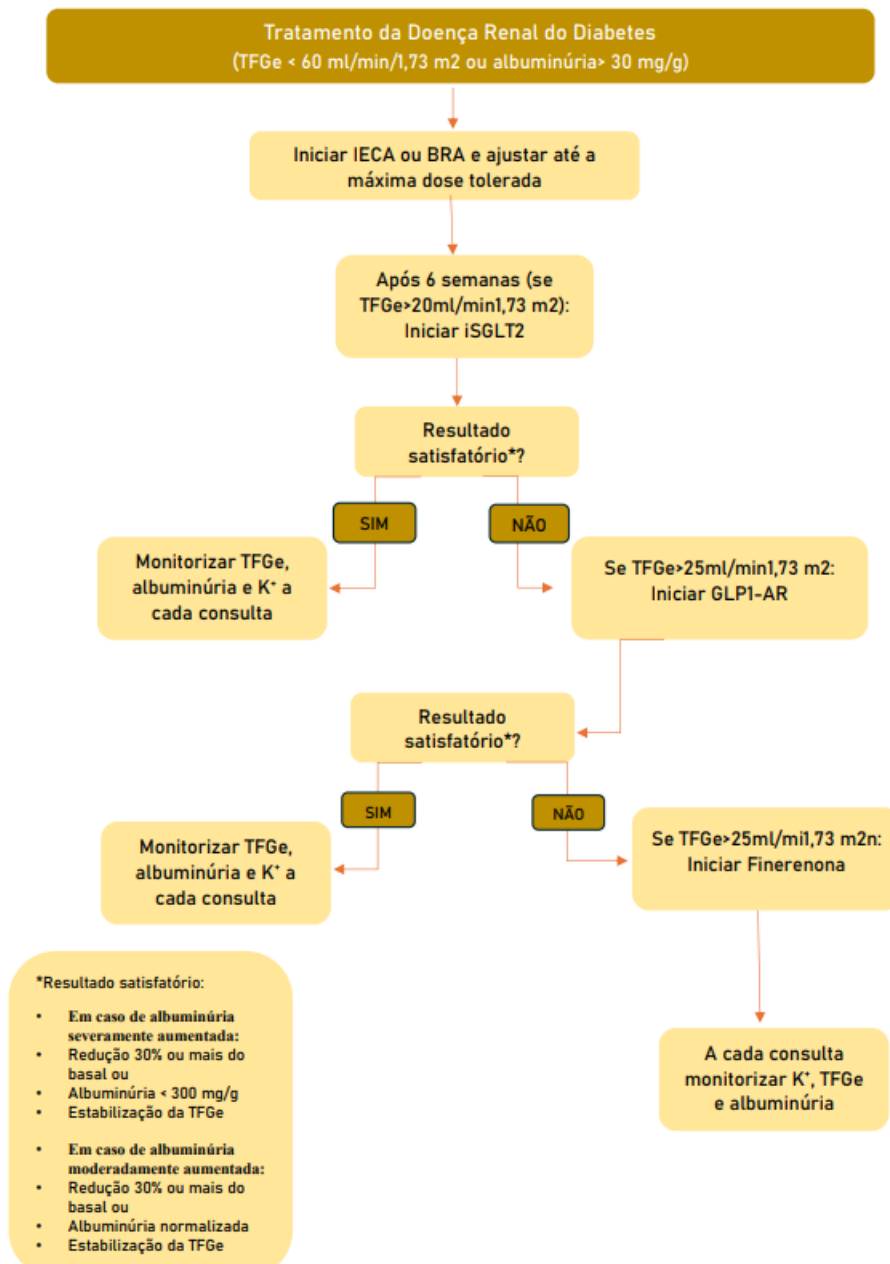
Quadro 22 – Monitorização do potássio sérico durante o tratamento com finerenona

K+ < 4,8 mmol/l	K+ 4.9-5.5 mmol/l	K+ > 5,5 mmol/l
● Iniciar finerenona ● 10 mg por dia se a TFGe for de 25-59 ml/min por 1,73 m² ● 20 mg por dia se a TFGe for ≥60 ml/min por 1,73 m² ● Monitorizar o K+ 1 mês após o início e depois de 4 em 4 meses ● Aumentar a dose para 20 mg por dia, se estiver tomando 10 mg por dia ● Reiniciar a dose de 10 mg por dia se a dose tiver sido suspensa devido a hipercalemia e K+ agora < 5,0 mmol/l	● Continuar com finerenona 10 mg ou 20 mg ● Monitorizar o K+ de 4 em 4 meses	● Suspender a finerenona ● Considerar ajustes na dieta ou nos medicamentos concomitantes para atenuar a hipercalemia ● Verificar novamente o K+ ● Considerar o reinício se/quando o K+ for ≤ 5,0 mmol/l

Fonte: Adaptado de KDIGO (2022)

A estratégia para o controle da DRD está proposta no Fluxograma 4 (Figura 9).

Figura 9 – Fluxograma 4: Tratamento da doença renal do diabetes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Continuando a seção “**TRATAMENTO**”, o próximo tópico abordado foi o controle lipídico, no qual foram apresentados estudos acerca da necessidade de investigar o perfil lipídico; a recomendação de uso de estatinas para pacientes com $TFGe < 60$ para diminuição do risco renal e cardiovascular; os principais fármacos, suas apresentações comerciais, dose e ajuste de dose quanto à $TFGe$, representados no Quadro 23.

O último tópico dessa seção é referente às novas perspectivas no tratamento da DRD, destacando-se a liberação da tirzepatida pela FDA, com grande potencial farmacológico para controle glicêmico e redução de peso, e estudos sobre o papel nefroprotetor da vitamina D, no qual foram incluídos três estudos do nosso grupo de pesquisa com achados positivos quanto à suplementação de vitamina D em pacientes com DM1 e DM2.

Quadro 23 – Dose e ajuste de dose de hipolipemiantes

Droga	Apresentação comercial	Dose	Ajuste de dose
Sinvastatina	Zocor®/ Clinfar®/ Cordiron®/ Lipotex®/ Menocol®/ Sinvalip®/ Sinvascor®/ Sinvasmax®/ Sinvastacor®/ Sinastamed®/ Sinvaston®/ Sinvatrox®/ Sinvax®/ Sinvthal®/ Sistiphar®/ Vaslip®	10-80 mg	TFGe < 30 ml/min/1.73 m ² : 5 mg/dia
Atorvastatina	Citalor®/ Ateroma®/ Ateroleess®/ Atorvasterol®/ Corastorva®/ Kolevas®/ Lipigran®/ Lipistat®/ Lipitor®/ Lpthal®/ Luminarte®/ Obviso®/ Torvaris®/ Torvilip®/ Vast®/ Vazttorin®/ Volunta®	10-80 mg	Não requer ajuste de dose
Rosuvastatina	Crestor®/ Estrentor®/ Plenance®/ Rostatin®/ Rosucor®/ Rosulib®/ Rosustatin®/ Rosuvast®/ Rosuvas®/ Rosuvascor®/ Sancol®/ Trezor®/ Vivacor®/ Zinpass®	5-40 mg	TFGe < 30 ml/min/1.73 m ² : 5-10 mg/dia
Fenofibrato	Lipidil®/ Fenobraty®/ Hipofithy®/ Lanpexio®/ Lipanon®/ Lipobrato®/ Reducofen®	160-250 mg/dia	TFGe: 30-80 ml/min/1.73 m ² : iniciar com 43 mg/dia TFGe < 30 ml/min/1.73 m ² : contraindicado

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

A confecção da seção “**TRATAMENTO**” foi composta por onze quadros e três fluxogramas, expondo didaticamente os pontos mais importantes do tratamento da doença renal do diabetes, e estabelecendo um seguimento claro para o controle glicêmico e pressórico para esses pacientes. Foram utilizadas 63 referencias (ADA *et al.*, 2024; KDIGO, 2022; Bertoluci *et al.*, 2022; Vilar, 2021; Murray *et al.*, 2018; Ko *et al.*, 2017; Piccoli *et al.*, 2016; Stratton *et al.*, 2000; Ismail-Beigi *et al.*, 2010; Advance Collaborative Group *et al.*, 2008; Nathan *et al.*, 1993; Nathan *et al.*, 2009; Shurraw *et al.*, 2011; Hill *et al.*, 2013; Defronzo; Reeves; Awad, 2021; Toyama *et al.*, 2019; Perkovic *et al.*, 2019; Neal *et al.*, 2017; Heerspink *et al.*, 2020; Wiviott *et al.*, 2019; Wanner *et al.*, 2016; Kristensen *et al.*, 2019; Muskiet *et al.*, 2018; Marso *et al.*, 2016a; Marso *et al.*, 2016b; Holman *et al.*, 2017; Hernandez *et al.*, 2018; Gerstein *et al.*, 2019; Husain *et al.*, 2019; Kawanami; Takashi, 2020; De Bhailís; Azmi;

Kalra, 2021; Shrishrimal; Hart; Michota, 2009; Marso *et al.*, 2017; Haluzík *et al.*, 2020; Berl *et al.*, 2005; Aggarwal *et al.*, 2019 The Sprint Research Group, 2015; Xie *et al.*, 2016; Berwanger, 2024; Hirst *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2020; Liu; Ma; Li, 2020; Bakris *et al.*, 2008; Jamerson *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2012; Mehdi *et al.*, 2009; Agarwal *et al.*, 2021; Charytan *et al.*, 2019; Walsh; Devereaux, 2023; University Hospital, 2023; Colhoun *et al.*, 2009; Baigent *et al.*, 2011; Wanner *et al.*, 2005; Fellström *et al.*, 2009; Bakris *et al.*, 2020; Pitt *et al.*, 2021; Karagiannis *et al.*, 2022; Jastreboff *et al.*, 2022; De Zeeuw *et al.*, 2010; De Boer *et al.*, 2012; Felício *et al.*, 2016; Felício *et al.*, 2017; Felício *et al.*, 2021).

7 CONCLUSÃO

Considerando a doença renal do diabetes como importante complicação do DM, além de estar relacionada a altos índices de causa de diálise no Brasil e no mundo, destaca-se a importância deste trabalho, com fundamentação científica, técnica e profissional sobre o assunto. Espera-se que este trabalho possa atingir as unidades de atenção primária a terciária, auxiliando os profissionais da saúde no diagnóstico e tratamento precoce da DRD e prevenindo maiores complicações aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ADVANCE COLLABORATIVE GROUP; PATEL, A.; MACMAHON, S.; CHALMERS, J.; NEAL, B.; BILLOT, L.; WOODWARD, M.; MARRE, M.; COOPER, M.; GLASZIOU, P.; GROBBEE, D.; HAMET, P.; HARRAP, S.; HELLER, S.; LIU, L.; MANCIA, G.; MOGENSEN, C. E.; PAN, C.; POULTER, N.; RODGERS, A.; WILLIAMS, B.; BOMPOINT, S.; GALAN, B. E.; JOSHI, R.; TRAVERT, F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2560–2572, 12 jun. 2008.
- AGARWAL, R.; KOLKHOF, P.; BAKRIS, G.; BAUERSACHS, J.; HALLER, H.; WADA, T.; ZANNAD, F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. **European Heart Journal**, v. 42, n. 2, p. 152–161, 7 jan. 2021.
- AGARWAL, R.; FILIPPATOS, G.; PITT, B.; ANKER, S. D.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; GEBEL, M.; RUILOPE, L. M.; BAKRIS, G. L.; FIDELIO-DKD AND FIGARO-DKD INVESTIGATORS. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. **European Heart Journal**, v. 43, n. 6, p. 474–484, 10 fev. 2022.
- AGGARWAL, R.; PETRIE, B.; BALA, W.; CHIU, N. Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients: a pooled individual patient data analysis from randomized trials. **Hypertension**, v. 73, n. 6, p. 1275–1282, jun. 2019.
- A/L B VASANTH RAO, V. R.; TAN, S. H.; CANDASAMY, M.; BHATTAMISRA, S. K. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 754–762, jan. 2019.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE; ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; BANNURU, R. R.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B. S.; EKHLASPOUR, L.; HILLIARD, M. E.; JOHNSON, E. L.; KHUNTI, K.; LINGVAY, I.; MATFIN, G.; MCCOY, R. G.; PERRY, M. L.; PILLA, S. J.; POLSKY, S.; PRAHALAD, P.; PRATLEY, R. E.; SEGAL, A. R.; SELEY, J. J.; STANTON, R. C.; GABBAY, R. A. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S219–S230, 1 jan. 2024.
- ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; FERREIRA, J. P.; BOCCHI, E.; BÖHM, M.; BRUNNER–LA ROCCA, H.-P.; CHOI, D.-J.; CHOPRA, V.; CHUQUIURE-VALENZUELA, E.; GIANNETTI, N.; GOMEZ-MESA, J. E.; JANSSENS, S.; JANUZZI, J. L.; GONZALEZ-JUANATEY, J. R.; MERKELY, B.; NICHOLLS, S. J.; PERRONE, S. V.; PIÑA, I. L.; PONIKOWSKI, P.; SENNI, M.; SIM, D.; SPINAR, J.; SQUIRE, I.; TADDEI, S.; TSUTSUI, H.; VERMA, S.; VINERANU, D.; ZHANG, J.; CARSON, P.; LAM, C. S. P.; MARX, N.; ZELLER, C.; SATTAR, N.; JAMAL, W.; SCHNAIDT, S.; SCHNEE, J. M.; BRUECKMANN, M.; POCOCK, S. J.; ZANNAD, F.; PACKER, M.; EMPEROR-PRESERVED TRIAL INVESTIGATORS. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451–1461, 14 out. 2021.
- BAIGENT, C.; LANDRAY, M. J.; REITH, C.; EMBERSON, J.; WHEELER, D. C.; TOMSON, C.; WANNER, C.; KRANE, V.; CASS, A.; CRAIG, J.; NEAL, B.; JIANG, L.;

HOOI, L. S.; LEVIN, A.; AGODOA, L.; GAZIANO, M.; KASISKE, B.; WALKER, R.; MASSY, Z. A.; FELDT-RASMUSSEN, B.; KRAIRITTICHA, U.; OPHASCHAROENSUK, V.; FELLSTRÖM, B.; HOLDAAS, H.; TESAR, V.; WIECEK, A.; GROBBEE, D.; DE ZEUW, D.; GRÖNHAGEN-RISKA, C.; DASGUPTA, T.; LEWIS, D.; HERRINGTON, W.; MAFHAM, M.; MAJONI, W.; WALLENDZUS, K.; GRIMM, R.; PEDERSEN, T.; TOBERT, J.; ARMITAGE, J.; BAXTER, A.; BRAY, C.; CHEN, Y.; CHEN, Z.; HILL, M.; KNOTT, C.; PARISH, S.; SIMPSON, D.; SLEIGHT, P.; YOUNG, A.; COLLINS, R; SHARP INVESTIGATORS. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 377, n. 9784, p. 2181–2192, jun. 2011.

BAKRIS, G.; BURGESS, E.; WEIR, M.; DAVIDAI, G.; KOVAL, S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 74, n. 3, p. 364–369, ago. 2008.

BAKRIS, G. L.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; PITT, B.; RUILOPE, L. M.; ROSSING, P.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P.; JOSEPH, A.; FILIPPATOS, G. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2219–2229, 3 dez. 2020.

BARUTTA, F.; BELLINI, S.; CANEPA, S.; DURAZZO, M.; GRUDEN, G. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application. **Acta Diabetologica**, v. 58, n. 7, p. 819–830, jul. 2021.

BATH, D. L.; KUMBHANI, D. J. Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk – SCORED. American College of Cardiology, Washington, DC, 4 fev. 2022. Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2020/11/11/22/02/SCORED>. Acesso em: 31 jan. 2024.

BATTELINO, T.; DANNE, T.; BERGENSTAL, R. M.; AMIEL, S. A.; BECK, R.; BIESTER, T.; BOSI, E.; BUCKINGHAM, B. A.; CEFALU, W. T.; CLOSE, K. L.; COBELLI, C.; DASSAU, E.; DEVRIES, J. H.; DONAGHUE, K. C.; DOVC, K.; DOYLE, F. J.; GARG, S.; GRUNBERGER, G.; HELLER, S.; HEINEMANN, L.; HIRSCH, I. B.; HOVORKA, R.; JIA, W.; KORDONOURI, O.; MAYOROV, A.; MATHIEU, C.; MURPHY, H. R.; NIMRI, R.; NORGAARD, K.; PARKIN, C. G.; RENARD, E.; RODBARD, D.; SABOO, B.; SCHATZ, D.; STONER, K.; URAKAMI, T.; WEINZIMER, S. A.; PHILLIP, M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. **Diabetes Care**, v. 42, n. 8, p. 1593–1603, 1 ago. 2019.

BERL, T.; HUNSICKER, L. G.; LEWIS, J. B.; PFEFFER, M. A.; PORUSH, J. G.; ROULEAU, J.-L.; DRURY, P. L.; ESMATJES, E.; HRICIK, D.; POHL, M.; RAZ, I.; VANHILLE, P.; WIEGMANN, T. B.; WOLFE, B. M.; LOCATELLI, F.; GOLDBERGER, S. Z.; LEWIS, E. J. Impact of Achieved Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2170–2179, jul. 2005.

BERTOLUCI, M. C.; FORTI, A. C. E.; ALMEIDA-PITITTO, B. D.; VANCEA, D.; VALENTE, F.; SILVA JUNIOR, J. C. D.; SALLES, J. E.; SÁ, J. R. D.; DAMACENO, L.;

ZAJDENVERG, L.; CALLIARI, L. E. P.; LAURIA, M.; RODACKI, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; LAMOUNIER, R. N.; VENCIO, S. A. C.; PAZ, S.; RAMOS, S. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2023. ed. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2023.

BERTOLUCI, M. C.; FORTI, A. C. E.; PITITTO, B. D. A.; VANCEA, D. M. M.; MALERBI, F. E. K.; VALENTE, F.; SÁ, J. R. D.; SILVA JUNIOR, J. C. D.; ZAJDENVERG, L.; CALLIARI, L. E. P.; RODACKI, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; LAMOUNIER, R. N.; VENCIO, S. A. C.; OLIVEIRA, S. K. P. D.; GONSALES, S. C. R.; DAMACENO, L. F. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. ed. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2022.

BERWANGER, O. Large-Scale Randomized Clinical Trial Assessing Intensive Blood Pressure Control for Reduction of Major Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus (OPTIMAL-DIABETES). **ClinicalTrials.gov**, Washington, DC, 3 jan. 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04040634>. Acesso em: 31 jan. 2024.

BRAUNWALD, E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 62, n. 4, p. 298–302, jul. 2019.

BUYADAA, O.; MAGLIANO, D. J.; SALIM, A.; KOYE, D. N.; SHAW, J. E. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 43, n. 1, p. 122–129, 1 jan. 2020.

CACHAT, F.; COMBESCU, C.; CAUDERAY, M.; GIRARDIN, E.; CHEHADE, H. A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 3, p. 382–389, 6 mar. 2015.

CHAGNAC, A.; ZINGERMAN, B.; ROZEN-ZVI, B.; HERMAN-EDELSTEIN, M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: the role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity. **Nephron**, v. 143, n. 1, p. 38–42, 2019.

CHARYTAN, D. M.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A.; RAJ, D. S.; HSU, J. Y.; LANDIS, J. R.; ANDERSON, A. H.; HUNG, A. M.; MEHROTRA, R.; SHARMA, S.; WEINER, D. E.; WILLIAMS, M.; DICARLI, M.; SKALI, H.; KIMMEL, P. L.; KLIGER, A. S.; DEMBER, L. M.; HEMODIALYSIS NOVEL THERAPIES CONSORTIUM. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. **Kidney International**, v. 95, n. 4, p. 973–982, abr. 2019.

CHEN, C.; WANG, C.; HU, C.; HAN, Y.; ZHAO, L.; ZHU, X.; XIAO, L.; SUN, L. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. **Frontiers of Medicine**, v. 11, n. 3, p. 310–318, set. 2017.

CHERCHIGLIA, M. L.; MACHADO, E. L.; SZUSTER, D. A. C.; ANDRADE, E. I. G.; ACÚRCIO, F. D. A.; CAIAFFA, W. T.; SESSO, R.; GUERRA JUNIOR, A. A.; QUEIROZ, O. V. D.; GOMES, I. C. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 639–649, ago. 2010.

CHRISTOFIDES, E. A.; DESAI, N. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: addressing the barriers to albuminuria testing. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 12, p. 215013272110036, jan. 2021.

CHUNG, W. K.; ERION, K.; FLOREZ, J. C.; HATTERSLEY, A. T.; HIVERT, M.-F.; LEE, C. G.; MCCARTHY, M. I.; NOLAN, J. J.; NORRIS, J. M.; PEARSON, E. R.; PHILIPSON, L.; MCELVAINE, A. T.; CEFALU, W. T.; RICH, S. S.; FRANKS, P. W. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1617–1635, 1 jul. 2020.

COLHOUN, H. M.; BETTERIDGE, D. J.; DURRINGTON, P. N.; HITMAN, G. A.; NEIL, H. A. W.; LIVINGSTONE, S. J.; CHARLTON-MENYS, V.; DEMICCO, D. A.; FULLER, J. H. Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: an analysis from the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 5, p. 810–819, nov. 2009.

DE BHAILÍS, Á. M.; AZMI, S.; KALRA, P. A. Diabetic kidney disease: update on clinical management and non-glycaemic effects of newer medications for type 2 diabetes. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 12, p. 204201882110206, jan. 2021.

DE BOER, I. H.; SACHS, M. C.; CLEARY, P. A.; HOOFNAGLE, A. N.; LACHIN, J. M.; MOLITCH, M. E.; STEFFES, M. W.; SUN, W.; ZINMAN, B.; BRUNZELL, J. D.; FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP. Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4780–4788, 1 dez. 2012.

DE ZEEUW, D.; AGARWAL, R.; AMDAHL, M.; AUDHYA, P.; COYNE, D.; GARIMELLA, T.; PARVING, H.-H.; PRITCHETT, Y.; REMUZZI, G.; RITZ, E.; ANDRESS, D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1543–1551, nov. 2010.

DEFRONZO, R. A.; REEVES, W. B.; AWAD, A. S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 319–334, maio 2021.

DELGADO, C.; BAWEJA, M.; CREWS, D. C.; ENEANYA, N. D.; GADEGBEKU, C. A.; INKER, L. A.; MENDU, M. L.; MILLER, W. G.; MOXEY-MIMS, M. M.; ROBERTS, G. V.; ST. PETER, W. L.; WARFIELD, C.; POWE, N. R. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 79, n. 2, p. 268–288.e1, fev. 2022.

ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; ARODA, V. R.; BANNURU, R. R.; BROWN, F. M.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B. S.; HILLIARD, M. E.; ISAACS, D.; JOHNSON, E. L.; KAHAN, S.; KHUNTI, K.; LEON, J.; LYONS, S. K.; PERRY, M. L.; PRAHALAD, P.;

PRATLEY, R. E.; SELEY, J. J.; STANTON, R. C.; GABBAY, R. A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S140–S157, 1 jan. 2023.

EMDIN, C. A.; RAHIMI, K.; NEAL, B.; CALLENDER, T.; PERKOVIC, V.; PATEL, A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 6, p. 603, 10 fev. 2015.

FELÍCIO, J. S.; LUZ, R. M.; DE MELO, F. T. C.; RESENDE, F. S.; DE OLIVEIRA, A. F.; PEIXOTO, A. S.; ABRAHÃO NETO, J. F.; CARVALHO, C. T.; DA SILVA, D. D.; SANTOS, M. C. D.; DE QUEIROZ, N. N. M.; DE LEMOS, M. N.; YAMADA, E. S.; FELÍCIO, K. M. Vitamin D on Early Stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in patients with type 1 diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, 12 dez. 2016.

FELÍCIO, J. S.; OLIVEIRA, A. F. D.; PEIXOTO, A. S.; SOUZA, A. C. C. B. D.; ABRAHÃO NETO, J. F.; DE MELO, F. T. C.; CARVALHO, C. T.; LEMOS, M. N. D.; CAVALCANTE, S. D. N.; RESENDE, F. D. S.; SANTOS, M. C. D.; MOTTA, A. R.; JANAÚ, L. C.; YAMADA, E. S.; FELÍCIO, K. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: a pilot study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 199, 14 ago. 2017.

FELÍCIO, J. S.; BRITTO, H. A. R.; CORTEZ, P. C.; RESENDE, F. S.; DE LEMOS, M. N.; DE MORAES, L. V.; DE AQUINO, V. T.; PARENTE, F. S.; DE QUEIROZ, N. N. M.; ABRAHÃO NETO, J. F.; DE ALCÂNTARA, A. L.; DA SILVA, W. M.; DE SOUZA NETO, N. J. K.; FREIRE PIANI, P. P.; DE SOUZA, Í. J. A.; SILVA, L. D. S. D.; DE OLIVEIRA, M. C. N. I.; SAID, N. M.; DE LEMOS, G. N.; DE MELO, F. T. C.; GOMES, D. L.; DE SOUZA, A. C. C. B.; DOS REIS, M. S. O.; LEAL, V. S. G.; LOBATO, I. J. C.; FELÍCIO, K. M. Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes Mellitus: data from a population-based study (VIDAMAZON). **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 723502, 7 out. 2021.

FELLSTRÖM, B. C.; JARDINE, A. G.; SCHMIEDER, R. E.; HOLDAAS, H.; BANNISTER, K.; BEUTLER, J.; CHAE, D.-W.; CHEVAILE, A.; COBBE, S. M.; GRÖNHAGEN-RISKA, C.; DE LIMA, J. J.; LINS, R.; MAYER, G.; MCMAHON, A. W.; PARVING, H.-H.; REMUZZI, G.; SAMUELSSON, O.; SONKODI, S.; SÜLEYMANLAR, G.; TSAKIRIS, D.; TESAR, V.; TODOROV, V.; WIECEK, A.; WÜTHRICH, R. P.; GOTTLOW, M.; JOHNSON, E.; ZANNAD, F.; AURORA STUDY GROUP. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 14, p. 1395–1407, 2 abr. 2009.

FILIPPATOS, G.; ANKER, S. D.; AGARWAL, R.; PITT, B.; RUILOPE, L. M.; ROSSING, P.; KOLKHOF, P.; SCHLOEMER, P.; TORNUS, I.; JOSEPH, A.; BAKRIS, G. L.; FOR THE FIDELIO-DKD INVESTIGATORS. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. **Circulation**, v. 143, n. 6, p. 540–552, 9 fev. 2021.

FIORENTINO, M.; BOLIGNANO, D.; TESAR, V.; PISANO, A.; BIESEN, W. V.; TRIPEPI, G.; D'ARRIGO, G.; GESUALDO, L. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfw070, 4 maio 2016.

GERSTEIN, H. C.; COLHOUN, H. M.; DAGENAIS, G. R.; DIAZ, R.; LAKSHMANAN, M.; PAIS, P.; PROBSTFIELD, J.; BOTROS, F. T.; RIDDLE, M. C.; RYDÉN, L.; XAVIER, D.; ATISSO, C. M.; DYAL, L.; HALL, S.; RAO-MELACINI, P.; WONG, G.; AVEZUM, A.; BASILE, J.; CHUNG, N.; CONGET, I.; CUSHMAN, W. C.; FRANEK, E.; HANCU, N.; HANEFELD, M.; HOLT, S.; JANSKY, P.; KELTEL, M.; LANAS, F.; LEITER, L. A.; LOPEZ-JARAMILLO, P.; CARDONA MUNOZ, E. G.; PIRAGS, V.; POGOSAVA, N.; RAUBENHEIMER, P. J.; SHAW, J. E.; SHEU, W. H.-H.; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T.; REWIND INVESTIGATOR. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10193, p. 131–138, jul. 2019.

HALUZÍK, M.; CHENG, A.; MÜLLER-WIELAND, D.; WESTERBACKA, J.; BOSNYAK, Z.; LAUAND, F.; MELAS-MELT, L.; KARALLIEDDE, J.; ROSENSTOCK, J.; BOLLI, G. B. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 8, p. 1369–1377, ago. 2020.

HARJUTSALO, V.; GROOP, P.-H. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 21, n. 3, p. 260–266, maio 2014.

HEERSPINK, H. J. L.; STEFÁNSSON, B. V.; CORREA-ROTTER, R.; CHERTOW, G. M.; GREENE, T.; HOU, F.-F.; MANN, J. F. E.; MCMURRAY, J. J. V.; LINDBERG, M.; ROSSING, P.; SJÖSTRÖM, C. D.; TOTO, R. D.; LANGKILDE, A.-M.; WHEELER, D. C. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436–1446, 8 out. 2020.

HEERSPINK, H. J. L.; PARVING, H.-H.; ANDRESS, D. L.; BAKRIS, G.; CORREA-ROTTER, R.; HOU, F.-F.; KITZMAN, D. W.; KOHAN, D.; MAKINO, H.; MCMURRAY, J. J. V.; MELNICK, J. Z.; MILLER, M. G.; PERGOLA, P. E.; PERKOVIC, V.; TOBE, S.; YI, T.; WIGDERSON, M.; DE ZEEUW, D.; SONAR COMMITTEES AND INVESTIGATORS. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 393, n. 10184, p. 1937–1947, maio 2019.

HERNANDEZ, A. F.; GREEN, J. B.; JANMOHAMED, S.; D'AGOSTINO, R. B.; GRANGER, C. B.; JONES, N. P.; LEITER, L. A.; ROSENBERG, A. E.; SIGMON, K. N.; SOMERVILLE, M. C.; THORPE, K. M.; MCMURRAY, J. J. V.; DEL PRATO, S.; HARMONY OUTCOMES COMMITTEES AND INVESTIGATORS. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10157, p. 1519–1529, out. 2018.

HILL, C. J.; MAXWELL, A. P.; CARDWELL, C. R.; FREEDMAN, B. I.; TONELLI, M.; EMOTO, M.; INABA, M.; HAYASHINO, Y.; FUKUHARA, S.; OKADA, T.; DRECHSLER, C.; WANNER, C.; CASULA, A.; ADLER, A. I.; LAMINA, C.; KRONENBERG, F.; STREJA, E.; KALANTAR-ZADEH, K.; FOGARTY, D. G. Glycated Hemoglobin and Risk of Death in Diabetic Patients Treated With Hemodialysis: a meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n. 1, p. 84–94, jan. 2014.

HIRST, J. A.; TAYLOR, K. S.; STEVENS, R. J.; BLACKLOCK, C. L.; ROBERTS, N. W.; PUGH, C. W.; FARMER, A. J. The impact of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 81, n. 7, p. 674–683, abr. 2012.

HOLMAN, R. R.; BETHEL, M. A.; MENTZ, R. J.; THOMPSON, V. P.; LOKHNYGINA, Y.; BUSE, J. B.; CHAN, J. C.; CHOI, J.; GUSTAVSON, S. M.; IQBAL, N.; MAGGIONI, A. P.; MARSO, S. P.; ÖHMAN, P.; PAGIDIPATI, N. J.; POULTER, N.; RAMACHANDRAN, A.; ZINMAN, B.; HERNANDEZ, A. F. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 13, p. 1228–1239, 28 set. 2017.

HOLT, R. I. G.; DEVRIES, J. H.; HESS-FISCHL, A.; HIRSCH, I. B.; KIRKMAN, M. S.; KLUPA, T.; LUDWIG, B.; NØRGAARD, K.; PETTUS, J.; RENARD, E.; SKYLER, J. S.; SNOEK, F. J.; WEINSTOCK, R. S.; PETERS, A. L. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetologia**, v. 64, n. 12, p. 2609–2652, dez. 2021.

HUSAIN, M.; BIRKENFELD, A. L.; DONSMARK, M.; DUNGAN, K.; ELIASCHEWITZ, F. G.; FRANCO, D. R.; JEPPESEN, O. K.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; PEDERSEN, S. D.; TACK, C. J.; THOMSEN, M.; VILSBØLL, T.; WARREN, M. L.; BAIN, S. C. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, p. 841–851, 29 ago. 2019.

INKER, L. A.; ENEANYA, N. D.; CORESH, J.; TIGHIOUART, H.; WANG, D.; SANG, Y.; CREWS, D. C.; DORIA, A.; ESTRELLA, M. M.; FROISSART, M.; GRAMS, M. E.; GREENE, T.; GRUBB, A.; GUDNASON, V.; GUTIÉRREZ, O. M.; KALIL, R.; KARGER, A. B.; MAUER, M.; NAVIS, G.; NELSON, R. G.; POGGIO, E. D.; RODBY, R.; ROSSING, P.; RULE, A. D.; SELVIN, E.; SEEGMILLER, J. C.; SHLIPAK, M. G.; TORRES, V. E.; YANG, W.; BALLEW, S. H.; COUTURE, S. J.; POWE, N. R.; LEVEY, A. S. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1737–1749, 4 nov. 2021.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas 2021**. 10. ed. Bruxelas: IDF, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 30 jan. 2024.

ISMAIL-BEIGI, F.; CRAVEN, T.; BANERJI, M. A.; BASILE, J.; CALLES, J.; COHEN, R. M.; CUDDIHY, R.; CUSHMAN, W. C.; GENUTH, S.; GRIMM, R. H.; HAMILTON, B. P.; HOOGWERF, B.; KARL, D.; KATZ, L.; KRIKORIAN, A.; O’CONNOR, P.; POP-BUSUI, R.; SCHUBART, U.; SIMMONS, D.; TAYLOR, H.; THOMAS, A.; WEISS, D.; HRAMIAK, I.; ACCORD TRIAL GROUP. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9739, p. 419–430, ago. 2010.

JAMERSON, K.; WEBER, M. A.; BAKRIS, G. L.; DAHLÖF, B.; PITT, B.; SHI, V.; HESTER, A.; GUPTE, J.; GATLIN, M.; VELAZQUEZ, E. J. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 23, p. 2417–2428, 4 dez. 2008.

JASTREBOFF, A. M.; ARONNE, L. J.; AHMAD, N. N.; WHARTON, S.; CONNERY, L.; ALVES, B.; KIYOSUE, A.; ZHANG, S.; LIU, B.; BUNCK, M. C.; STEFANSKI, A. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 21 jul. 2022.

JENSEN, E. T.; STAFFORD, J. M.; SAYDAH, S.; D'AGOSTINO, R. B.; DOLAN, L. M.; LAWRENCE, J. M.; MARCOVINA, S.; MAYER-DAVIS, E. J.; PIHOKER, C.; REWERS, A.; DABELEA, D. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. **Diabetes Care**, v. 44, n. 7, p. 1573–1578, 1 jul. 2021.

KANWAR, Y. S.; SUN, L.; XIE, P.; LIU, F.; CHEN, S. A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, n. 1, p. 395–423, 28 fev. 2011.

KARAGIANNIS, T.; AVGERINOS, I.; LIAKOS, A.; DEL PRATO, S.; MATTHEWS, D. R.; TSAPAS, A.; BEKIARI, E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 65, n. 8, p. 1251–1261, ago. 2022.

KARAKASIS, P.; PATOULIAS, D. Effect of tirzepatide on albuminuria levels and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and multilevel meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Early View, 20 dez. 2023.

KAWANAMI, D.; TAKASHI, Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: from clinical outcomes to mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 967, 30 jun. 2020.

KO, G.; KALANTAR-ZADEH, K.; GOLDSTEIN-FUCHS, J.; RHEE, C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 824, 31 jul. 2017.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 99, n. 3S, p. S1–S87, 2021. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2024.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 102, n. 5S, Suppl. 5S, p. S1–S127, 2022. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2024.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. **Scope of Work:** KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023. Bruxelas: KDIGO, 2023. Disponível em: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

KRISTENSEN, S. L.; RØRTH, R.; JHUND, P. S.; DOCHERTY, K. F.; SATTAR, N.;

PREISS, D.; KØBER, L.; PETRIE, M. C.; MCMURRAY, J. J. V. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 10, p. 776–785, out. 2019.

KROLEWSKI, A. S.; NIEWCZAS, M. A.; SKUPIEN, J.; GOHDA, T.; SMILES, A.; ECKFELDT, J. H.; DORIA, A.; WARRAM, J. H. Early Progressive Renal Decline Precedes the Onset of Microalbuminuria and Its Progression to Macroalbuminuria. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, p. 226–234, 1 jan. 2014.

LEE, I.-T.; HUNG, Y.-J.; CHEN, J.-F.; WANG, C.-Y.; LEE, W.-J.; SHEU, W. H.-H. Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Two Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, Amlodipine/Benazepril Versus Valsartan/Hydrochlorothiazide, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 8, p. 1735–1750, ago. 2012.

LITTLE, R. R.; ROHLFING, C.; SACKS, D. B. The National Glycohemoglobin Standardization Program: over 20 years of improving hemoglobin A1c measurement. **Clinical Chemistry**, v. 65, n. 7, p. 839–848, 1 jul. 2019.

LIU, X.; MA, L.; LI, Z. Effects of renin–angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 7, p. 959–972, jul. 2020.

MARSO, S. P.; DANIELS, G. H.; BROWN-FRANDSEN, K.; KRISTENSEN, P.; MANN, J. F. E.; NAUCK, M. A.; NISSEN, S. E.; POCOCK, S.; POULTER, N. R.; RAVN, L. S.; STEINBERG, W. M.; STOCKNER, M.; ZINMAN, B.; BERGENSTAL, R. M.; BUSE, J. B. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311–322, 28 jul. 2016a.

MARSO, S. P.; BAIN, S. C.; CONSOLI, A.; ELIASCHEWITZ, F. G.; JÓDAR, E.; LEITER, L. A.; LINGVAY, I.; ROSENSTOCK, J.; SEUFERT, J.; WARREN, M. L.; WOO, V.; HANSEN, O.; HOLST, A. G.; PETTERSSON, J.; VILSBØLL, T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1834–1844, 10 nov. 2016b.

MARSO, S. P.; MCGUIRE, D. K.; ZINMAN, B.; POULTER, N. R.; EMERSON, S. S.; PIEBER, T. R.; PRATLEY, R. E.; HAAHR, P.-M.; LANGE, M.; BROWN-FRANDSEN, K.; MOSES, A.; SKIBSTED, S.; KVIST, K.; BUSE, J. B. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 8, p. 723–732, 24 ago. 2017.

MEHDI, U. F.; ADAMS-HUET, B.; RASKIN, P.; VEGA, G. L.; TOTO, R. D. Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 12, p. 2641–2650, dez. 2009.

MILLER, W. G.; KAUFMAN, H. W.; LEVEY, A. S.; STRASESKI, J. A.; WILHELMS, K.

W.; YU, H. Y. (Elsie); KLUTTS, J. S.; HILBORNE, L. H.; HOROWITZ, G. L.; LIESKE, J.; ENNIS, J. L.; BOWLING, J. L.; LEWIS, M. J.; MONTGOMERY, E.; VASSALOTTI, J. A.; INKER, L. A. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: practical guidance for clinical laboratories. **Clinical Chemistry**, v. 68, n. 4, p. 511–520, 31 mar. 2022.

MOGENSEN, C. E.; CHRISTENSEN, C. K.; VITTINGHUS, E. The Stages in Diabetic Renal Disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 32, n. Supplement_2, p. 64–78, 1 jun. 1983.

MURRAY, D. P.; YOUNG, L.; WALLER, J.; WRIGHT, S.; COLOMBO, R.; BAER, S.; SPEARMAN, V.; GARCIA-TORRES, R.; WILLIAMS, K.; KHEDA, M.; NAHMAN, N. S. Is Dietary Protein Intake Predictive of 1-Year Mortality in Dialysis Patients? **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 356, n. 3, p. 234–243, set. 2018.

MUSKIET, M. H. A.; TONNEIJCK, L.; HUANG, Y.; LIU, M.; SAREMI, A.; HEERSPINK, H. J. L.; VAN RAALTE, D. H. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 11, p. 859–869, nov. 2018.

MUSSO, C. G.; ÁLVAREZ-GREGORI, J.; JAUREGUI, J.; MACÍAS-NÚÑEZ, J. F. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 7, p. 1105–1110, jul. 2016.

NATHAN, D. M.; GENUTH, S.; LACHIN, J.; CLEARY, P.; CROFFORD, O.; DAVIS, M.; RAND, L.; SIEBERT, C.; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 14, p. 977–986, 30 set. 1993.

NATHAN, D. M.; ZINMAN, B.; CLEARY, P. A.; BACKLUND, J.-Y. C.; GENUTH, S.; MILLER, R.; ORCHARD, T. J.; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) RESEARCH GROUP. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 14, p. 1307, 27 jul. 2009.

NATHAN, D. M.; KUENEN, J.; BORG, R.; ZHENG, H.; SCHOENFELD, D.; HEINE, R. J.; FOR THE A1C-DERIVED AVERAGE GLUCOSE (ADAG) STUDY GROUP. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1473–1478, 1 ago. 2008. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/31/8/1473/28589/Translating-the-A1C-Assay-Into-Estimated-Average>. Acesso em: 29 jan. 2024.

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. F.; MORA-FERNÁNDEZ, C.; DE FUENTES, M. M.; GARCÍA-PÉREZ, J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic

nephropathy. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 6, p. 327–340, jun. 2011.

NEAL, B.; PERKOVIC, V.; MAHAFFEY, K. W.; DE ZEEUW, D.; FULCHER, G.; ERONDU, N.; SHAW, W.; LAW, G.; DESAI, M.; MATTHEWS, D. R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644–657, 17 ago. 2017.

NERBASS, F. B.; LIMA, H. D. N.; THOMÉ, F. S.; VIEIRA NETO, O. M.; LUGON, J. R.; SESSO, R. Brazilian Dialysis Survey 2020. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 3, p. 349–357, 2022.

NICHOLS, G. A.; DÉRUAZ-LUYET, A.; HAUSKE, S. J.; BRODOVICZ, K. G. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 3, p. 291–297, mar. 2018.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Health topics**: Diabetes. Genebra: OMS, c2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. Acesso em: 31 jan. 2024.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Número de pessoas com diabetes nas Américas mais do que triplica em três décadas, afirma relatório da OPAS**. Washington, D.C.: OPAS, 11 nov. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/11-11-2022-numero-pessoas-com-diabetes-nas-americas-mais-do-que-triplica-em-tres-decadas>. Acesso em: 30 jan. 2024.

PACKER, M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; POCOCK, S. J.; CARSON, P.; JANUZZI, J.; VERMA, S.; TSUTSUI, H.; BRUECKMANN, M.; JAMAL, W.; KIMURA, K.; SCHNEE, J.; ZELLER, C.; COTTON, D.; BOCCHI, E.; BÖHM, M.; CHOI, D.-J.; CHOPRA, V.; CHUQUIURE, E.; GIANNETTI, N.; JANSSENS, S.; ZHANG, J.; GONZALEZ JUANATEY, J. R.; KAUL, S.; BRUNNER-LA ROCCA, H.-P.; MERKELY, B.; NICHOLLS, S. J.; PERRONE, S.; PINA, I.; PONIKOWSKI, P.; SATTAR, N.; SENNI, M.; SERONDE, M.-F.; SPINAR, J.; SQUIRE, I.; TADDEI, S.; WANNER, C.; ZANNAD, F.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413–1424, 8 out. 2020.

PATNEY, V.; WHALEY-CONNELL, A.; BAKRIS, G. Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease. **Diabetes Spectrum**, v. 28, n. 3, p. 175–180, 1 ago. 2015.

PERKOVIC, V.; JARDINE, M. J.; NEAL, B.; BOMPOINT, S.; HEERSPINK, H. J. L.; CHARYTAN, D. M.; EDWARDS, R.; AGARWAL, R.; BAKRIS, G.; BULL, S.; CANNON, C. P.; CAPUANO, G.; CHU, P.-L.; DE ZEEUW, D.; GREENE, T.; LEVIN, A.; POLLOCK, C.; WHEELER, D. C.; YAVIN, Y.; ZHANG, H.; ZINMAN, B.; MEININGER, G.; BRENNER, B. M.; MAHAFFEY, K. W.; CREDENCE TRIAL INVESTIGATORS. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295–2306, 13 jun. 2019.

PICCOLI, G.; VENTRELLA, F.; CAPIZZI, I.; VIGOTTI, F.; MONGILARDI, E.; GRASSI, G.; LOI, V.; CABIDDU, G.; AVAGNINA, P.; VERSINO, E. Low-Protein Diets in Diabetic Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: are they feasible and worth the effort? **Nutrients**, v.

8, n. 10, p. 649, 21 out. 2016.

PITT, B.; FILIPPATOS, G.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; BAKRIS, G. L.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P.; RUILOPE, L. M. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 24, p. 2252–2263, 9 dez. 2021.

PUGLIESE, G.; PENNO, G.; NATALI, A.; BARUTTA, F.; DI PAOLO, S.; REBOLDI, G.; GESUALDO, L.; DE NICOLA, L.; THE ITALIAN DIABETES SOCIETY AND THE ITALIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. **Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 9–35, fev. 2020.

QI, C.; MAO, X.; ZHANG, Z.; WU, H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 8637138, 2017.

RETNAKARAN, R.; CULL, C. A.; THORNE, K. I.; ADLER, A. I.; HOLMAN, R. R.; UKPDS STUDY GROUP. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1832–1839, 1 jun. 2006.

SAMSU, N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–17, 8 jul. 2021.

SELBY, N. M.; TAAL, M. W. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. S1, p. 3–15, abr. 2020.

SESSO, R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 22, n. 3, p. 23–26, set. 2000.

SHRISHRIMAL, K.; HART, P.; MICHOTA, F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 76, n. 11, p. 649–655, nov. 2009.

SHURRAW, S. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 21, p. 1920, 28 nov. 2011.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; GROOP, P.-H.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R. A.; MATHIEU, C.; MCELVAINE, A. T.; PALMER, J. P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D. A.; SOSENKO, J. M.; WILDING, J. P. H.; RATNER, R. E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 1 fev. 2017.

SOUZA, M. T. D.; SILVA, M. D. D.; CARVALHO, R. D. Revisão integrativa : o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, 2010.

STRATTON, I. M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular

complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 12 ago. 2000.

SUGAHARA, M.; PAK, W. L. W.; TANAKA, T.; TANG, S. C. W.; NANGAKU, M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. **Nephrology**, v. 26, n. 6, p. 491–500, jun. 2021.

THE SPRINT RESEARCH GROUP. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2103–2116, 26 nov. 2015.

TONNEIJCK, L.; MUSKIET, M. H. A.; SMITS, M. M.; VAN BOMMEL, E. J.; HEERSPINK, H. J. L.; VAN RAALTE, D. H.; JOLLES, J. A. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 1023–1039, abr. 2017.

TOYAMA, T.; NEUEN, B. L.; JUN, M.; OHKUMA, T.; NEAL, B.; JARDINE, M. J.; HEERSPINK, H. L.; WONG, M. G.; NINOMIYA, T.; WADA, T.; PERKOVIC, V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 1237–1250, maio 2019.

TURNER, R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study: a review. **Diabetes Care**, v. 21, n. Supplement_3, p. C35–C38, 1 dez. 1998.

UNIVERSITY HOSPITAL (Brest). Aldosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST), Phase III b. **Clinicaltrials.gov**, Washington, DC, 10 out. 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639>. Acesso em: 31 jan. 2024.

VIANA, L. V.; GROSS, J. L.; CAMARGO, J. L.; ZELMANOVITZ, T.; ROCHA, E. P. C. D. C.; AZEVEDO, M. J. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 5, p. 407–412, set. 2012.

VIAZZI, F.; RUSSO, G. T.; CERIELLO, A.; FIORETTO, P.; GIORDA, C.; DE COSMO, S.; PONTREMOLI, R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 4, p. 517–525, ago. 2019.

VILAR, L. (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WADA, J.; MAKINO, H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Clinical Science**, v. 124, n. 3, p. 139–152, 1 fev. 2013.

WALSH, M.; DEVEREAUX, P. J. Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE). **Clinicaltrials.gov**, Washington, DC, 24 fev. 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303>. Acesso em: 31 jan. 2024.

WANNER, C.; KRANE, V.; MÄRZ, W.; OLSCHESKI, M.; MANN, J. F. E.; RUF, G.; RITZ, E. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 3, p. 238–248, 21 jul. 2005.

WANNER, C.; INZUCCHI, S. E.; LACHIN, J. M.; FITCHETT, D.; VON EYNATTEN, M.; MATTHEUS, M.; JOHANSEN, O. E.; WOERLE, H. J.; BROEDL, U. C.; ZINMAN, B.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 323–334, 28 jul. 2016.

WANNER, C.; TONELLI, M.; THE KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. **Kidney International**, v. 85, n. 6, p. 1303–1309, jun. 2014.

WARREN, A. M.; KNUDSEN, S. T.; COOPER, M. E. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 23, n. 7, p. 579–591, 3 jul. 2019.

WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; BONACA, M. P.; MOSENZON, O.; KATO, E. T.; CAHN, A.; SILVERMAN, M. G.; ZELNIKER, T. A.; KUDER, J. F.; MURPHY, S. A.; BHATT, D. L.; LEITER, L. A.; MCGUIRE, D. K.; WILDING, J. P. H.; RUFF, C. T.; GAUSE-NILSSON, I. A. M.; FREDRIKSSON, M.; JOHANSSON, P. A.; LANGKILDE, A.-M.; SABATINE, M. S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347–357, 24 jan. 2019.

XIE, X.; ATKINS, E.; LV, J.; BENNETT, A.; NEAL, B.; NINOMIYA, T.; WOODWARD, M.; MACMAHON, S.; TURNBULL, F.; HILLIS, G. S.; CHALMERS, J.; MANT, J.; SALAM, A.; RAHIMI, K.; PERKOVIC, V.; RODGERS, A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 435–443, jan. 2016.

YU, S. M.-W.; BONVENTRE, J. V. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 2, p. 166–180, mar. 2018.

ZELNICK, L. R.; LECA, N.; YOUNG, B.; BANSAL, N. Association of the Estimated Glomerular Filtration Rate With vs Without a Coefficient for Race With Time to Eligibility for Kidney Transplant. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. e2034004, 14 jan. 2021.

ZHANG, Y.; HE, D.; ZHANG, W.; XING, Y.; GUO, Y.; WANG, F.; JIA, J.; YAN, T.; LIU, Y.; LIN, S. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. **Drugs**, v. 80, n. 8, p. 797–811, jun. 2020.

ZIEGLER, A. G.; REWERS, M.; SIMELL, O.; SIMELL, T.; LEMPAINEN, J.; STECK, A.; WINKLER, C.; ILONEN, J.; VEIJOLA, R.; KNIP, M.; BONIFACIO, E.; EISENBARTH, G. S. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. **JAMA**, v. 309, n. 23, p. 2473, 19 jun. 2013.

APÊNDICE A – QUADRO DE ARTIGOS

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continua)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes	ADVANCE COLLABORATIVE GROUP <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine	AGARWAL <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis	AGARWAL <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients: A Pooled Individual Patient Data Analysis From Randomized Trials	AGARWAL <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development	A/L B VASANTH RAO <i>et al</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction.	ANKER <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.	BAIGENT <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.	BAKRIS <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes	BAKRIS <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application	BARUTTA <i>et al</i>	Revisão Sistemática	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk – SCORED	BATH; KUMBHANI	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range	BATTELINO <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Impact of Achieved Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial	BERL <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Large-Scale Randomized Clinical Trial Assessing Intensive Blood Pressure Control for Reduction of Major Cardiovascular Events in Patients With Diabetes <i>Mellitus</i> (OPTIMAL-DIABETES)	BERWANGER <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles.	BRAUNWALD	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2	BUYADAA <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature	CACHAT <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity.	CHAGNAC <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial	CHARYTAN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Normoalbuminuric diabetic kidney disease	CHEN <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
LILACS	Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004	CHERCHIGLIA <i>et al.</i>	Estudo Observacional	4
PUBMED	Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Addressing the Barriers to Albuminuria Testing.	CHRISTOFIDES; DESAI	Comentário	4
PUBMED	Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).	CHUNG <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: An Analysis From the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)	COLHOUN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico controlado e randomizado	2
PUBMED	Diabetic kidney disease: update on clinical management and non-glycaemic effects of newer medications for type 2 diabetes.	DE BHAILÍS; AZMI; KALRA	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes	DE BOER <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	3
PUBMED	Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial.	DE ZEEUW <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors.	DEFRONZO; REEVES; AWAD	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease	DELGADO <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes	ELSAYED <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis	EMDIN <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Vitamin D on Early Stages of Diabetic Kidney Disease: A Cross-sectional Study in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus.	FELÍCIO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Pilot Study	FELÍCIO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes Mellitus: Data From a Population-Based Study (VIDAMAZON).	FELÍCIO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis	FELLSTRÖM <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes	FILIPPATOS <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies.	FIorentino <i>et al.</i>	Meta-análise	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial	GERSTEIN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Differential glycemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial.	HALUZÍK <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease	HARJUTSALO; GROOP	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease	HEERSPINK <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial	HEERSPINK <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomized placebo-controlled trial	HERNANDEZ <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Glycated Hemoglobin and Risk of Death in Diabetic Patients Treated With Hemodialysis: A Meta-analysis	HILL <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	The impact of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy.	HIRST <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes	HOLMAN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)	HOLT <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.	HUSAIN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race	INKER <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial.	ISMAIL-BEIGI <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients.	JAMERSON <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity	JASTREBOFF <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study.	JENSEN <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy	KANWAR <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis	KARAGIANNIS <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Effect of tirzepatide on albuminuria levels and renal function in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i> : A systematic review and multilevel meta-analysis	KARAKASIS <i>et al.</i>	Meta-análise	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: From Clinical Outcomes to Mechanisms	KO <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials	KRISTENSEN <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Early Progressive Renal Decline Precedes the Onset of Microalbuminuria and Its Progression to Macroalbuminuria.	KROLEWSKI <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Two Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, Amlodipine/Benazepril Versus Valsartan/Hydrochlorothiazide, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: A 16-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Noninferiority Study	LEE <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	The National Glycohemoglobin Standardization Program: Over 20 Years of Improving Hemoglobin A1c Measurement	LITTLE; ROHLFING; SACKS	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Effects of renin–angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials	LIU; MA; LI	Meta-análise	1
PUBMED	Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes	MARSO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes	MARSO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes	MARSO <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy	MEHDI <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: Practical Guidance for Clinical Laboratories	MILLER <i>et al.</i>	Guia prático	1
PUBMED	The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy	MOGENSEN; CHRISTENSEN; VITTINGHUS	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Is Dietary Protein Intake Predictive of 1-Year Mortality in Dialysis Patients?	MURRAY <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomized, placebo-controlled trial	MUSKIET <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review	MUSSO <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus	NATHAN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura
(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes <i>Mellitus</i> After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005).	NATHAN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values	NATHAN <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy.	NAVARRO-GONZÁLEZ <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes	NEAL <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Brazilian Dialysis Survey 2020	NERBASS <i>et al.</i>	Estudo observacional	4
PUBMED	The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes	NICHOLS <i>et al.</i>	Estudo observacional	4
PUBMED	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.	PACKER <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease.	PATNEY; WHALEY-CONNELL; BAKRIS	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy.	PERKOVIC <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Low-Protein Diets in Diabetic Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: Are They Feasible and Worth the Effort?	PICCOLI <i>et al.</i>	Estudo Observacional	4
PUBMED	Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes.	PITT <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura
(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes	RETNAKARAN <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	3
PUBMED	Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.	SAMSU	Revisão Sistemática	1
PUBMED	An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines	SELBY; TAAL	Revisão Sistemática	1
LILACS	Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil	SESSO	Estudo Observacional	4
PUBMED	Managing diabetes in hemodialysis patients: Observations and recommendations.	SHRISHRIMAL; HART; MICHOTA	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes <i>Mellitus</i> and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study.	SHURRAW	Estudo de Coorte	3
PUBMED	Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis	SKYLER <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Revisão integrativa: o que é e como fazer	SOUZA <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study	STRATTON	Estudo Observacional	4
PUBMED	Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease	SUGAHARA <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control	THE SPRINT RESEARCH GROUP	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment	TONNEIJCK <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura
(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes <i>mellitus</i> and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis	TOYAMA <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	The U.K. Prospective Diabetes Study: A review	TURNER	Revisão Sistemática	1
PUBMED	ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST), Phase III b	UNIVERSITY HOSPITAL (Brest).	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes	VIANA <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	3
PUBMED	Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals	VIAZZI <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy	WADA; MAKINO	Revisão Sistemática	1
LILACS	Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE)	WALSH <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes <i>Mellitus</i> Undergoing Hemodialysis	WANNER <i>et al.</i>	Ensaio Clínico	3
PUBMED	Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes	WANNER <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient.	WANNER <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies.	WARREN; KNUDSEN; COOPER	Revisão Sistemática	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura
(continuação)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.	WIVIOTT <i>et al.</i>	Ensaio Clínico Randomizado	2
PUBMED	Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis	XIE <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease	YU; BONVENTRE	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Association of the Estimated Glomerular Filtration Rate With vs Without a Coefficient for Race With Time to Eligibility for Kidney Transplant	ZELNICK <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	3
PUBMED	ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	ZHANG <i>et al.</i>	Meta-análise	1
PUBMED	Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children	ZIEGLER <i>et al.</i>	Estudo de Coorte	3
	Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes	BERTOLUCI <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
	Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes	BERTOLUCI <i>et al.</i>	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Diabetes Atlas 2021	INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION	Revisão Sistemática	1
PUBMED	KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease	KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES	Revisão Sistemática	1
PUBMED	Kdigo 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease	KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES	Revisão Sistemática	1

Quadro 24 – Demonstrativo das referências obtidas na revisão integrativa da literatura

(conclusão)

Procedência	Título do Artigo	Autores	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
PUBMED	KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023	KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES	Revisão Sistemática	1
	Health topics: Diabetes	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE	Revisão Sistemática	1
	Health topics: Diabetes	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE	Revisão Sistemática	1
	Número de pessoas com diabetes nas Américas mais do que triplica em três décadas, afirma relatório da OPAS	ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE	Revisão Sistemática	1
	Endocrinologia Clínica	VILAR	Livro	1

**APÊNDICE B – PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA
DOENÇA RENAL DO DIABETES**

**PPG
DIABETES**
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM
ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES



**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO
E TRATAMENTO DAS
COMPLICAÇÕES DO
DIABETES MELLITUS**

VOLUME 3 – DOENÇA RENAL DO DIABETES



Autores:

Neylane Ferreira

João Felício

Karen Felício

Ana Carolina Contente

EBSERH
HOSPÍCIO UNIVERSITÁRIO FEDERAL



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia da doença renal do diabetes.....	12
Figura 2 – Fluxograma 1: Diagnóstico da doença renal do diabetes.....	19
Figura 3 – Fluxograma 2: Controle glicêmico da doença renal do diabetes	23
Figura 4 – Fluxograma 3: Controle glicêmico da doença renal do diabetes com insuficiência renal grave	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis	10
Quadro 2 – Estadiamento da DRD baseado na TFG e albuminúria	13
Quadro 3 – Diagnóstico da DRD.....	15
Quadro 4 – Indicações para investigação com biópsia renal.....	15
Quadro 5 – Fatores de alteração da albuminúria	16
Quadro 6 – Classificação da albuminúria.....	16
Quadro 7 – Sinais de alerta.....	18
Quadro 8 – Causas mais frequentes de doença renal não diabética	18
Quadro 9 – Tratamento da DRD de acordo com os estágios da doença	20
Quadro 10 – Principais estudos sobre a relação entre controle glicêmico intensivo e desfechos associados a diabetes <i>mellitus</i>	22
Quadro 11 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM.....	25
Quadro 12 – Apresentações comerciais dos iSGLT2	26
Quadro 13 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM.....	27
Quadro 14 – Apresentações comerciais dos GLP-1 RA	28
Quadro 15 – Ajuste de dose dos antidiabéticos orais e da insulina a partir da TFG.....	30
Quadro 16 – Metas terapêuticas da PA de acordo com as diferentes sociedades	31
Quadro 17 – Dose e ajuste de dose de inibidores da enzima conversora de angiotensina	33
Quadro 18 – Dose e ajuste de dose de bloqueadores dos receptores de angiotensina.....	33
Quadro 19 – Monitorização do potássio sérico durante o tratamento com finerenona	34
Quadro 20 – Dose e ajuste de dose de hipolipemiantes	37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
ARM	antagonistas do receptor mineralocorticoide
AVC	acidente vascular cerebral
AVE	acidente vascular encefálico
BCC	bloqueador do canal de cálcio
BRA	bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DCV	doenças cardiovasculares
DM	diabetes <i>mellitus</i>
DM1	diabetes <i>mellitus</i> tipo 1
DM2	diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DMG	diabetes gestacional
DRC	doença renal crônica
DRD	doença renal do diabetes
EUA	eliminação urinária de albumina
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GAD	descarboxilase do ácido glutâmico
GLP-1 RA	agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	hemoglobina glicada
HDL	lipoproteína de alta densidade
HG	hiperfiltração glomerular
HR	taxa de risco
IA-2	tirosina fosfatases do antígeno 2 das ilhotas
IAM	infarto agudo do miocárdio
iDPP-4	inibidores da dipeptidil peptidase-4
IECA	inibidores da enzima conversora de angiotensina
IgA	imunoglobulina A

IMC	índice de massa corporal
IRA	injúria renal aguda
iSGLT2	inibidores do cotransportador sódio-glicose 2
KDIGO	<i>Kidney Diseases Improving Global Outcomes</i>
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NF-Kb	fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PKC	proteína quinase C
RAC	relação albumina/creatinina
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	taxa de filtração glomerular
TFGe	TFG estimada
UFPA	Universidade Federal do Pará
ZnT8	transportador de zinco 8

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 DIABETES MELLITUS	6
1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1	6
1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2	7
1.4 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS	8
2 DOENÇA RENAL DO DIABETES.....	10
2.1 FISIOPATOLOGIA	11
2.2 EVOLUÇÃO DA DOENÇA.....	12
2.3 DIAGNÓSTICO	14
2.3.1 Albuminúria.....	15
2.3.2 Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).....	17
2.3.3 Diagnóstico diferencial	18
2.4 TRATAMENTO.....	19
2.4.1 Medidas gerais.....	20
2.4.2 Tratamento clínico-farmacológico.....	21
2.4.2.1 Controle glicêmico	21
2.4.2.2 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)	24
2.4.2.3 Agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA)	26
2.4.2.4 Sulfonilureias e Inibidores da DPP-4 (iDPP-4).....	28
2.4.2.5 Glitazonas	29
2.4.2.6 Insulinoterapia.....	29
2.4.2.7 Controle pressórico	30
2.4.2.8 Controle lipídico	36
2.4.3 Novas perspectivas no tratamento da DRD.....	38
REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 DIABETES MELLITUS

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica que ocorre quando o corpo não consegue produzir ou não consegue utilizar de forma eficaz o hormônio insulina e então se registram níveis elevados de glicose no sangue (IDF, 2021).

A prevalência do diabetes *mellitus* tipo 2 aumentou de forma acentuada, principalmente nas últimas três décadas. Aproximadamente cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com diabetes e cerca de 1,5 milhão de mortes por ano são atribuídas ao diabetes (OMS, 2024). Nas Américas, pelo menos 62 milhões de pessoas vivem com diabetes. Se as tendências atuais persistirem, a estimativa é que até 2040, a região conte com 109 milhões de pessoas afetadas pelo diabetes (OPAS, 2022).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), a classificação do diabetes deve ser baseada na etiopatogenia, que abrange o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), o diabetes gestacional (DMG) e os outros tipos de diabetes (Bertoluci *et al.*, 2023).

O diabetes tipo 1 deve-se à destruição das células beta, que geralmente resulta numa deficiência absoluta de insulina, incluindo o diabetes autoimune latente da idade adulta. O diabetes tipo 2 ocorre devido a uma perda progressiva não autoimune da secreção adequada de insulina, frequentemente num contexto de resistência à insulina e síndrome metabólica (ElSayed *et al.*, 2023).

Se o diabetes não for devidamente controlado, ao longo do tempo, pode resultar em danos a vários órgãos do corpo, levando a complicações graves e, em alguns casos, fatais. Essas complicações incluem doenças cardiovasculares (DCV), lesões nervosas (neuropatias), lesões renais (nefropatia), amputação de membros inferiores e doenças oculares (retinopatias) (IDF, 2021).

1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 1

O diabetes *mellitus* tipo 1 e o diabetes *mellitus* tipo 2 são doenças heterogêneas cuja apresentação clínica e progressão podem variar consideravelmente. Tanto o DM1 quanto DM2 podem surgir em qualquer faixa etária. As crianças com DM1 apresentam

frequentemente os sintomas característicos de poliúria/polidipsia, e cerca de metade apresentam cetoacidose diabética (Jensen *et al.*, 2021). As características mais úteis na discriminação da DM1 incluem idade mais jovem ao diagnóstico (<35 anos), com índice de massa corporal (IMC) mais baixo (<25 kg/m²), perda de peso não intencional, cetoacidose e glicose plasmática >360 mg/dL (>20 mmol/L) na apresentação (Holt *et al.*, 2021).

A fisiopatologia do DM1 é mais bem caracterizada em comparação ao DM2. Os estudos prospectivos mostram claramente que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos é um preditor quase certo de diabetes clínica (Ziegler *et al.*, 2013). Os marcadores autoimunes incluem autoanticorpos para as células das ilhotas e autoanticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), insulina, tirosina fosfatases do antígeno 2 das ilhotas (IA-2 e IA-2b), e o transportador de zinco 8 (ZnT8) (ADA *et al.*, 2024).

1.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes *mellitus* tipo 2 representa a grande maioria dos casos de diabetes — cerca de 90 a 95% (Holt *et al.*, 2021). O estilo de vida sedentário, a má alimentação e consequentemente a obesidade foram fatores determinantes para o crescimento significativo do número de adultos com DM2 nas Américas nos últimos 30 anos. Essa incidência aumentou em mais de três vezes, conforme aponta o recente relatório da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2022).

O DM2 apresenta uma etiologia complexa. Está muito associado a um ambiente obesogênico e ao envelhecimento. A predisposição genética ou história familiar em parentes de primeiro grau é frequentemente vinculada ao DM2, mais do que ao DM1. No entanto, a genética do diabetes tipo 2 é mal compreendida e está sendo intensamente investigada na atualidade (Chung *et al.*, 2020).

O DM2 tem início insidioso e é caracterizado por resistência à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células β pancreáticas (Bertoluci *et al.*, 2023). É frequente o DM2 não ser diagnosticado durante muitos anos, porque a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e, nas fases iniciais, muitas vezes não é suficientemente grave para que o doente perceba os sintomas clássicos da doença. No entanto, mesmo as pessoas com diabetes não diagnosticadas correm um risco elevado de desenvolver complicações macrovasculares e microvasculares (Chung *et al.*, 2020).

A escolha dos agentes farmacológicos para o tratamento do DM2 deve ser orientada por uma abordagem centrada na pessoa, considerando os efeitos nas comorbidades

cardiovasculares e renais, a eficácia, o risco de hipoglicemia, o impacto no peso, o custo e o acesso, o risco de efeitos colaterais e as preferências individuais. As modificações do estilo de vida devem ser enfatizadas juntamente com qualquer terapia farmacológica, pois os defeitos na secreção de insulina são, pelo menos parcialmente, reversíveis, com restrição energética e perda de peso no pré-diabetes e no DM2 de início recente (ElSayed *et al.*, 2023; Skyler *et al.*, 2017).

Existem atualmente muitas opções terapêuticas para tratar a hiperglicemia do DM2, com eficácia demonstrada na redução da glicemia e segurança cardiovascular estabelecida. Recentemente, benefícios cardiovasculares e renais, especialmente relacionados aos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) e aos agonistas do receptor de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1 RA), vieram se somar ao potencial de tratamento e prevenção das complicações do diabetes tipo 2 (Bertoluci *et al.*, 2023).

O controle glicêmico tem grande importância para a prevenção das complicações micro e macrovasculares do diabetes *mellitus*. Grandes ensaios clínicos randomizados (como UKPDS, ADVANCE e DCCT) testaram a eficácia do controle glicêmico intensivo tanto no DM1 como no DM2 e mostraram que reduzir a hemoglobina glicada (HbA1c) para abaixo de 7%, promove diminuição dos desfechos microvasculares (retinopatia, doença renal e neuropatia) (Nathan *et al.*, 2008; Little; Rohlfing; Sacks, 2019; Battelino *et al.*, 2019).

1.4 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS

Indivíduos com diabetes têm uma redução na expectativa de vida estimada em quatro a oito anos, quando comparados a indivíduos sem diabetes, tanto em pacientes com DM1, como com DM2, estes riscos são determinados principalmente pelo grau de doença aterosclerótica preexistente, eventos cardiovasculares preexistentes, lesões de órgão-alvo relacionadas ao diabetes, número e intensidade de fatores de risco tradicionais e a duração do diabetes (Bertoluci *et al.*, 2023).

A prevalência de algumas complicações microvasculares é duas a três vezes maior em jovens com DM2 do que nos jovens com DM1. A presença de complicações avançadas durante o período mais produtivo da vida é diretamente proporcional ao início precoce do DM2. Esse fato tem um impacto significativo nos indivíduos, famílias e nas comunidades, e coloca uma pressão adicional sobre os sistemas de saúde (IDF, 2021).

Níveis glicêmicos persistentemente elevados no paciente com diabetes associam-se a dano e falência de diversos órgãos. Tais complicações se subdividem em microvasculares e

macrovasculares. As microvasculares mais comuns são a neuropatia, a retinopatia, e a doença renal diabética, enquanto as macrovasculares consistem em cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (Bertoluci *et al.*, 2023).

2 DOENÇA RENAL DO DIABETES

A doença renal crônica atribuída ao diabetes chama-se doença renal do diabetes (DRD), outrora conhecida como nefropatia diabética. Em adultos, ocorre em 20–40% das pessoas com diabetes. A DRD desenvolve-se normalmente após uma duração do diabetes de 10 anos no DM1, mas pode estar presente no momento do diagnóstico do DM2. Entre as pessoas com diabetes, a presença de doença renal aumenta significativamente o risco cardiovascular e os custos dos cuidados de saúde (ADA *et al.*, 2024).

No Brasil, o número de pacientes afetados pela DRD é elevado, sendo esta a principal causa de doença renal crônica (DRC) em pacientes que ingressam em programas de diálise (Bertoluci *et al.*, 2022). Registros da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 1999 demonstraram, mediante inquérito epidemiológico, uma prevalência de 17% de pacientes com diabetes em diálise (Sesso, 2000). Mais recentemente, um estudo encontrou o DM como causa em 18% dos pacientes dialíticos entre 2000 e 2004 (Cherchiglia *et al.*, 2010). O censo da SBN de 2020 aponta como principais causas de diálise no Brasil a hipertensão (32%) e o DM (31%) (Nerbass *et al.*, 2022). Enquanto isso, internacionalmente, a DRD é a principal causa de diálise, associada a uma maior morbidade e mortalidade (Nichols *et al.*, 2017; Buyadaa *et al.*, 2020).

Os fatores de risco para DRD podem ser classificados como modificáveis e não modificáveis, conforme mostrado no Quadro 1 (Harjutsalo; Groop, 2014). O DRD pode levar o paciente à doença renal em estágio final, necessitando de terapia renal substitutiva; dessa forma, é de extrema importância realizar o diagnóstico e o tratamento precoce, com ênfase em testes de rastreio e no controle glicêmico, para evitar tais complicações (Bertoluci *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Fatores de risco modificáveis e não modificáveis

Modificáveis	Não modificáveis
Controle glicêmico	Idade
Hipertensão	Sexo
Dislipidemia	Idade de início do diabetes
Inflamação crônica	Duração do diabetes
Síndrome metabólica	Fatores genéticos
Tabagismo	

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022).

2.1 FISIOPATOLOGIA

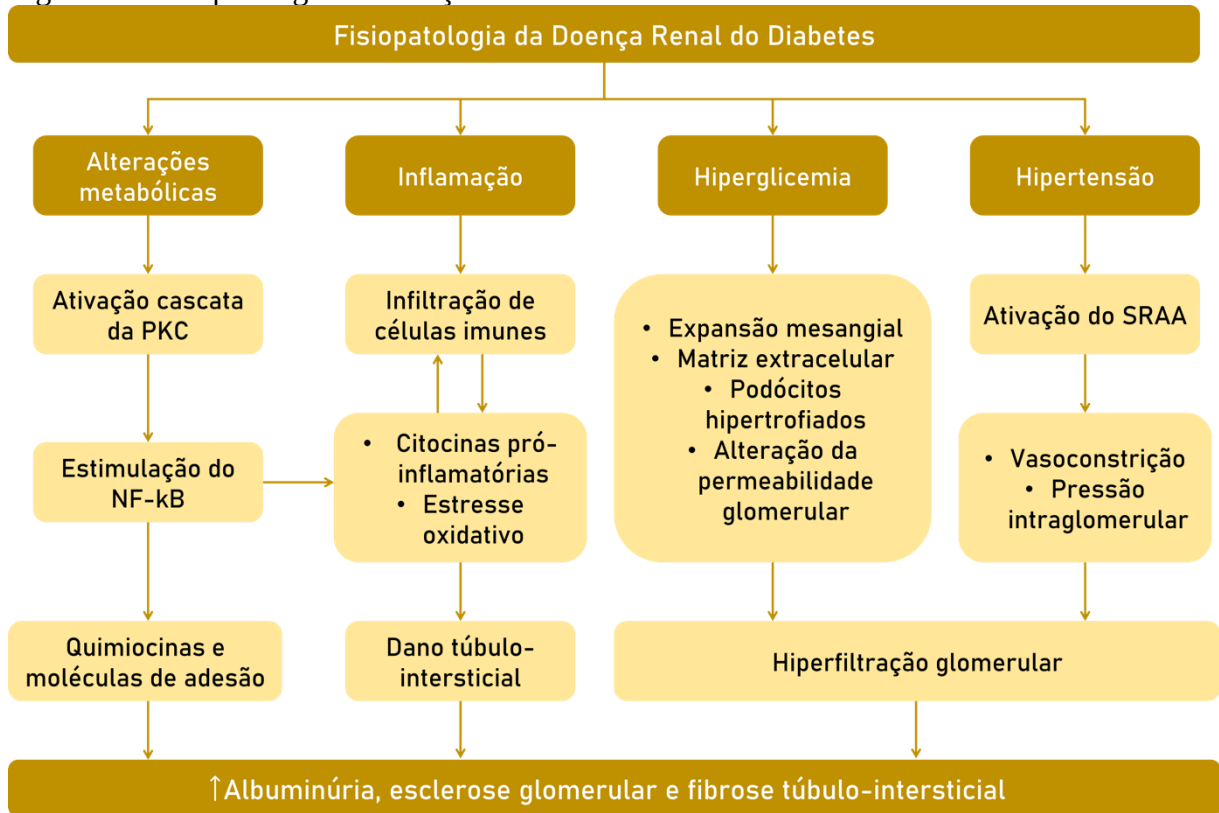
Os principais mecanismos envolvidos na DRD são: hiperglicemia, hipertensão, inflamação, alterações hemodinâmicas, metabólicas (estresse oxidativo e aumento de produtos da glicação avançada) e hormonais, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), podendo esses mecanismos atuarem de forma sobreposta (Samsu, 2021).

Dentre esses, destacam-se a hiperglicemia, a hipertensão e a inflamação. De acordo com o estudo UKPDS, a hiperglicemia no DM está relacionada ao desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares (Stratton *et al.*, 2000). A hiperglicemia tem importante papel na patogênese da DRD, como mudanças nas células mesangiais, aumento da produção de matriz extracelular, podócitos hipertrofiados e alteração da permeabilidade glomerular (Wada; Makino, 2013; Kanwar *et al.*, 2011). A hiperfiltração glomerular acontece a partir de mudanças estruturais em todo o rim, induzindo proteinúria, redução na taxa de filtração glomerular e esclerose. Dessa forma, a hiperglicemia atua como agente principal na transição da DRD para doença renal em estágio final (Wada; Makino, 2013; A/L B Vasanth Rao *et al.*, 2019).

Outro importante fator para a fisiopatologia da DRD é a hipertensão, a qual pode interferir negativamente na progressão da doença, enquanto seu controle pode diminuir a albuminúria e, portanto, o desenvolvimento de doença renal terminal (Defronzo; Reeves; Awad, 2021; Xie *et al.*, 2016). O SRAA atua no glomérulo provocando vasoconstrição e aumento da pressão intraglomerular, gerando alterações na permeabilidade e aumentando a proteinúria, além de promover inflamação e provocar estresse oxidativo e esclerose, o que demonstra a importância do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) no tratamento dessa complicação (Warren; Knudsen; Cooper, 2019; Patney; Whaley-Connell; Bakris, 2015).

A ativação da cascata da proteína quinase C (PKC) provoca diversas alterações metabólicas intracelulares; dentre elas, destaca-se a estimulação do fator nuclear kappa B (NF-Kb), o qual atua como importante agente da fisiopatologia da DRD, estimulando diversas cascatas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão (Wada; Makino, 2013). Existe uma forte relação entre a proteinúria e a evolução do DRD por meio de processos inflamatórios, que ocasionam infiltração intersticial por monócitos, neutrófilos e linfócitos, além da expressão de citocinas pró-inflamatórias, levando a dano túbulointersticial e fibrose (Navarro-González *et al.*, 2011). O processo da fisiopatologia está demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fisiopatologia da doença renal do diabetes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.2 EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Observa-se que, a princípio, uma taxa de filtração glomerular (TFG) normal ou elevada seguida de aumento moderado de albuminúria seriam os primeiros sinais de doença renal, com tendência de piora e precedendo a diminuição da TFG, que, eventualmente, pode evoluir para doença renal terminal, com necessidade de terapia renal substitutiva ou transplante renal (Viazzi *et al.*, 2019). Dessa forma, a avaliação da DRC se dá pela TFG reduzida ($< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) preferencialmente pela relação albumina/creatinina acima da normalidade ($\geq 30 \text{ mg/g}$); no entanto, outros fenótipos podem ser vistos: albuminúria aumentada com TFG normal ou pouco reduzida e albuminúria normal com TFG moderadamente ou severamente diminuída (Christofides; Desai, 2021).

Inicialmente, é possível observar o aparecimento de elevação da taxa de filtração glomerular devido à hiperfiltração glomerular (HG), a qual afeta a barreira de filtração e as estruturas glomerulares e túbulo-intersticiais pós-filtração (Chagnac *et al.*, 2019). A HG no contexto do DM é geralmente definida como TFG variando de 130 a 140 mL/min/1.73 m^2 em

indivíduos com dois rins funcionantes, o que corresponderia a uma função renal que excede dois desvios padrões a TFG média em indivíduos saudáveis (Cachat *et al.*, 2015). Essa condição parece estar associada a maiores riscos de progressão da albuminúria e declínio da função renal (Tonneijck *et al.*, 2017).

Portanto, pensou-se que o declínio na TFG estimada (TFGe) para valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m² ocorreria após o desenvolvimento de albuminúria moderada e severa, razão pela qual o rastreo e o diagnóstico da DRD têm sido historicamente baseados na avaliação da albuminúria. Entretanto, estudos têm destacado a heterogeneidade da apresentação dessa complicação, levando, assim, à compreensão de outras apresentações da doença. Sabe-se que a albuminúria pode regredir (mesmo com valores severamente aumentados) e que a diminuição da TFG pode ocorrer e progredir para estágios avançados de DRC antes do início ou sem o desenvolvimento de albuminúria (Krolewski *et al.*, 2014).

Estudos recentes demonstram um crescente número de pacientes com DM, normoalbuminúria e insuficiência renal, apontando para uma necessidade de mudanças na abordagem da evolução da DRD em normoalbuminúria, microalbuminúria e por fim macroalbuminúria (Chen *et al.*, 2017). Uma análise da microalbuminúria no estudo UKPDS demonstrou que, de 1.543 pacientes que apresentaram albuminúria, 64% não evoluíram com insuficiência renal, 24% desenvolveram insuficiência renal logo após a albuminúria e 12% desenvolveram insuficiência renal antes de albuminúria (Retnakaran *et al.*, 2006).

Atualmente, a SBD e a *American Diabetes Association* (ADA) atuam em concordância com o estadiamento proposto pela *Kidney Diseases Improving Global Outcomes* (KDIGO) em 2012, baseados na TFG (G1-G5) e albuminúria (A1-A3), além de subdivisões de riscos: baixo, moderado, alto e muito alto (Quadro 2); dentre estes, a ADA recomenda que os pacientes de risco muito alto sejam encaminhados e avaliados por nefrologista (ElSayed *et al.*, 2023).

Quadro 2 – Estadiamento da DRD baseado na TFG e albuminúria

Prognóstico DRC por categorias de TFG e albuminúria				Categorias de albuminúria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal	Moderadamente aumentada (microalbuminúria)	Muito aumentada (macroalbuminúria)
				< 30mg/g	30 mg/g – 299 mg/g	≥ 300 mg/g
C at eg	G1	≥ 90	Normal ou aumentada			
	G2	60 – 89	Levemente			

or ia s q ua nt o T F G (m l/ m in /1. 73 m 2)			diminuída			
	G3a	45 – 59	Levemente a moderadamente diminuída			
	G3b	30 – 44	Moderadamente diminuída			
	G4	15 – 29	Severamente diminuída			
	G5	< 15	Falência renal			



DRD: doença renal do diabetes; TFG: taxa de filtração glomerular; DRC: doença renal crônica.
Fonte: Kdigo (2022).

Outra complicação da DRD é a injúria renal aguda (IRA), a qual é mais encontrada em pacientes diabéticos *versus* não diabéticos, em associação com uso de medicamentos, sepse, choque séptico e mesmo sem outros fatores precipitantes. A IRA pode ser diagnosticada por um rápido aumento na creatinina sérica em $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas ou aumento de 50% ou mais da creatinina, associado à diminuição da TFG (Yu; Bonventre, 2018; ADA *et al.*, 2024; KDIGO, 2023).

Como dito anteriormente, a DRD, se não tratada, pode evoluir para doença renal terminal. A mortalidade por essa condição é aumentada para cerca de quatro vezes em pacientes com albuminúria e função glomerular preservadas, cerca de cinco vezes em pacientes com função glomerular prejudicada e normoalbuminúria e cerca de dez vezes em pacientes com TFG e albuminúria alteradas (Braunwald, 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DRD (Quadro 3) é feito a partir da presença de albuminúria alterada (> 30 mg/g) e/ou redução da TFGe (<60 ml/min/1.73 m²) (ElSayed *et al.*, 2023). É válido destacar que esses marcadores não são específicos para DRD, uma vez que há limitações

quanto ao seu uso, podendo existir a possibilidade de realizar biópsia renal para investigação de diagnósticos diferenciais, além da necessidade de estudos para a identificação de novos biomarcadores para a DRD (Barutta *et al.*, 2021).

Quadro 3 – Diagnóstico da DRD

Valores de referência para diagnóstico da DRD	
TFGe	< 60 ml/min/1.73 m²
Albuminúria (RAC)	> 30 mg/g

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; RAC: razão albumina-creatinina.
Fonte: Elaborado pela autora (2024).

As indicações para realização de biópsia renal estão descritas no Quadro 4, com base em American Diabetes Association *et al.* (2024). Atualmente, a SBD recomenda o rastreamento da DRD logo após o diagnóstico de DM2 e após 5 anos do diagnóstico de DM1. O rastreamento deve ser anual, por meio da medida da albuminúria e do cálculo da TFGe, sendo ambas preditoras do curso evolutivo da doença renal e da mortalidade. O fluxograma 1 representa o rastreamento e diagnóstico da DRD para pacientes com DM1 e DM2.

Quadro 4 – Indicações para investigação com biópsia renal

• Presença de sedimento urinário
• Aumento rápido da albuminúria
• Queda rápida da TFGe
• Síndrome Nefrótica
• Ausência de retinopatia diabética

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association *et al.* (2024)

2.3.1 Albuminúria

A albuminúria deve ser medida por um método acurado e padronizado, sendo preferível a dosagem em amostra aleatória para realização da relação albumina/creatinina (mg/g) (RAC) ou concentração de albumina (mg/L), sendo rara a necessidade de coletar urina de 24 horas para cálculo da eliminação urinária de albumina (EUA), pois, por ser um exame de difícil realização, sua precisão não agrega tanto na acurácia do teste. Todo teste anormal de albuminúria (> 30 mg/g) deve ser confirmado em duas de três amostras entre 3 a 6 meses. Existe a possibilidade de alteração dos valores devido à prática de exercício físico intenso,

febre, infecção urinária, hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca descompensada e hiperglicemia grave (Quadro 5) (Bertoluci *et al.*, 2023). A classificação da albuminúria está representada no Quadro 6.

Em uma coorte, foi identificado que a albuminúria > 14 mg/L, em amostra aleatória, atua como preditor de complicações cardiovasculares quando comparada aos tradicionais valores de corte para microalbuminúria (Viana *et al.*, 2012). Portanto, a SBD em 2022 recomenda que pacientes com albuminúria entre 14 mg/L e 30 mg/L devam ser acompanhados com maior frequência (Bertoluci *et al.*, 2023). A recomendação atual da ADA é a dosagem da relação albumina/creatinina pelo menos anualmente. Atualmente, a ADA utiliza os termos albuminúria normal (<30 mg/g), albuminúria moderadamente aumentada (30-300 mg/g) e albuminúria severamente aumentada (>300 mg/g), assim como no KDIGO. Os termos microalbuminúria (30 -299 mg/g) e macroalbuminúria (>300 mg/g) ainda são utilizados pela SBD (Bertoluci *et al.*, 2023; KDIGO, 2022; ADA *et al.*, 2024).

Quadro 5 – Fatores de alteração da albuminúria

Fatores que podem elevar a albuminúria	
Exercício físico intenso	
Febre	
Infecção urinária	
Hipertensão arterial não controlada	
Insuficiência cardíaca descompensada	
Hiperglicemia grave	

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022)

Quadro 6 – Classificação da albuminúria

Categorias de albuminúria		EUA (mg/24h)	RAC (mg/g)
SBD	ADA/KDIGO		
Normal	Normal	< 30	< 30
Microalbuminúria	Moderadamente aumentada	30-300	30-300
Macroalbuminúria	Severamente aumentada	> 300	> 300

ADA: American Diabetes Association; SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes; KDIGO: *Kidney Diseases Improving Global Outcomes*; EUA: eliminação urinária de albumina; RAC: razão albumina-creatinina.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.3.2 Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)

A taxa de filtração glomerular deve ser estimada por meio de equações que empreguem a creatinina sérica e sejam ajustadas para idade, gênero e etnia. As equações mais utilizadas para estimar a TFG são a do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), e a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI), ambas utilizando valores de creatinina calibrados. Esta última foi desenvolvida mais recentemente, no ano de 2009, e apresenta melhor acurácia, especialmente na faixa de normalidade.

Os laboratórios deverão calcular a TFG estimada com a equação⁴ CKD-EPI ou MDRD e reportá-la no laudo sempre que for solicitada dosagem de creatinina sérica (Bertoluci *et al.*, 2022; Musso *et al.*, 2016). A TFGe é considerada alterada ao se manter abaixo de 60 ml/min/1.73 m² (ElSayed *et al.*, 2023).

Estudos recentes recomendam o uso da equação CKD-EPI sem o componente racial. Um estudo coorte de 2021 demonstra um maior viés no cálculo da TFGe com o uso da raça, além de atraso no encaminhamento e elegibilidade para transplante renal (Zelnick *et al.*, 2021). A Sociedade Americana de Nefrologia recomenda a implementação da equação CKD-EPI sem o diferencial por raça nos laboratórios. Inker *et al.* (2021) afirmam que o uso dessa equação subestima a TFGe em afrodescendentes (3,6 ml/min/1.73 m²) e superestima a TFGe no restante da população (3,9 ml/min/1.73 m²), apontando como solução equações que usam valores de creatinina e cistatina C em conjunto com a omissão da raça para o cálculo da TFGe (Delgado *et al.*, 2022).

Sabe-se hoje que a raça é uma construção social e não uma construção biológica, tornando problemática a aplicação dessa variável nos algoritmos clínicos, principalmente frente à necessidade de promover a equidade na saúde e a justiça social. Um comitê foi convocado para realizar a readaptação da equação de creatinina da CKD-EPI sem a variável raça em todos os laboratórios dos Estados Unidos; dessa forma, a equação CKD-EPI *Refit* é a fórmula de TFGe que é atualmente recomendada para todos⁵ (ADA, 2024; Miller *et al.*, 2022).

⁴ As equações citadas podem ser utilizadas gratuitamente por meio do link: <https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadoras-nefrologicas/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

⁵ Disponível em: www.nkdep.nih.gov. Acesso em: 31 jan. 2024.

2.3.3 Diagnóstico diferencial

Dentro do contexto da DRD, sinais de alerta para outras causas de doença renal devem ser considerados (Quadro 7); para esses casos, a biópsia renal pode ser realizada (Bertoluci *et al.*, 2022; Sugahara *et al.*, 2021). Acerca do diagnóstico diferencial, outras patologias são relacionadas ao acometimento renal em pacientes diabéticos: glomerulonefrite membranoproliferativa, amiloidose renal, nefropatia por imunoglobulina A (IgA), nefropatia membranosa, nefropatia por lesão mínima e glomerulonefrite rapidamente progressiva e nefroesclerose hipertensiva (Qi *et al.*, 2017). Uma meta-análise encontrou um valor preditivo positivo de causas não diabéticas de doença renal em 37% dos pacientes com DM após biópsia, como nefropatia por IgA, nefropatia membranosa, glomeruloesclerose focal e segmentar e nefrite intersticial aguda (Quadro 8) (Fiorentino *et al.*, 2016).

Quadro 7 – Sinais de alerta

Sinais de alerta
Proteinúria em pacientes DM1 com menos de cinco anos da doença
Início abrupto ou proteinúria rapidamente progressiva
Declínio rápido da TFGe (> 4 mL/min/ano)
Sedimento urinário alterado
Manifestações clínicas de outras doenças sistêmicas
Ausência de retinopatia ou neuropatia diabética
Queda rápida da TFGe, acima de 30%, após o início de IECAs ou BRA

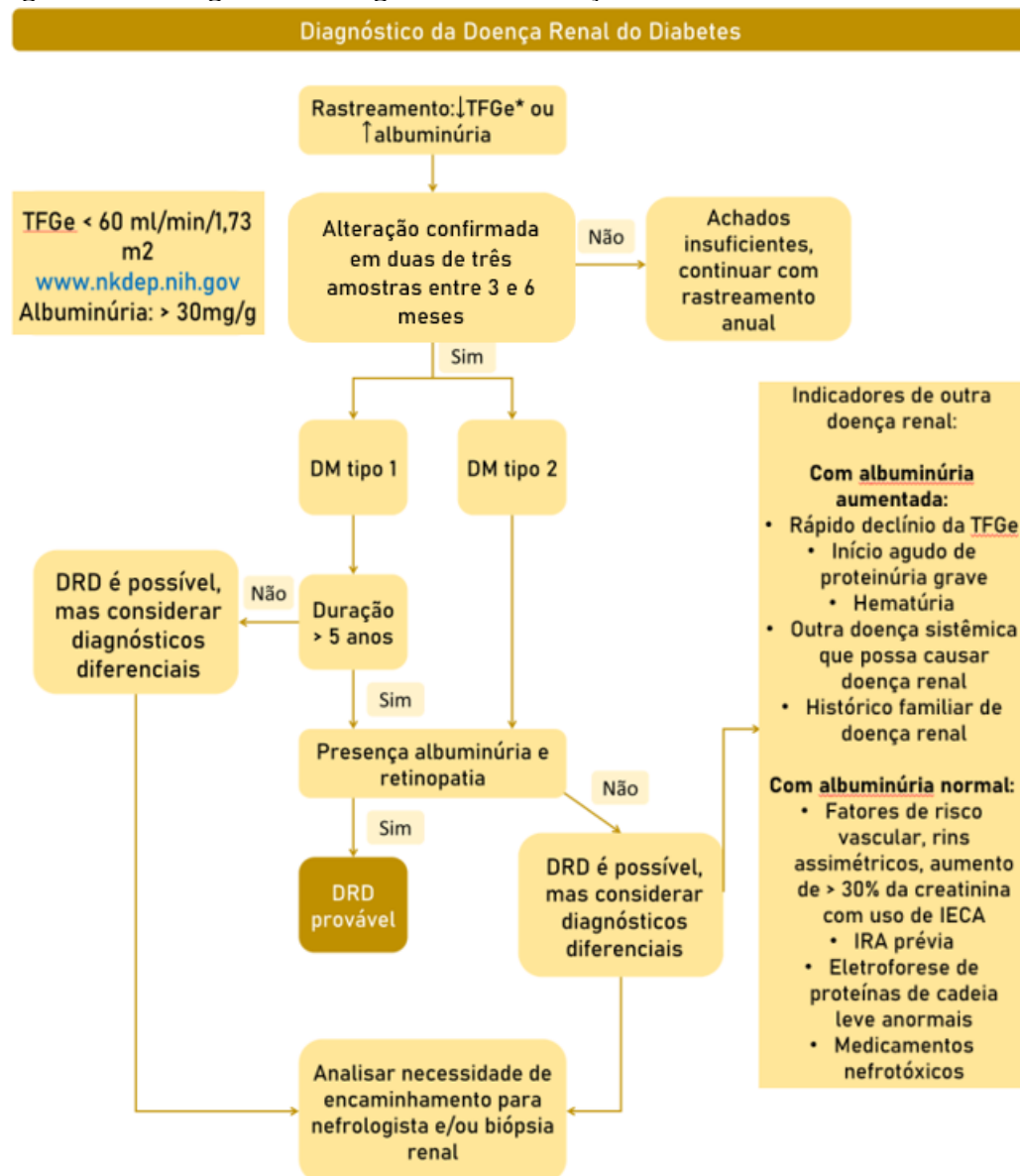
Fonte: Bertoluci *et al.* (2022)

Quadro 8 – Causas mais frequentes de doença renal não diabética

Causas de doença renal não diabética
Nefropatia por IgA
Nefropatia membranosa
Glomeruloesclerose focal e segmentar
Nefrite intersticial aguda

Fonte: Fiorentino *et al.* (2016).

Figura 2 – Fluxograma 1: Diagnóstico da doença renal do diabetes



*TFGe não necessita de confirmação em outras amostras.

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; DM: Diabetes *mellitus*; DRD: Doença renal do diabetes; IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina; IRA: injúria renal aguda.

Fonte: Adaptado de Selby e Taal (2020)

2.4 TRATAMENTO

O tratamento adequado para o paciente com doença renal diabética deve ser guiado pela classificação da doença baseada nos valores de albuminúria e, principalmente, de TFGe, sendo este utilizado tanto para modificações de dose quanto para determinação das restrições de uso de cada medicamento (ElSayed *et al.*, 2023). A abordagem inicial do paciente envolve mudanças de estilo de vida (cessação do tabagismo, mudanças alimentares, atividade física), além do controle rígido da pressão arterial, da glicemia e da lipidemia (KDIGO, 2022).

As únicas intervenções de prevenção primária comprovadas para doença renal crônica em pessoas com diabetes são controle glicêmico (objetivo de HbA1C < 7%) e o controle da pressão arterial (pressão arterial <130/80 mmHg). Não há evidências de que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona ou quaisquer outras intervenções previnam o desenvolvimento de doença renal diabética na ausência de hipertensão ou albuminúria. Assim, a *American Diabetes Association* não recomenda a utilização de rotina desses medicamentos apenas com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de doença renal diabética (ADA *et al.*, 2024). O Quadro 9 discorre sobre as abordagens necessárias para os pacientes de acordo com o estágio da doença renal.

Quadro 9 – Tratamento da DRD de acordo com os estágios da doença

Estágios	Tratamento
I e II	Controle glicêmico Controle pressórico Tratamento de dislipidemia Cessar tabagismo Cessar sedentarismo Perda de peso Dieta hipoproteica Restrição de sódio e potássio Uso de IECA ou BRA
III e IV	Mesmas medidas dos estágios anteriores Uso de IECA ou BRA
V	Diálise Hemodiálise Transplante renal

IECA: Inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina.

Fonte: Adaptado de Vilar *et al.* (2021).

2.4.1 Medidas gerais

Mudanças no estilo de vida, como realização de atividade física, cessação do tabagismo e alimentação saudável, devem ser realizadas em todos os pacientes diabéticos, independente da presença de DRD (KDIGO, 2022). Diversos estudos tratam da indicação ou não da dieta com restrição de proteínas para pacientes com DRD; atualmente, a restrição de proteínas em 0,8 g/kg de peso ideal/dia é recomendação para pacientes não dialíticos, enquanto para pacientes dialíticos uma dieta hiperproteica deve ser considerada para evitar desnutrição, devendo consumir entre 1-1.2 g/kg de peso ideal/dia (Bertoluci *et al.*, 2023;

ADA *et al.*, 2024; Murray *et al.*, 2018). Essa restrição pode estar associada a redução de albuminúria, acidose metabólica, estresse oxidativo e progressão da DRD (Ko *et al.*, 2017). Além disso, um estudo observacional sugere que pacientes com DRD devem receber esse tipo de dieta com o objetivo de retardar a necessidade por diálise (Piccoli *et al.*, 2016). Por fim, restrições de sódio (<2.300 mg/dia) e de potássio devem ser individualizadas, a partir da presença de comorbidades, medicamentos em uso, pressão arterial e dados laboratoriais de cada paciente (ElSayed *et al.*, 2023).

2.4.2 Tratamento clínico-farmacológico

2.4.2.1 Controle glicêmico

O controle glicêmico intensivo é um modo de tratamento amplamente indicado, podendo se relacionar com a prevenção da DRD, o retardamento do início e a progressão da albuminúria, com potencial de reduzir os níveis de albuminúria, e redução da queda da TFGe (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023). Diversos estudos de base populacional apontam para essa recomendação, encontrando diminuição de desfechos microvasculares de modo geral (UKPDS) e diminuição na incidência de micro e de macroalbuminúria (ACCOORD, ADVANCE e DCCT/EDIC) ao comparar o grupo controle com o grupo que realizou controle intensivo da hiperglicemia (Quadro 10) (Stratton *et al.*, 2000; Ismail-Beigi *et al.*, 2010; Advance Collaborative Group *et al.*, 2008; Nathan *et al.*, 1993; Nathan *et al.*, 2009).

A presença de DRD e outras comorbidades permite uma meta glicêmica mais permissiva, tendo em vista que maiores índices de mortalidade podem ser encontrados para pacientes com HbA1c < 6,5% (ElSayed *et al.*, 2023; Shurraw *et al.*, 2011). Portanto, sugere-se como meta HbA1c entre 7 e 8%, podendo estender até 8,5% em pacientes dialíticos (Hill *et al.*, 2013; KDIGO, 2023). A reavaliação da hemoglobina glicada deve acontecer pelo menos duas vezes ao ano para pacientes que já atingiram as metas do tratamento e possuem controle glicêmico estável; e trimestralmente para aqueles que modificaram a terapia e/ou não atingiram as metas glicêmicas (ElSayed *et al.*, 2023).

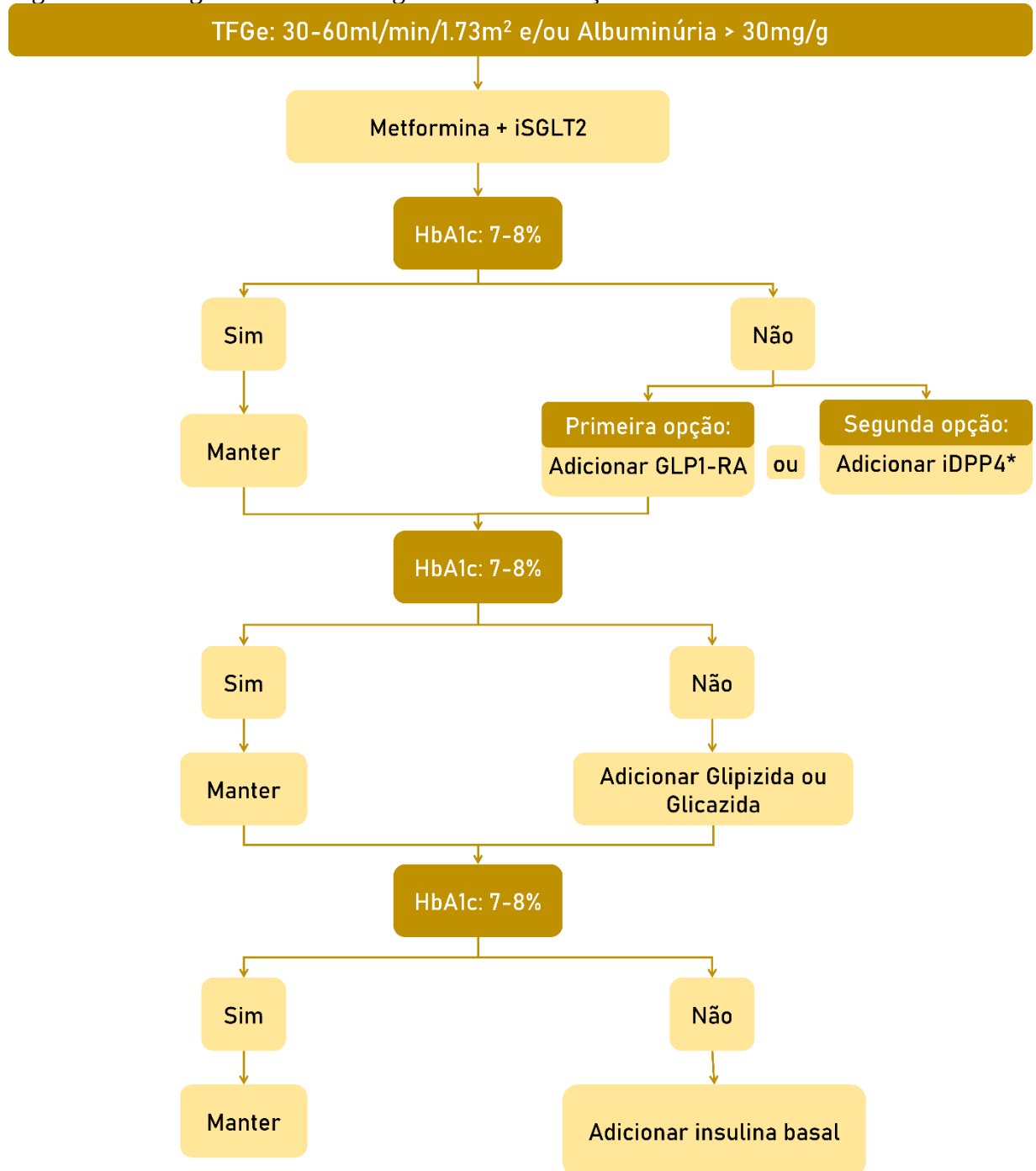
Quadro 10 – Principais estudos sobre a relação entre controle glicêmico intensivo e desfechos associados a diabetes *mellitus*

Estudo	Desenho do Estudo	Resultado
ACCORD (2010)	10.251 participantes com DM2 e HbA1c ≥ 7.5	Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6% (média 7,2%) Vs Meta HbA1c tratamento convencional: 7-7,9% (média 7,6%) ↓29% Macroalbuminúria
ADVANCE (2008)	11.140 participantes portadores de DM2	Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6,5% (média 6,4%) vs Meta HbA1c tratamento convencional 7-7,5% (média 7%) ↓ micro e macroalbuminúria
DCCT/EDIC (1993/2009)	1.441 indivíduos com DM1 foram acompanhados por 6,5 anos. O estudo EDIC foi um prolongamento dos resultados por até 11 anos.	DCCT: Meta HbA1c tratamento intensivo: < 6,05% (média 7%) vs Meta tratamento convencional: assintomáticos (média 9%) ↓39% microalbuminúria ↓54% macroalbuminúria EDIC: Micro e Macroalbuminúria: convencional > intensivo (15% e 6% vs 11% e 3%)
UKPDS (1998)	3.867 participantes recém-diagnosticados com DM2	Meta GJ tratamento intensivo: < 106 mg/dl (média HA1c: 7.0%) vs Meta GJ tratamento convencional: < 270 mg/dl (média HÁ1c: 7.9%) ↓ 25% desfechos microvasculares

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

O controle glicêmico é descrito em fases pela KDIGO (2022); já a SBD (Bertoluci *et al.*, 2023) divide o tratamento da hiperglicemia a partir dos níveis de TFG em dois modelos, um comportando pacientes com TFG > 30 ml/min/1.73 m², recomendando a evolução de terapia dupla até terapia quádrupla, com adição de antidiabéticos orais caso não haja controle glicêmico, e outro para pacientes com TFG < 30 ml/min/1.73 m², no qual há prioridade para o tratamento com insulina. A estratégia para o controle glicêmico está proposta nos Fluxogramas 2 e 3 (Figuras 3 e 4), a depender da TFGe e reavaliações da HbA1c.

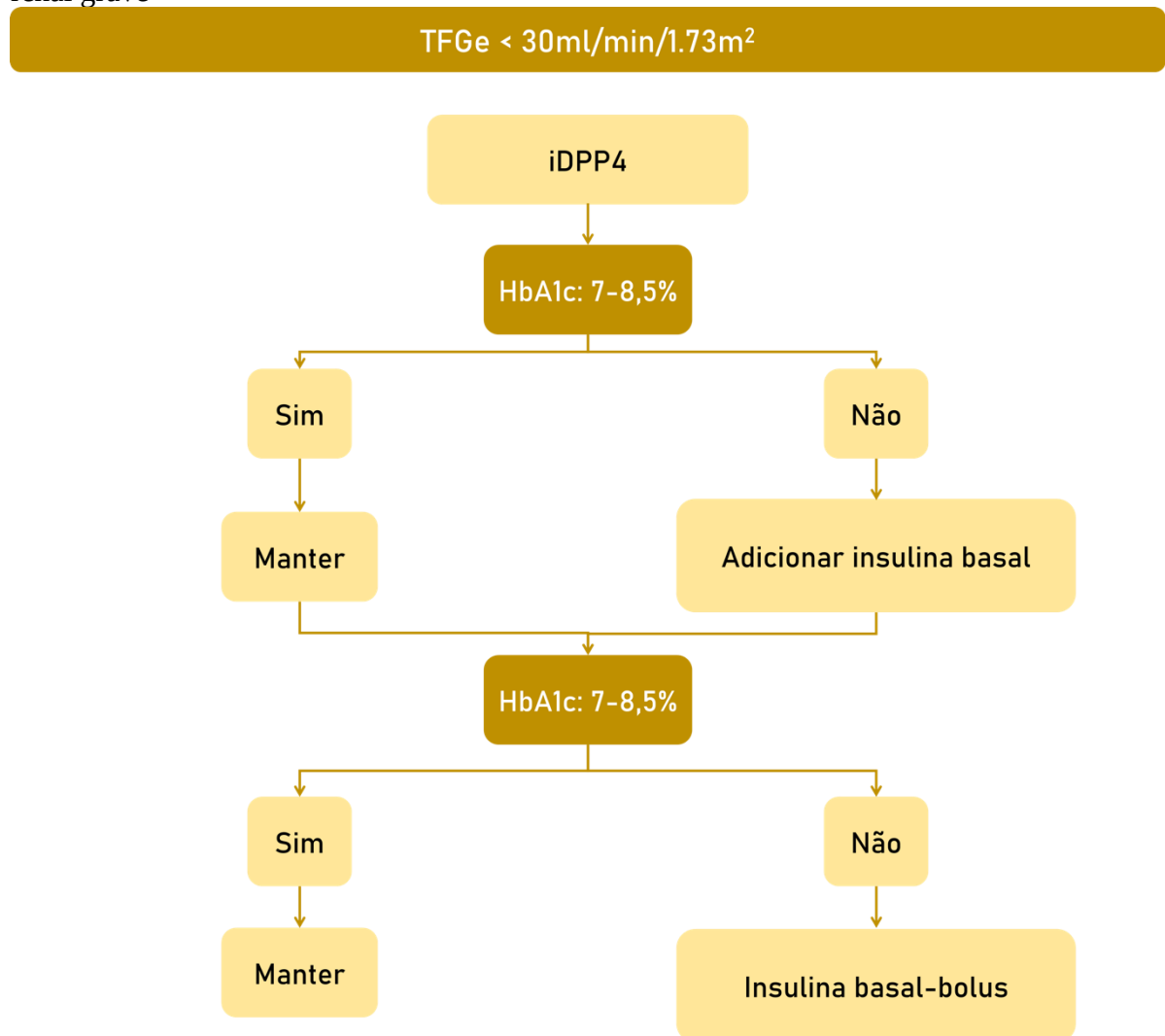
Figura 3 – Fluxograma 2: Controle glicêmico da doença renal do diabetes



*Não utilizar iDPP4 se uso de GLP1-RA

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Figura 4 – Fluxograma 3: Controle glicêmico da doença renal do diabetes com insuficiência renal grave



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.2.2 Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2)

Os inibidores do SGLT2 reduzem a reabsorção tubular renal de glicose, o peso corporal, a pressão arterial sistêmica, a pressão intraglomerular e a albuminúria por meio de mecanismos que parecem independentes da glicemia. Para além disso, dados recentes evidenciam que os inibidores do SGLT2 reduzem o stress oxidativo no rim em mais de 50% e atenuam o aumento do angiotensinogênio, bem como reduzem a atividade da cascata inflamatória (Heerspink *et al.*, 2020).

A classe dos iSGLT2 é recomendada para todos os pacientes com DM2 e DRD com TFG > 20 ml/min/1.73 m² ou albuminúria > 200 mg/g (ADA *et al.*, 2024). Os principais

ensaios clínicos com inibidores do SGLT2 que mostraram benefícios para pessoas com doença renal diabética são CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY. Os critérios de registro do CREDENCE incluíam eGFR >30 mL/min/1.73 m² e UACR >300 mg/g. O DAPA-CKD incluiu indivíduos com eGFR >25 mL/min/1.73 m² e UACR >200 mg/g. Análises de subgrupo do DAPA-CKD e análises dos ensaios de insuficiência cardíaca EMPEROR sugerem que os inibidores SGLT2 são seguros e eficazes em níveis de eGFR de >20 mL/min/1.73 m² (Wanner *et al.*, 2016; Perkovic *et al.*, 2019; Anker *et al.*, 2021; Packer *et al.*, 2020).

Segundo determinação vigente da bula da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a canaglifozina e a dapaglifozina não devem ser iniciadas com TFG < 45 mL/min/1.73 m². O uso dessa classe tem efeito similar ao uso de IECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) sobre a prevenção da progressão da DRD, atuando em diversos pontos da fisiopatologia da doença (Defronzo; Reeves; Awad, 2021). Uma revisão sistemática de 2019 reitera o uso dos iSGLT2, demonstrando seus efeitos de redução do risco de desfechos renais (doença renal terminal) e cardiovasculares (insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (IAM)) (Toyama *et al.*, 2019). Diversos estudos analisando fármacos específicos dentro dessa classe ajudaram a embasar a sua indicação para o tratamento da DRD (Quadro 11) (Perkovic *et al.*, 2019; Neal *et al.*, 2017; Heerspink *et al.*, 2020; Wiviott *et al.*, 2019; Wanner *et al.*, 2016). As doses e apresentações comerciais encontram-se no Quadro 12.

Em maio de 2023, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos, aprovou o primeiro inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2, a sotaglifozina. Estudos indicam que a sotaglifozina tem efeitos salutares nos desfechos cardiovasculares entre pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca, e DM2 e doença renal crônica. Entretanto, não foi observada redução de eventos renais, provavelmente devido à interrupção precoce dos estudos em razão da perda de financiamento em meio à pandemia de COVID-19 (Bath *et al.*, 2022).

Quadro 11 – Principais estudos sobre o uso de iSGLT2 em pacientes com DM

Estudo e Droga	Critérios de inclusão	Resultado
CREDENCE (N=4401) Canaglifozina	TFG: 30-90 mL/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >300 - 5000 mg/g	↓ Doença renal terminal, morte por causa renal e cardiovascular. Não foi encontrado maior risco de amputação.
CANVAS (N=10.142) Canaglifozina	TFG: > 30 mL/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >30 mg/g	↓ Progressão da albuminúria, TFG, diálise, morte renal e cardiovasculares. ↑ Risco de amputação.

DAPA-CKD (N=4094) Dapaglifozina	TFGe: 25-75 ml/min/1.73 m ² Albuminúria (RAC): >200-5000 mg/g	↓ Queda da TFGe, doença renal terminal, morte renal e cardiovascular. Não houve relato de cetoacidose diabética.
DECLARE-TIMI 58 (N=17.160) Dapaglifozina	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=1265) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N=15894)	↓ Morte e hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos renais e morte por causas gerais. ↑ Incidência de cetoacidose diabética.
EMPA-REG (N=7020) Empaglifozina	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Microalbuminúria: 27,7% Macroalbuminúria: 11%	↓ Incidência e progressão da DRD, diálise, morte por causas cardiovasculares e gerais. ↑ Incidência de infecção genital.

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 12 – Apresentações comerciais dos iSGLT2

Droga	Apresentação comercial
Canaglifozina	Invokana® 100 mg e 300 mg
Dapaglifozina	Forxiga® 5 mg e 10 mg
Empaglifozina	Jardiance® 10 mg e 25 mg

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.2.3 Agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA)

Outro medicamento é a classe dos GLP-1 RAs, devendo ser considerado para pacientes com DM2 e TFG > 30 ml/min/1.73 m² (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023). Atualmente, as bulas aprovadas pela ANVISA contraindicam o uso dos GLP-1 RAs para pacientes com TFG < 30 ml/min/1.73 m²; com exceção da liraglutida e da semaglutida, que podem ser utilizadas para pacientes com TFG entre 15 e 30 ml/min/1.73 m². Uma metanálise de 2019 aponta para o efeito de classe após analisar estudos que trataram de diferentes fármacos (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND e PIONEER-6) (Quadro 13), reduzindo efeitos cardiovasculares maiores (eventos isquêmicos do coração e encefálicos), além de reduzir a mortalidade e desfechos renais, como desenvolvimento de novos casos de macroalbuminúria, queda da TFGe, progressão para doença renal terminal e morte de causa renal em 17% (Kristensen *et al.*, 2019; Muskiet *et al.*, 2018; Marso *et al.*, 2016a; Marso *et al.*, 2016b; Holman *et al.*, 2017; Hernandez *et al.*, 2018; Gerstein *et al.*, 2019; Husain *et al.*, 2019).

Os GLP-1 RAs, assim como os medicamentos citados anteriormente, atuam em diversos mecanismos da fisiopatologia da DRD, promovendo efeito protetor renal por diminuir inflamação, estresse oxidativo, fibrose renal e esclerose glomerular, além de

apresentar aumento da natriurese e controle glicêmico (Kawanami; Takashi, 2020). A maioria dos GLP-1 RAs não necessita de ajuste de dose quanto à TFG, como liraglutida, dulaglutida e semaglutida (ElSayed *et al.*, 2023; KDIGO, 2022). A maior dificuldade quanto à continuidade do tratamento se deve aos efeitos gastrointestinais dessa classe (Kristensen *et al.*, 2019). Os medicamentos dessa classe e suas respectivas apresentações comerciais estão presentes no Quadro 14.

Recentemente, foi publicada uma revisão sistemática sobre o efeito da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria e a função renal em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2. A tirzepatida foi associada a uma redução significativamente maior na relação albumina/creatinina urinária em comparação com os controles. Com base na análise de subgrupos, o efeito comparativo da tirzepatida foi significativo em relação ao placebo e ao regime de insulina, enquanto nenhuma diferença foi observada em comparação com a semaglutida. O efeito benéfico da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria permaneceu significativo em todas as doses investigadas (5, 10 e 15 mg), e um efeito neutro foi observado sobre a taxa de filtração glomerular estimada (Karakasis *et al.*, 2023).

Quadro 13 – Principais estudos sobre o uso de GLP-1 RA em pacientes com DM

Estudo e droga	Crítérios de inclusão	Resultado
ELIXA (N=6068) Lixisenatida	TFGe: > 30 ml/min/1.73 m ² Normoalbuminúria: 74% (N=4441) Microalbuminúria: 19% (N=1148) Macroalbuminúria: 7% (N=389)	↓ Macroalbuminúria
LEADER (N=9.340) Liraglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=224) TFGe: ≥ 30 ml/min/1.73 m ² (N=9116)	↓ Morte de causa cardiovascular
SUSTAIN-6 (N=3.297) Semaglutida	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=107) TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=939)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM, AVE e DRD
EXSCEL (N=14.752) Exenatida	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=3191) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=11514)	Não houve diminuição significativa dos eventos cardiovasculares.
HARMONY (N=9463) Albiglutide	TFGe: < 60 ml/min/1.73 m ² (N=2222) TFGe: ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (N=7241)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Peso corporal
REWIND (N=9901)	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=105) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ²	↓ Morte de causa cardiovascular

Dulaglutida	(N=2094) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N= 7441)	↓ Incidência de IAM e AVE ↓ Macroalbuminúria, queda da TFGe e diálise
PIONEER 6 (N=3183) Semaglutida oral	TFGe: < 30 ml/min/1.73 m ² (N=29) TFGe: 30-59 ml/min/1.73 m ² (N=827) TFGe: > 60 ml/min/1.73 m ² (N= 2308)	↓ Morte de causa cardiovascular ↓ Incidência de IAM e AVE

Fonte: Elaborado pela autora (2024)

Quadro 14 – Apresentações comerciais dos GLP-1 RA

Droga	Apresentação comercial
Dulaglutida	Trulicity [®] 0.75 mg/0.5 ml e 1.5 mg/0.5 ml
Exenatida de ação curta	Byetta [®] 250 mcg/ml
Exenatida de liberação estendida	Bydureon [®] 2mg
Liraglutida	Victoza [®] 6 mg/ml
Lixisenatida	Lyxumia [®] 0.05 mg/ml e 0.1 mg/ml
Semaglutida (injetável)	Ozempic [®] 1.34 mg/ml
Semaglutida (oral)	Rybelsus [®] 3 mg, 7 mg, 14 mg

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.2.4 Sulfonilureias e Inibidores da DPP-4 (iDPP-4)

Para pacientes com DM2 e TFG entre 15-30 ml/min/1.73 m², o uso de sulfonilureias e de inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP-4) podem ser considerados para melhorar o controle glicêmico (Bertoluci *et al.*, 2023); porém, uma revisão recente aponta para a importância dos GLP-1 RA e iSGLT2 como fármacos de primeira escolha, dando preferência ao seu uso em relação a sulfonilureias e iDPP-4 (De Bhailís; Azmi; Kalra, 2021).

Dentre as sulfonilureias, a glipizida (Minidiab[®]) e a glicazida (Diamicron[®]) podem ser utilizadas para o controle glicêmico em paciente com DRD e TFGe > 30 ml/min/1.73 m²; em caso de valores menores da TFGe, podem ser utilizadas com cautela e titulação da dose (Shrishrimal; Hart; Michota, 2009). Todavia, essas medicações ainda permanecem com indicação em bula da ANVISA para não serem utilizadas em pacientes com insuficiência renal grave (TFGe < 30 ml/min/1.73 m²). Os ajustes de dose quanto à TFG encontram-se no Quadro 15.

2.4.2.5 Glitazonas

As glitazonas (tiazolidinedionas) são agonistas dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo gama (PPAR- γ), expressos principalmente no tecido adiposo. Atualmente, o único representante do grupo disponível é a pioglitazona, nas doses de 15, 30 e 45 mg. Ela tem o efeito de aumentar a sensibilidade à insulina no tecido muscular, nos adipócitos e hepatócitos. Essa medicação é totalmente metabolizada pelo fígado, portanto nenhum ajuste de dose é necessário de acordo com TFGe; no entanto, ela é contraindicada em casos de insuficiência cardíaca classes III e IV, insuficiência hepática e na gestação. Em pacientes com disfunção renal avançada, recomenda-se cautela quanto ao seu uso devido ao risco aumentado de retenção hídrica, anemia e fragilidade óssea, que são características desses indivíduos e podem ser potencializadas pelo uso da pioglitazona (Vilar, 2021; SBD, 2023; Pugliese *et al.*, 2020).

2.4.2.6 Insulinoterapia

A SBD indica o início de insulinoterapia no DRD em pacientes com TFG < 30 ml/min/1.73 m², iniciando esquema com insulina basal e podendo progredir para esquema insulina basal-bolus. Além disso, para esses pacientes, há uma maior recomendação do uso de GLP-1 RAs e iDPP-4 (naqueles com TFGe entre 15 e 30 ml/min/1.73 m²) em detrimento dos iSGLT2 (Bertoluci *et al.*, 2023).

Os principais estudos fornecem dados positivos para o uso das insulinas glargina e degludeca, afirmando sobre a segurança quanto ao seu uso, mas apresentando divergências quanto à presença de hipoglicemia; porém, o estudo multicêntrico BRIGHT, ao observar pacientes recebendo degludeca ou glargina por 24 semanas, concluiu que a insulina glargina foi mais eficiente em reduzir as taxas de HbA1c, sem diferença na ocorrência de hipoglicemia quando comparada aos grupos (Marso *et al.*, 2017; Haluzík *et al.*, 2020).

Quadro 15 – Ajuste de dose dos antidiabéticos orais e da insulina a partir da TFGe

Classe	Agente	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3a	Estágio 3b	Estágio 4	Estágio 5
TFG (ml/min/1.73m²)		> 90	89-60	59-45	44-30	29-15	< 15
Biguanidas	Metformina	0,5-2g/dia			1g/dia	Evitar < 30	
Sulfonilureias	Gliclazida	30-120mg/dia				Experiência limitada	
	Glimepirida	1-8mg/dia			Experiência limitada		
	Glipizida	2,5-20mg/dia				Experiência limitada	
	Glibenclamida	2,5-20mg/dia	Titular	Evitar < 60			
Glinidas	Repaglinida	0,5-2mg/dia				Experiência limitada	
	Nateglinida	60-120mg/dia			Evitar < 45		
Acarbose		50-300mg/dia			Evitar < 45		
Pioglitazona		15-45mg/dia					Exp. limitada
IDPP-4	Alogliptina	25mg/dia		12,5mg/dia		6,25mg/dia	
	Sitagliptina	100mg/dia			50mg/dia		25 mg/dia
	Vildagliptina	100mg/dia			50mg/dia		
	Saxagliptina	5mg/dia			2,5mg/dia		
	Linagliptina	5mg/dia					
	Evogliptina	5 mg/dia					Exp. limitada
GLP1-RA	Exenatida	5-20ug/dia	5-10ug/dia		Evitar < 45		
	Liraglutida	0,6-1,8mg/dia					Exp. limitada
	Dulaglutida	0,75-1,5mg/semana					Exp. limitada
	Semaglutida SC	0,25-1mg/semana					Exp. limitada
	Semaglutida OR	3-14mg/dia					Exp. limitada
ISGLT2	Dapaglifozina	10mg/dia				Exp. limitada (<25)	
	Canaglifozina	100-300mg/dia				Exp. limitada (<35)	
	Empaglifozina	10-25mg/dia				Exp. Limitada (<30)	
Insulinas		Manter dose		Reduzir dose 25%			

Fonte: Adaptado de Bertoluci *et al.* (2022)

2.4.2.7 Controle pressórico

Em pacientes com diabetes, reduções de 10 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) foram associadas a um menor risco de complicações microvasculares, em especial a albuminúria (Emdin *et al.*, 2015). Nesse sentido, em virtude do seu papel na fisiopatologia da nefropatia diabética, o controle da pressão arterial no paciente com diabetes deve ser realizado de forma adequada, acompanhado de reduções também na variabilidade pressórica, com o intuito de reduzir o risco de desenvolvimento e progressão da DRC nesses pacientes (Bertoluci *et al.*, 2023; ElSayed *et al.*, 2023).

As sociedades americana (ElSayed *et al.*, 2023) e brasileira (Bertoluci *et al.*, 2023) de diabetes recomendam o alvo de PA < 130/80 mmHg para pacientes com doença renal, em virtude do alto risco cardiovascular e de progressão da doença, desde que essa meta seja atingida com cautela. Já a KDIGO (2021) recomenda a meta de PAS < 120 mmHg para pacientes com ou sem diabetes que não estejam em terapia dialítica, sendo possível a individualização dos alvos de acordo com a clínica do paciente. As metas de acordo com cada sociedade estão resumidas no Quadro 16.

Quadro 16 – Metas terapêuticas da PA de acordo com as diferentes sociedades

Sociedade	Alvo
American Diabetes Association, 2024	<130/80 mmHg
Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023	<130/80 mmHg
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2021	PAS <120 mmHg Metas mais flexíveis para pacientes com baixa expectativa de vida ou com hipotensão ortostática sintomática
American Heart Association/American College of Cardiology, 2017	<130/90 mmHg
Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017	<130/90 mmHg

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Em geral, é consenso que as metas pressóricas para pacientes com doença renal sejam mais rígidas do que nos pacientes não acometidos por essa enfermidade; entretanto, em pacientes com diabetes, a meta a ser seguida continua indefinida, sendo objetivo de diversos estudos que analisam riscos e benefícios de alvos menos flexíveis (Berl *et al.*, 2005; Turner, 1998; Aggarwal *et al.*, 2019; The Sprint Research Group, 2015; Xie *et al.*, 2016).

Aggarwal *et al.* (2019), analisando os dados de cerca de 4.900 pacientes com doença renal crônica de 4 ensaios clínicos randomizados (AASK, ACCORD, MDRD, SPRINT), observaram uma redução da mortalidade em um subgrupo de pacientes com TFG < 60 ml/min/1.73 m² que não estavam em controle glicêmico intensivo e que utilizaram a metas mais rígidas de controle da PAS (< 130 mmHg). Em contrapartida, individualmente, o estudo SPRINT encontrou maior frequência de injúria renal crônica e diminuição >30% na TFG em pacientes que realizaram controle intensivo da PA quando comparado ao grupo de controle tradicional (The Sprint Research Group, 2015). Similarmente, Berl *et al.* (2005), em ensaio clínico randomizado (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) com 1.590 pacientes com DM e DRD, identificaram aumento do risco cardiovascular quando utilizada a meta de PA ≤ 120/85

mmHg, sugerindo que esse seria o limite inferior no qual os riscos de um controle intensivo superariam seus benefícios.

No final de 2023, o ensaio clínico OPTIMAL-DIABETES, que estava em andamento desde 2019, foi concluído. Esse foi o maior estudo de nível global avaliando se metas mais rígidas ($PAS < 120$ mmHg) diminuirão a incidência de eventos cardiovasculares; O Centro de Pesquisa em Endocrinologia, localizado no Hospital João de Barros Barreto, em Belém/PA, fez parte da execução desse estudo (Berwanger *et al.*, 2024). Os resultados do estudo, previstos para 2024/2025, são muito esperados em razão das evidências necessárias sobre o benefício do controle pressórico intensivo em pacientes diabéticos e em pacientes pós-acidente vascular cerebral (AVC).

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina II são os medicamentos recomendados como terapia inicial para controle da PA em pacientes que apresentem aumento de albuminúria, independente dos níveis pressóricos (Bertoluci *et al.*, 2022). Em pacientes com DM2, o tratamento com IECA/BRA resultou em benefício na redução e progressão da doença tanto em pacientes com microalbuminúria quanto com normoalbuminúria, enquanto em pacientes com DM1 os benefícios foram significativos somente naqueles que já tinham microalbuminúria (Hirst *et al.*, 2012). A ADA recomenda o uso de bloqueadores dos SRAA para os pacientes com DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS) que apresentem micro ou macroalbuminúria, sendo desestimulado o seu uso como prevenção primária na presença de normoalbuminúria, valores pressóricos normais ou $TFG > 90$ ml/min/1.73 m² (ADA *et al.*, 2024). Além disso, o uso de combinado de IECA e BRA não é recomendado por ambas as diretrizes, pois apresenta maior risco de hipercalcemia, piora da função renal e hipotensão postural.

Ademais, Zhang *et al.* (2020), em uma meta-análise com 44 ensaios clínicos randomizados em pacientes com DRC estágios 3-5, observaram que o uso de IECA apresenta mais benefícios quanto à prevenção de eventos cardiovasculares e renais, quando comparado à administração de BRA nesses pacientes. Liu, Ma e Li (2020) também observaram esses resultados em pacientes com DRD; porém, nessa meta-análise, os autores verificaram que o uso de BRA foi associado a uma menor incidência de insuficiência renal (estágio V). As duas podem ser utilizadas até a máxima dose tolerada pelos pacientes e, caso uma classe ocasiona efeitos adversos, pode ser substituída pela outra (ADA *et al.*, 2024). Dentre os medicamentos pertencentes à classe dos BRAs, foi observada uma superioridade da telmisartana em relação à losartana por causar uma diminuição mais acentuada na albuminúria dos pacientes diabéticos e hipertensos com DRD (Bakris *et al.*, 2008).

Outros anti-hipertensivos podem ser utilizados em associação com IECA/BRA, de acordo com os valores pressóricos do paciente. Em pacientes com PAS 20 mmHg e/ou PAD 10 mmHg acima do seu alvo, é recomendado iniciar terapia dual, sendo um deles um diurético tiazídico ou um bloqueador do canal de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos. A combinação de BCC com IECA/BRA é preferível em razão de evidências que demonstram redução de eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco, além de melhora no metabolismo e na função renal (Bertoluci *et al.*, 2022; Jamerson *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2012). A dose e os ajustes, de acordo com o Clearance de creatinina (CrCl), de fármacos representantes das classes IECA e BRA estão descritos nos Quadros 17 e 18.

Quadro 17 – Dose e ajuste de dose de inibidores da enzima conversora de angiotensina

Droga	Apresentações comerciais	Dose	Ajuste de dose
Captopril	Captosen®/Captocord® /Captotec®/ Capoten®/ Capox®/ Captolab®/ Captomed®/ Captosen® 12,5 mg, 25 mg e 50 mg	50 mg/dia (25 mg 2x/dia)	TFGe: 10-50 ml/min/1.73 m²: 75% da dose a cada 12h TFGe < 10 ml/min/1.73 m²: 50% da dose a cada 24h
Enalapril	Renitec®/ Renalapril®/ Renopril®/Sanvapress®/ Vasopril®/ Pressomede®/ Pressotec®/ Pryltec®/ Enalamed®/ Eupressin®/ Renitec®/ Enaplex®/ Flossotec® 5 mg, 10 mg e 20 mg	10-20 mg/dia	TFG > 30 ml/min/1.73 m²: 5-10 mg/dia TFG > 10 ml/min/1.73 m²: 2,5-5 mg/dia TFG < 10 ml/min/1.73 m²: 2,5 mg/dia nos dias de diálise; em dias sem diálise ajustar dose conforme PA
Ramipril	Naprix®/Triatec®/ Triatec Prevent ® Comprimido 2,5 mg, 5 mg e 10 mg/ Cápsula 10 mg	2,5 mg/dia	TFGe: 20-50 ml/min/1.73 m²: 1,25 mg-5 mg/dia

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Quadro 18 – Dose e ajuste de dose de bloqueadores dos receptores de angiotensina

Droga	Apresentações comerciais	Dose	Ajuste de dose
Losartana	Cozaar®/ Corus ®/ Losartec®/ Torlos®/ Lorsacor®/ Cytrana®/ Arartan®/ Lotanol®/ Zaarpress®/ Zart®/ Cozaless®/ Aradois®/ Lanzacor®	50-100 mg/dia	Sem ajuste de dose
Telmisartana	Micardis®/ Bramicar®/ Telmigran®/ Telmisart®	40-80 mg/dia	Sem ajuste de dose
Valsartana	Angio II®/ Brasart®/ Cosartan®/ Diovan®/ Rovelan®/ Vivapress®/ Valtana®/ Aval®/ Bravan®/ Cosartan®/ Neosatan®/ Rovelan®/ Valsacor®/ Aracor®/ Vartaz®/ Diobrate®/ Velitron ®/ Arterox®/ Teuvar®	80-160 mg/dia	TFGe < 30 ml/min/1.73 m ² : usar com cautela

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

Além disso, em pacientes com macroalbuminúria e DM e em pacientes com hipertensão resistente, o uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), em associação com IECA e/ou BRA, é recomendado com evidências de redução da albuminúria neste grupo (Bertoluci *et al.*, 2022; Mehdi *et al.*, 2009; Agarwal *et al.*, 2021). Os ARM não esteroidais são mais apropriados para adultos com DM2 que apresentam alto risco de progressão da DRC e eventos cardiovasculares, conforme demonstrado pela albuminúria persistente, apesar da existência de outras terapias padrão de tratamento. Esses medicamentos podem ser adicionados a um IECA e a um SGLT2i para o tratamento de DM2 e DRC em adultos (KDIGO, 2022).

Os grandes estudos *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease* (Agarwal *et al.*, 2022) e *Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic* (Filippatos *et al.*, 2021), que foram ensaios controlados por placebo, e a sua análise conjunta (Agarwal *et al.*, 2022), demonstraram que a finerenona (um ARM não esteroideal) reduziu o risco cardiovascular em pessoas com DRC e DM2. O benefício deveu-se, em grande parte, a uma redução de 22% no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, sem um efeito claro no AVC. A diretriz da KDIGO sugere o uso de um ARM não esteroideal com benefício renal ou cardiovascular comprovado para adultos com DM2, com uma TFG_e >25 ml/min/1,73 m², concentração sérica de potássio <4,8 mmol/l, e albuminúria (>30 mg/g) (Quadro 19) (KDIGO, 2022). No dia 16 de janeiro de 2023, houve a aprovação do registro da finerenona pela ANVISA, a qual já está sendo comercializada no Brasil pelo nome comercial Firalta®, nas apresentações de 10 e 20 mg.

Quadro 19 – Monitorização do potássio sérico durante o tratamento com finerenona

K ⁺ < 4,8 mmol/l	K ⁺ 4.9-5.5 mmol/l	K ⁺ > 5,5 mmol/l
• Iniciar finerenona • 10 mg por dia se a TFG_e for de 25-59 ml/min por 1,73 m² • 20 mg por dia se a TFG_e for ≥60 ml/min por 1,73 m² • Monitorizar o K⁺ 1 mês após o início e depois de 4 em 4 meses • Aumentar a dose para 20 mg por dia, se estiver tomando 10 mg por dia • Reiniciar a dose de 10 mg por dia se a dose tiver sido suspensa devido a hipercalemia e K⁺ agora < 5,0 mmol/l	• Continuar com finerenona 10 mg ou 20 mg • Monitorizar o K⁺ de 4 em 4 meses	• Suspender a finerenona • Considerar ajustes na dieta ou nos medicamentos concomitantes para atenuar a hipercalemia • Verificar novamente o K⁺ • Considerar o reinício se/quando o K⁺ for ≤ 5,0 mmol/l

Fonte: Adaptado de KDIGO (2022)

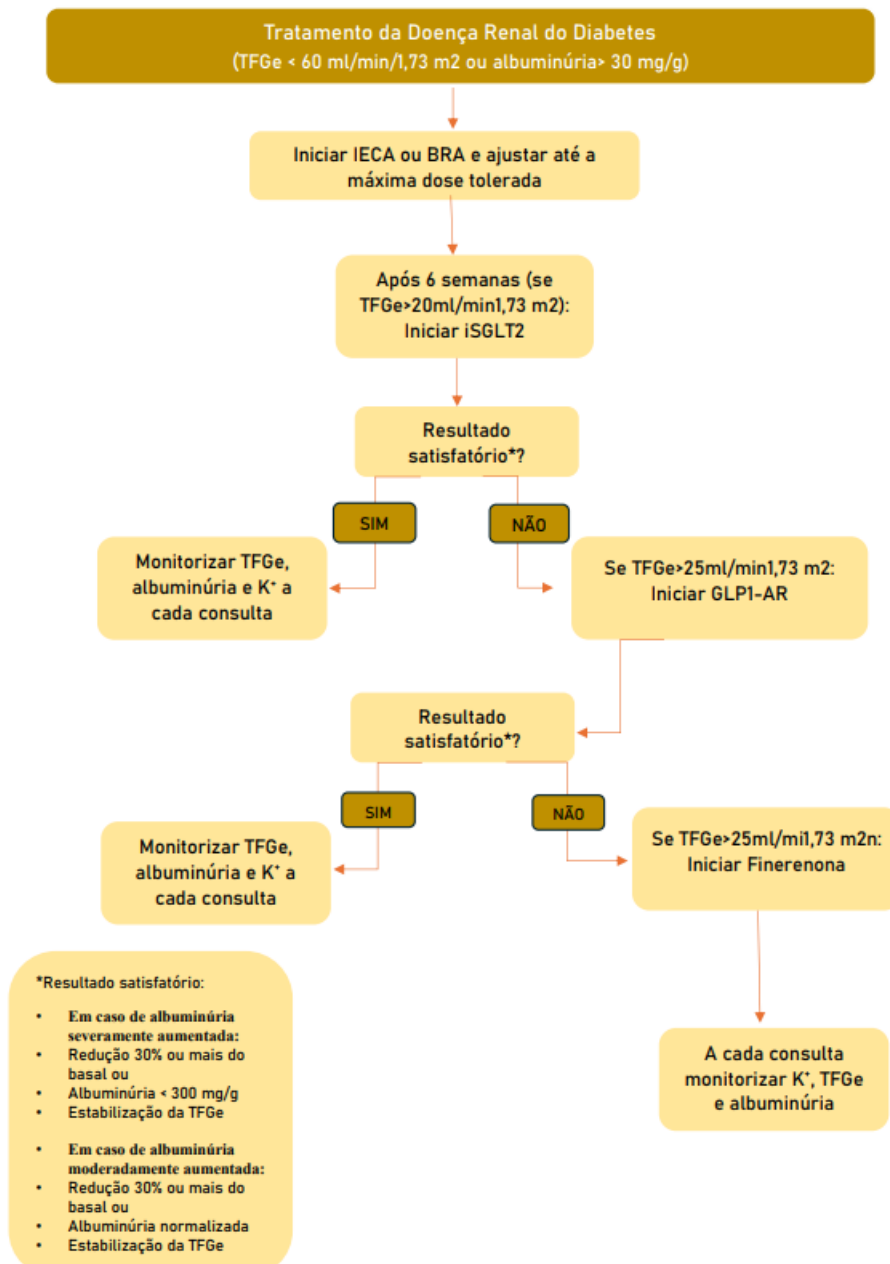
A espironolactona é uma opção de ARM esteroidal que pode ser utilizada como terapia combinada; no entanto, deve-se estar atento aos efeitos colaterais, principalmente ginecomastia e hipercalcemia, de modo que estudos sobre a eficácia e segurança de seu uso em pacientes em terapia dialítica ainda estão em andamento, não sendo inicialmente recomendado para esses pacientes (Charytan *et al.*, 2019; Walsh *et al.*, 2023; University Hospital (Brest), 2023).

Os antagonistas dos receptores da endotelina reduzem a albuminúria e a pressão arterial, mas também podem causar retenção de sódio. Um ensaio utilizando doses elevadas de avosentan, um antagonista não seletivo dos receptores da endotelina em doentes com diabetes e doença renal crônica, foi interrompido prematuramente devido à elevação da incidência de insuficiência cardíaca. Em contrapartida, o tratamento a curto prazo com doses baixas do antagonista mais seletivo do receptor da endotelina, o atrasentan, reduziu a albuminúria sem causar retenção significativa de líquidos. Os respondedores ao atrasentan foram selecionados com base no grau de redução da albuminúria durante um período de tratamento de seis semanas com atrasentan, excluindo os pacientes que tiveram retenção de líquidos durante esse período para minimizar o risco de insuficiência cardíaca.

Durante um acompanhamento médio de 2,2 anos, o atrasentan reduziu a taxa do *endpoint* renal primário em comparação com o placebo (n=79 [6,0%] vs. 105 [7,9%]). A internação hospitalar por insuficiência cardíaca ocorreu em 47 (3,5%) pacientes no grupo atrasentan e 34 (2,6%) pacientes no grupo placebo. Os pacientes que apresentaram redução substancial da albuminúria e sinais mínimos de retenção de sódio durante o tratamento de curto prazo com atrasentan em dose baixa tiveram uma redução significativa de evento renal durante o tratamento prolongado com atrasentan em comparação com placebo. Esses dados apoiam o papel do atrasentan na modificação do risco renal em doentes selecionados com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (Heerspink *et al.*, 2019).

A estratégia para o controle da DRD está proposta no Fluxograma 4 (Figura 5).

Figura 5 – Fluxograma 4: Tratamento da doença renal do diabetes



Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.2.8 Controle lipídico

Acerca da investigação do controle lipídico em pacientes com DRC, a KDIGO possui duas principais recomendações: pacientes recém-diagnosticados com DRC devem ter o perfil lipídico investigado — colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos — enquanto pacientes com DRC não devem receber rotinas de exames sobre perfil lipídico, devido à falta de evidências para melhora clínica ou adesão à terapia para dislipidemia (Wanner *et al.*, 2014). A SBD, em concordância com a

KDIGO, recomenda o uso de estatinas de alta potência para pacientes com TFG_e < 60 ml/min/1.73 m² e pós-transplante renal, reduzindo risco renal e cardiovascular; no entanto, pacientes em diálise não devem iniciar o uso de estatinas, apenas manter caso já fizessem uso (Bertoluci *et al.*, 2022; Wanner *et al.*, 2014).

O estudo CARDS, desenvolvido em 2009, avaliou o uso da atorvastatina em pacientes com DM2, encontrando melhora na TFG_e em pacientes com albuminúria, porém sem afetar a incidência de albuminúria ou regressão para normoalbuminúria (Colhoun *et al.*, 2009). Posteriormente, o estudo SHARP testou os efeitos de terapia dupla com sinvastatina (20 mg) e ezetimibe (10 mg), encontrando diminuição na incidência de eventos ateroscleróticos em pacientes com DRC, porém não encontrou evidências suficientes para diferir a taxa de desfechos entre pacientes dialíticos e não dialíticos (Baigent *et al.*, 2011). Além destes, os estudos 4D e AURORA analisaram, respectivamente, o uso de atorvastatina e rosuvastatina em pacientes dialíticos, e ambos não encontraram resultados significativos quanto a desfechos cardiovasculares (IAM e acidente vascular encefálico (AVE)), justificando a recomendação de não iniciar o tratamento com estatinas em pacientes em terapia de substituição renal (Wanner *et al.*, 2005; Fellström *et al.*, 2009). Os principais hipolipemiantes utilizados no tratamento da DRD estão representados no Quadro 20.

Quadro 20 – Dose e ajuste de dose de hipolipemiantes

Druga	Apresentação comercial	Dose	Ajuste de dose
Sinvastatina	Zocor®/ Clinfar®/ Cordiron®/ Lipotex®/ Menocol®/ Sinvalip®/ Sinvascor®/ Sinvasmax®/ Sinvastacor®/ Sinastamed®/ Sinvaston®/ Sinvatrox®/ Sinvax®/ Sinvthal®/ Sistiphar®/ Vaslip®	10-80 mg	TFG _e < 30 ml/min/1.73 m ² : 5 mg/dia
Atorvastatina	Citalor®/ Ateroma®/ Ateroleess®/ Atorvasterol®/ Corastorva®/ Kolevas®/ Lipigran®/ Lipistat®/ Lipitor®/ Lpthal®/ Luminarte®/ Obviso®/ Torvaris®/ Torvilip®/ Vast®/ Vazttorin®/ Volunta®	10-80 mg	Não requer ajuste de dose
Rosuvastatina	Crestor®/ Estrentor®/ Plenance®/ Rostatin®/ Rosucor®/ Rosulib®/ Rosustatin®/ Rosuvast®/ Rosuvas®/ Rosuvascor®/ Sancel®/ Trezor®/ Vivacor®/ Zinpass®	5-40 mg	TFG _e < 30 ml/min/1.73 m ² : 5-10 mg/dia
Fenofibrato	Lipidil®/ Fenobraty®/ Hipofithy®/ Lanpexio®/ Lipanon®/ Lipobrato®/ Reducofen®	160-250 mg/dia	TFG _e : 30-80 ml/min/1.73 m ² : iniciar com 43 mg/dia TFG _e < 30 ml/min/1.73 m ² : contraindicado

Fonte: Elaborado pela autora (2024).

2.4.3 Novas perspectivas no tratamento da DRD

No dia 13 de maio de 2022, a *Food and Drugs Administration* (FDA) aprovou o uso da tirzepatida (Mounjaro®), um novo GLP1-RA injetável semanal, disponível nas doses de 5 mg, 10 mg e 15 mg. Em uma recente meta-análise, a tirzepatida obteve resultados melhores na redução da HbA1c e do peso dos pacientes quando comparada com outros GLP1-RAs e insulina basal (Karagiannis *et al.*, 2022). Mais recentemente, como já citado anteriormente, um estudo demonstrou um efeito benéfico da tirzepatida sobre os níveis de albuminúria em pacientes com DRD (Karakasis *et al.*, 2023).

Quanto à redução de peso, o estudo SURMOUNT-1 apresentou (a partir de média inicial de peso, 104,8 kg) reduções de 15%, 19,5% e 20,9% no peso dos pacientes com uso de 5 mg/semana, 10 mg/semana e 15 mg/semana de Tirzepatida, respectivamente (Jastreboff *et al.*, 2022). Em 24 de setembro de 2023, a ANVISA aprovou essa medicação para ser comercializada no Brasil.

Por fim, estudos apontam para a evidência de um efeito nefroprotetor da vitamina D em pacientes com DM, além de agir na redução da albuminúria (De Zeeuw *et al.*, 2010; De Boer *et al.*, 2012). Em concordância com esses achados, estudos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa encontraram relação entre o uso de altas doses de vitamina D em pacientes com DM1 e DM2 e a diminuição da albuminúria, menor prevalência da DRD em pacientes com DM1 e relação entre menores níveis de vitamina D com a presença e a severidade da DRD (Felício *et al.*, 2016; Felício *et al.*, 2017; Felício *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

- ADVANCE COLLABORATIVE GROUP; PATEL, A.; MACMAHON, S.; CHALMERS, J.; NEAL, B.; BILLOT, L.; WOODWARD, M.; MARRE, M.; COOPER, M.; GLASZIOU, P.; GROBBEE, D.; HAMET, P.; HARRAP, S.; HELLER, S.; LIU, L.; MANCIA, G.; MOGENSEN, C. E.; PAN, C.; POULTER, N.; RODGERS, A.; WILLIAMS, B.; BOMPOINT, S.; GALAN, B. E.; JOSHI, R.; TRAVERT, F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p. 2560–2572, 12 jun. 2008.
- AGARWAL, R.; KOLKHOF, P.; BAKRIS, G.; BAUERSACHS, J.; HALLER, H.; WADA, T.; ZANNAD, F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. **European Heart Journal**, v. 42, n. 2, p. 152–161, 7 jan. 2021.
- AGARWAL, R.; FILIPPATOS, G.; PITT, B.; ANKER, S. D.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; GEBEL, M.; RUILOPE, L. M.; BAKRIS, G. L.; FIDELIO-DKD AND FIGARO-DKD INVESTIGATORS. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. **European Heart Journal**, v. 43, n. 6, p. 474–484, 10 fev. 2022.
- AGGARWAL, R.; PETRIE, B.; BALA, W.; CHIU, N. Mortality Outcomes With Intensive Blood Pressure Targets in Chronic Kidney Disease Patients: a pooled individual patient data analysis from randomized trials. **Hypertension**, v. 73, n. 6, p. 1275–1282, jun. 2019.
- A/L B VASANTH RAO, V. R.; TAN, S. H.; CANDASAMY, M.; BHATTAMISRA, S. K. Diabetic nephropathy: An update on pathogenesis and drug development. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 754–762, jan. 2019.
- ADA - AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE; ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; BANNURU, R. R.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B. S.; EKHLASPOUR, L.; HILLIARD, M. E.; JOHNSON, E. L.; KHUNTI, K.; LINGVAY, I.; MATFIN, G.; MCCOY, R. G.; PERRY, M. L.; PILLA, S. J.; POLSKY, S.; PRAHALAD, P.; PRATLEY, R. E.; SEGAL, A. R.; SELEY, J. J.; STANTON, R. C.; GABBAY, R. A. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, v. 47, n. Supplement_1, p. S219–S230, 1 jan. 2024.
- ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; FERREIRA, J. P.; BOCCHI, E.; BÖHM, M.; BRUNNER-LA ROCCA, H.-P.; CHOI, D.-J.; CHOPRA, V.; CHUQUIURE-VALENZUELA, E.; GIANNETTI, N.; GOMEZ-MESA, J. E.; JANSSENS, S.; JANUZZI, J. L.; GONZALEZ-JUANATEY, J. R.; MERKELY, B.; NICHOLLS, S. J.; PERRONE, S. V.; PIÑA, I. L.; PONIKOWSKI, P.; SENNI, M.; SIM, D.; SPINAR, J.; SQUIRE, I.; TADDEI, S.; TSUTSUI, H.; VERMA, S.; VINEREANU, D.; ZHANG, J.; CARSON, P.; LAM, C. S. P.; MARX, N.; ZELLER, C.; SATTAR, N.; JAMAL, W.; SCHNAIDT, S.; SCHNEE, J. M.; BRUECKMANN, M.; POCOCK, S. J.; ZANNAD, F.; PACKER, M.; EMPEROR-PRESERVED TRIAL INVESTIGATORS. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451–1461, 14 out. 2021.
- BAIGENT, C.; LANDRAY, M. J.; REITH, C.; EMBERSON, J.; WHEELER, D. C.; TOMSON, C.; WANNER, C.; KRANE, V.; CASS, A.; CRAIG, J.; NEAL, B.; JIANG, L.;

HOOI, L. S.; LEVIN, A.; AGODOA, L.; GAZIANO, M.; KASISKE, B.; WALKER, R.; MASSY, Z. A.; FELDT-RASMUSSEN, B.; KRAIRITTICHA, U.; OPHASCHAROENSUK, V.; FELLSTRÖM, B.; HOLDAAS, H.; TESAR, V.; WIECEK, A.; GROBBEE, D.; DE ZEUW, D.; GRÖNHAGEN-RISKA, C.; DASGUPTA, T.; LEWIS, D.; HERRINGTON, W.; MAFHAM, M.; MAJONI, W.; WALLENDZUS, K.; GRIMM, R.; PEDERSEN, T.; TOBERT, J.; ARMITAGE, J.; BAXTER, A.; BRAY, C.; CHEN, Y.; CHEN, Z.; HILL, M.; KNOTT, C.; PARISH, S.; SIMPSON, D.; SLEIGHT, P.; YOUNG, A.; COLLINS, R.; SHARP INVESTIGATORS. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 377, n. 9784, p. 2181–2192, jun. 2011.

BAKRIS, G.; BURGESS, E.; WEIR, M.; DAVIDAI, G.; KOVAL, S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 74, n. 3, p. 364–369, ago. 2008.

BAKRIS, G. L.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; PITT, B.; RUILOPE, L. M.; ROSSING, P.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P.; JOSEPH, A.; FILIPPATOS, G. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 23, p. 2219–2229, 3 dez. 2020.

BARUTTA, F.; BELLINI, S.; CANEPA, S.; DURAZZO, M.; GRUDEN, G. Novel biomarkers of diabetic kidney disease: current status and potential clinical application. **Acta Diabetologica**, v. 58, n. 7, p. 819–830, jul. 2021.

BATH, D. L.; KUMBHANI, D. J. Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk – SCORED. American College of Cardiology, Washington, DC, 4 fev. 2022. Disponível em: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2020/11/11/22/02/SCORED>. Acesso em: 31 jan. 2024.

BATTELINO, T.; DANNE, T.; BERGENSTAL, R. M.; AMIEL, S. A.; BECK, R.; BIESTER, T.; BOSI, E.; BUCKINGHAM, B. A.; CEFALU, W. T.; CLOSE, K. L.; COBELLI, C.; DASSAU, E.; DEVRIES, J. H.; DONAGHUE, K. C.; DOVC, K.; DOYLE, F. J.; GARG, S.; GRUNBERGER, G.; HELLER, S.; HEINEMANN, L.; HIRSCH, I. B.; HOVORKA, R.; JIA, W.; KORDONOURI, O.; MAYOROV, A.; MATHIEU, C.; MURPHY, H. R.; NIMRI, R.; NORGAARD, K.; PARKIN, C. G.; RENARD, E.; RODBARD, D.; SABOO, B.; SCHATZ, D.; STONER, K.; URAKAMI, T.; WEINZIMER, S. A.; PHILLIP, M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. **Diabetes Care**, v. 42, n. 8, p. 1593–1603, 1 ago. 2019.

BERL, T.; HUNSICKER, L. G.; LEWIS, J. B.; PFEFFER, M. A.; PORUSH, J. G.; ROULEAU, J.-L.; DRURY, P. L.; ESMATJES, E.; HRICIK, D.; POHL, M.; RAZ, I.; VANHILLE, P.; WIEGMANN, T. B.; WOLFE, B. M.; LOCATELLI, F.; GOLDBERGER, S. Z.; LEWIS, E. J. Impact of Achieved Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 2170–2179, jul. 2005.

BERTOLUCI, M. C.; FORTI, A. C. E.; ALMEIDA-PITITTO, B. D.; VANCEA, D.; VALENTE, F.; SILVA JUNIOR, J. C. D.; SALLES, J. E.; SÁ, J. R. D.; DAMACENO, L.;

ZAJDENVERG, L.; CALLIARI, L. E. P.; LAURIA, M.; RODACKI, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; LAMOUNIER, R. N.; VENCIO, S. A. C.; PAZ, S.; RAMOS, S. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2023. ed. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2023.

BERTOLUCI, M. C.; FORTI, A. C. E.; PITITTO, B. D. A.; VANCEA, D. M. M.; MALERBI, F. E. K.; VALENTE, F.; SÁ, J. R. D.; SILVA JUNIOR, J. C. D.; ZAJDENVERG, L.; CALLIARI, L. E. P.; RODACKI, M.; MONTENEGRO JUNIOR, R. M.; LAMOUNIER, R. N.; VENCIO, S. A. C.; OLIVEIRA, S. K. P. D.; GONSALES, S. C. R.; DAMACENO, L. F. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2022. ed. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2022.

BERWANGER, O. Large-Scale Randomized Clinical Trial Assessing Intensive Blood Pressure Control for Reduction of Major Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus (OPTIMAL-DIABETES). **ClinicalTrials.gov**, Washington, DC, 3 jan. 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04040634>. Acesso em: 31 jan. 2024.

BRAUNWALD, E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: the vicious circles. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 62, n. 4, p. 298–302, jul. 2019.

BUYADAA, O.; MAGLIANO, D. J.; SALIM, A.; KOYE, D. N.; SHAW, J. E. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 43, n. 1, p. 122–129, 1 jan. 2020.

CACHAT, F.; COMBESCU, C.; CAUDERAY, M.; GIRARDIN, E.; CHEHADE, H. A Systematic Review of Glomerular Hyperfiltration Assessment and Definition in the Medical Literature. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 3, p. 382–389, 6 mar. 2015.

CHAGNAC, A.; ZINGERMAN, B.; ROZEN-ZVI, B.; HERMAN-EDELSTEIN, M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: the role of physical forces in the pathogenesis of chronic kidney disease in diabetes and obesity. **Nephron**, v. 143, n. 1, p. 38–42, 2019.

CHARYTAN, D. M.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A.; RAJ, D. S.; HSU, J. Y.; LANDIS, J. R.; ANDERSON, A. H.; HUNG, A. M.; MEHROTRA, R.; SHARMA, S.; WEINER, D. E.; WILLIAMS, M.; DICARLI, M.; SKALI, H.; KIMMEL, P. L.; KLIGER, A. S.; DEMBER, L. M.; HEMODIALYSIS NOVEL THERAPIES CONSORTIUM. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. **Kidney International**, v. 95, n. 4, p. 973–982, abr. 2019.

CHEN, C.; WANG, C.; HU, C.; HAN, Y.; ZHAO, L.; ZHU, X.; XIAO, L.; SUN, L. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. **Frontiers of Medicine**, v. 11, n. 3, p. 310–318, set. 2017.

CHERCHIGLIA, M. L.; MACHADO, E. L.; SZUSTER, D. A. C.; ANDRADE, E. I. G.; ACÚRCIO, F. D. A.; CAIAFFA, W. T.; SESSO, R.; GUERRA JUNIOR, A. A.; QUEIROZ, O. V. D.; GOMES, I. C. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 4, p. 639–649, ago. 2010.

CHRISTOFIDES, E. A.; DESAI, N. Optimal Early Diagnosis and Monitoring of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: addressing the barriers to albuminuria testing. **Journal of Primary Care & Community Health**, v. 12, p. 215013272110036, jan. 2021.

CHUNG, W. K.; ERION, K.; FLOREZ, J. C.; HATTERSLEY, A. T.; HIVERT, M.-F.; LEE, C. G.; MCCARTHY, M. I.; NOLAN, J. J.; NORRIS, J. M.; PEARSON, E. R.; PHILIPSON, L.; MCELVAINE, A. T.; CEFALU, W. T.; RICH, S. S.; FRANKS, P. W. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1617–1635, 1 jul. 2020.

COLHOUN, H. M.; BETTERIDGE, D. J.; DURRINGTON, P. N.; HITMAN, G. A.; NEIL, H. A. W.; LIVINGSTONE, S. J.; CHARLTON-MENYS, V.; DEMICCO, D. A.; FULLER, J. H. Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: an analysis from the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS). **American Journal of Kidney Diseases**, v. 54, n. 5, p. 810–819, nov. 2009.

DE BHAILÍS, Á. M.; AZMI, S.; KALRA, P. A. Diabetic kidney disease: update on clinical management and non-glycaemic effects of newer medications for type 2 diabetes. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 12, p. 204201882110206, jan. 2021.

DE BOER, I. H.; SACHS, M. C.; CLEARY, P. A.; HOOFNAGLE, A. N.; LACHIN, J. M.; MOLITCH, M. E.; STEFFES, M. W.; SUN, W.; ZINMAN, B.; BRUNZELL, J. D.; FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP. Circulating Vitamin D Metabolites and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4780–4788, 1 dez. 2012.

DE ZEEUW, D.; AGARWAL, R.; AMDAHL, M.; AUDHYA, P.; COYNE, D.; GARIMELLA, T.; PARVING, H.-H.; PRITCHETT, Y.; REMUZZI, G.; RITZ, E.; ANDRESS, D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9752, p. 1543–1551, nov. 2010.

DEFRONZO, R. A.; REEVES, W. B.; AWAD, A. S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 319–334, maio 2021.

DELGADO, C.; BAWEJA, M.; CREWS, D. C.; ENEANYA, N. D.; GADEGBEKE, C. A.; INKER, L. A.; MENDU, M. L.; MILLER, W. G.; MOXEY-MIMS, M. M.; ROBERTS, G. V.; ST. PETER, W. L.; WARFIELD, C.; POWE, N. R. A Unifying Approach for GFR Estimation: Recommendations of the NKF-ASN Task Force on Reassessing the Inclusion of Race in Diagnosing Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 79, n. 2, p. 268–288.e1, fev. 2022.

ELSAYED, N. A.; ALEPPO, G.; ARODA, V. R.; BANNURU, R. R.; BROWN, F. M.; BRUEMMER, D.; COLLINS, B. S.; HILLIARD, M. E.; ISAACS, D.; JOHNSON, E. L.; KAHAN, S.; KHUNTI, K.; LEON, J.; LYONS, S. K.; PERRY, M. L.; PRAHALAD, P.;

PRATLEY, R. E.; SELEY, J. J.; STANTON, R. C.; GABBAY, R. A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. **Diabetes Care**, v. 46, n. Supplement_1, p. S140–S157, 1 jan. 2023.

EMDIN, C. A.; RAHIMI, K.; NEAL, B.; CALLENDER, T.; PERKOVIC, V.; PATEL, A. Blood Pressure Lowering in Type 2 Diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 313, n. 6, p. 603, 10 fev. 2015.

FELÍCIO, J. S.; LUZ, R. M.; DE MELO, F. T. C.; RESENDE, F. S.; DE OLIVEIRA, A. F.; PEIXOTO, A. S.; ABRAHÃO NETO, J. F.; CARVALHO, C. T.; DA SILVA, D. D.; SANTOS, M. C. D.; DE QUEIROZ, N. N. M.; DE LEMOS, M. N.; YAMADA, E. S.; FELÍCIO, K. M. Vitamin D on Early Stages of Diabetic Kidney Disease: a cross-sectional study in patients with type 1 diabetes mellitus. **Frontiers in Endocrinology**, v. 7, 12 dez. 2016.

FELÍCIO, J. S.; OLIVEIRA, A. F. D.; PEIXOTO, A. S.; SOUZA, A. C. C. B. D.; ABRAHÃO NETO, J. F.; DE MELO, F. T. C.; CARVALHO, C. T.; LEMOS, M. N. D.; CAVALCANTE, S. D. N.; RESENDE, F. D. S.; SANTOS, M. C. D.; MOTTA, A. R.; JANAÚ, L. C.; YAMADA, E. S.; FELÍCIO, K. Albuminuria Reduction after High Dose of Vitamin D in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: a pilot study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 199, 14 ago. 2017.

FELÍCIO, J. S.; BRITTO, H. A. R.; CORTEZ, P. C.; RESENDE, F. S.; DE LEMOS, M. N.; DE MORAES, L. V.; DE AQUINO, V. T.; PARENTE, F. S.; DE QUEIROZ, N. N. M.; ABRAHÃO NETO, J. F.; DE ALCÂNTARA, A. L.; DA SILVA, W. M.; DE SOUZA NETO, N. J. K.; FREIRE PIANI, P. P.; DE SOUZA, Í. J. A.; SILVA, L. D. S. D.; DE OLIVEIRA, M. C. N. I.; SAID, N. M.; DE LEMOS, G. N.; DE MELO, F. T. C.; GOMES, D. L.; DE SOUZA, A. C. C. B.; DOS REIS, M. S. O.; LEAL, V. S. G.; LOBATO, I. J. C.; FELÍCIO, K. M. Association Between 25(OH)Vitamin D, HbA1c and Albuminuria in Diabetes Mellitus: data from a population-based study (VIDAMAZON). **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 723502, 7 out. 2021.

FELLSTRÖM, B. C.; JARDINE, A. G.; SCHMIEDER, R. E.; HOLDAAS, H.; BANNISTER, K.; BEUTLER, J.; CHAE, D.-W.; CHEVAILE, A.; COBBE, S. M.; GRÖNHAGEN-RISKA, C.; DE LIMA, J. J.; LINS, R.; MAYER, G.; MCMAHON, A. W.; PARVING, H.-H.; REMUZZI, G.; SAMUELSSON, O.; SONKODI, S.; SÜLEYMANLAR, G.; TSAKIRIS, D.; TESAR, V.; TODOROV, V.; WIECEK, A.; WÜTHRICH, R. P.; GOTTLOW, M.; JOHNSON, E.; ZANNAD, F.; AURORA STUDY GROUP. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 14, p. 1395–1407, 2 abr. 2009.

FILIPPATOS, G.; ANKER, S. D.; AGARWAL, R.; PITT, B.; RUILOPE, L. M.; ROSSING, P.; KOLKHOF, P.; SCHLOEMER, P.; TORNUS, I.; JOSEPH, A.; BAKRIS, G. L.; FOR THE FIDELIO-DKD INVESTIGATORS. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. **Circulation**, v. 143, n. 6, p. 540–552, 9 fev. 2021.

FIORENTINO, M.; BOLIGNANO, D.; TESAR, V.; PISANO, A.; BIESEN, W. V.; TRIPEPI, G.; D'ARRIGO, G.; GESUALDO, L. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfw070, 4 maio 2016.

GERSTEIN, H. C.; COLHOUN, H. M.; DAGENAIS, G. R.; DIAZ, R.; LAKSHMANAN, M.; PAIS, P.; PROBSTFIELD, J.; BOTROS, F. T.; RIDDLE, M. C.; RYDÉN, L.; XAVIER, D.; ATISSO, C. M.; DYAL, L.; HALL, S.; RAO-MELACINI, P.; WONG, G.; AVEZUM, A.; BASILE, J.; CHUNG, N.; CONGET, I.; CUSHMAN, W. C.; FRANEK, E.; HANCU, N.; HANEFELD, M.; HOLT, S.; JANSKY, P.; KELTEL, M.; LANAS, F.; LEITER, L. A.; LOPEZ-JARAMILLO, P.; CARDONA MUNOZ, E. G.; PIRAGS, V.; POGOSAVA, N.; RAUBENHEIMER, P. J.; SHAW, J. E.; SHEU, W. H.-H.; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T.; REWIND INVESTIGATOR. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10193, p. 131–138, jul. 2019.

HALUZÍK, M.; CHENG, A.; MÜLLER-WIELAND, D.; WESTERBACKA, J.; BOSNYAK, Z.; LAUAND, F.; MELAS-MELT, L.; KARALLIEDDE, J.; ROSENSTOCK, J.; BOLLI, G. B. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 8, p. 1369–1377, ago. 2020.

HARJUTSALO, V.; GROOP, P.-H. Epidemiology and Risk Factors for Diabetic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 21, n. 3, p. 260–266, maio 2014.

HEERSPINK, H. J. L.; STEFÁNSSON, B. V.; CORREA-ROTTER, R.; CHERTOW, G. M.; GREENE, T.; HOU, F.-F.; MANN, J. F. E.; MCMURRAY, J. J. V.; LINDBERG, M.; ROSSING, P.; SJÖSTRÖM, C. D.; TOTO, R. D.; LANGKILDE, A.-M.; WHEELER, D. C. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436–1446, 8 out. 2020.

HEERSPINK, H. J. L.; PARVING, H.-H.; ANDRESS, D. L.; BAKRIS, G.; CORREA-ROTTER, R.; HOU, F.-F.; KITZMAN, D. W.; KOHAN, D.; MAKINO, H.; MCMURRAY, J. J. V.; MELNICK, J. Z.; MILLER, M. G.; PERGOLA, P. E.; PERKOVIC, V.; TOBE, S.; YI, T.; WIGDERSON, M.; DE ZEEUW, D.; SONAR COMMITTEES AND INVESTIGATORS. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 393, n. 10184, p. 1937–1947, maio 2019.

HERNANDEZ, A. F.; GREEN, J. B.; JANMOHAMED, S.; D'AGOSTINO, R. B.; GRANGER, C. B.; JONES, N. P.; LEITER, L. A.; ROSENBERG, A. E.; SIGMON, K. N.; SOMERVILLE, M. C.; THORPE, K. M.; MCMURRAY, J. J. V.; DEL PRATO, S.; HARMONY OUTCOMES COMMITTEES AND INVESTIGATORS. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 392, n. 10157, p. 1519–1529, out. 2018.

HILL, C. J.; MAXWELL, A. P.; CARDWELL, C. R.; FREEDMAN, B. I.; TONELLI, M.; EMOTO, M.; INABA, M.; HAYASHINO, Y.; FUKUHARA, S.; OKADA, T.; DRECHSLER, C.; WANNER, C.; CASULA, A.; ADLER, A. I.; LAMINA, C.; KRONENBERG, F.; STREJA, E.; KALANTAR-ZADEH, K.; FOGARTY, D. G. Glycated Hemoglobin and Risk of Death in Diabetic Patients Treated With Hemodialysis: a meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n. 1, p. 84–94, jan. 2014.

HIRST, J. A.; TAYLOR, K. S.; STEVENS, R. J.; BLACKLOCK, C. L.; ROBERTS, N. W.; PUGH, C. W.; FARMER, A. J. The impact of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. **Kidney International**, v. 81, n. 7, p. 674–683, abr. 2012.

HOLMAN, R. R.; BETHEL, M. A.; MENTZ, R. J.; THOMPSON, V. P.; LOKHNYGINA, Y.; BUSE, J. B.; CHAN, J. C.; CHOI, J.; GUSTAVSON, S. M.; IQBAL, N.; MAGGIONI, A. P.; MARSO, S. P.; ÖHMAN, P.; PAGIDIPATI, N. J.; POULTER, N.; RAMACHANDRAN, A.; ZINMAN, B.; HERNANDEZ, A. F. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 13, p. 1228–1239, 28 set. 2017.

HOLT, R. I. G.; DEVRIES, J. H.; HESS-FISCHL, A.; HIRSCH, I. B.; KIRKMAN, M. S.; KLUPA, T.; LUDWIG, B.; NØRGAARD, K.; PETTUS, J.; RENARD, E.; SKYLER, J. S.; SNOEK, F. J.; WEINSTOCK, R. S.; PETERS, A. L. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetologia**, v. 64, n. 12, p. 2609–2652, dez. 2021.

HUSAIN, M.; BIRKENFELD, A. L.; DONSMARK, M.; DUNGAN, K.; ELIASCHEWITZ, F. G.; FRANCO, D. R.; JEPPESEN, O. K.; LINGVAY, I.; MOSENZON, O.; PEDERSEN, S. D.; TACK, C. J.; THOMSEN, M.; VILSBØLL, T.; WARREN, M. L.; BAIN, S. C. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, p. 841–851, 29 ago. 2019.

INKER, L. A.; ENEANYA, N. D.; CORESH, J.; TIGHIOUART, H.; WANG, D.; SANG, Y.; CREWS, D. C.; DORIA, A.; ESTRELLA, M. M.; FROISSART, M.; GRAMS, M. E.; GREENE, T.; GRUBB, A.; GUDNASON, V.; GUTIÉRREZ, O. M.; KALIL, R.; KARGER, A. B.; MAUER, M.; NAVIS, G.; NELSON, R. G.; POGGIO, E. D.; RODBY, R.; ROSSING, P.; RULE, A. D.; SELVIN, E.; SEEGMILLER, J. C.; SHLIPAK, M. G.; TORRES, V. E.; YANG, W.; BALLEW, S. H.; COUTURE, S. J.; POWE, N. R.; LEVEY, A. S. New Creatinine- and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1737–1749, 4 nov. 2021.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **Diabetes Atlas 2021**. 10. ed. Bruxelas: IDF, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 30 jan. 2024.

ISMAIL-BEIGI, F.; CRAVEN, T.; BANERJI, M. A.; BASILE, J.; CALLES, J.; COHEN, R. M.; CUDDIHY, R.; CUSHMAN, W. C.; GENUTH, S.; GRIMM, R. H.; HAMILTON, B. P.; HOOGWERF, B.; KARL, D.; KATZ, L.; KRIKORIAN, A.; O’CONNOR, P.; POP-BUSUI, R.; SCHUBART, U.; SIMMONS, D.; TAYLOR, H.; THOMAS, A.; WEISS, D.; HRAMIAK, I.; ACCORD TRIAL GROUP. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. **The Lancet**, v. 376, n. 9739, p. 419–430, ago. 2010.

JAMERSON, K.; WEBER, M. A.; BAKRIS, G. L.; DAHLÖF, B.; PITT, B.; SHI, V.; HESTER, A.; GUPTE, J.; GATLIN, M.; VELAZQUEZ, E. J. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 23, p. 2417–2428, 4 dez. 2008.

JASTREBOFF, A. M.; ARONNE, L. J.; AHMAD, N. N.; WHARTON, S.; CONNERY, L.; ALVES, B.; KIYOSUE, A.; ZHANG, S.; LIU, B.; BUNCK, M. C.; STEFANSKI, A. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205–216, 21 jul. 2022.

JENSEN, E. T.; STAFFORD, J. M.; SAYDAH, S.; D'AGOSTINO, R. B.; DOLAN, L. M.; LAWRENCE, J. M.; MARCOVINA, S.; MAYER-DAVIS, E. J.; PIHOKER, C.; REWERS, A.; DABELEA, D. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. **Diabetes Care**, v. 44, n. 7, p. 1573–1578, 1 jul. 2021.

KANWAR, Y. S.; SUN, L.; XIE, P.; LIU, F.; CHEN, S. A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, n. 1, p. 395–423, 28 fev. 2011.

KARAGIANNIS, T.; AVGERINOS, I.; LIAKOS, A.; DEL PRATO, S.; MATTHEWS, D. R.; TSAPAS, A.; BEKIARI, E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 65, n. 8, p. 1251–1261, ago. 2022.

KARAKASIS, P.; PATOULIAS, D. Effect of tirzepatide on albuminuria levels and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and multilevel meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Early View, 20 dez. 2023.

KAWANAMI, D.; TAKASHI, Y. GLP-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Disease: from clinical outcomes to mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 967, 30 jun. 2020.

KO, G.; KALANTAR-ZADEH, K.; GOLDSTEIN-FUCHS, J.; RHEE, C. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 824, 31 jul. 2017.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 99, n. 3S, p. S1–S87, 2021. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2021-BP-GL.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2024.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline For Diabetes Management In Chronic Kidney Disease. **Kidney International**, v. 102, n. 5S, Suppl. 5S, p. S1–S127, 2022. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>. Acesso em: 2 fev. 2024.

KDIGO - KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. **Scope of Work:** KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023. Bruxelas: KDIGO, 2023. Disponível em: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

KRISTENSEN, S. L.; RØRTH, R.; JHUND, P. S.; DOCHERTY, K. F.; SATTAR, N.;

PREISS, D.; KØBER, L.; PETRIE, M. C.; MCMURRAY, J. J. V. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 10, p. 776–785, out. 2019.

KROLEWSKI, A. S.; NIEWCZAS, M. A.; SKUPIEN, J.; GOHDA, T.; SMILES, A.; ECKFELDT, J. H.; DORIA, A.; WARRAM, J. H. Early Progressive Renal Decline Precedes the Onset of Microalbuminuria and Its Progression to Macroalbuminuria. **Diabetes Care**, v. 37, n. 1, p. 226–234, 1 jan. 2014.

LEE, I.-T.; HUNG, Y.-J.; CHEN, J.-F.; WANG, C.-Y.; LEE, W.-J.; SHEU, W. H.-H. Comparison of the Efficacy and Safety Profiles of Two Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, Amlodipine/Benazepril Versus Valsartan/Hydrochlorothiazide, in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: a 16-week, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 8, p. 1735–1750, ago. 2012.

LITTLE, R. R.; ROHLFING, C.; SACKS, D. B. The National Glycohemoglobin Standardization Program: over 20 years of improving hemoglobin A1c measurement. **Clinical Chemistry**, v. 65, n. 7, p. 839–848, 1 jul. 2019.

LIU, X.; MA, L.; LI, Z. Effects of renin–angiotensin system blockers on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, n. 7, p. 959–972, jul. 2020.

MARSO, S. P.; DANIELS, G. H.; BROWN-FRANDSEN, K.; KRISTENSEN, P.; MANN, J. F. E.; NAUCK, M. A.; NISSEN, S. E.; POCOCK, S.; POULTER, N. R.; RAVN, L. S.; STEINBERG, W. M.; STOCKNER, M.; ZINMAN, B.; BERGENSTAL, R. M.; BUSE, J. B. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 311–322, 28 jul. 2016a.

MARSO, S. P.; BAIN, S. C.; CONSOLI, A.; ELIASCHEWITZ, F. G.; JÓDAR, E.; LEITER, L. A.; LINGVAY, I.; ROSENSTOCK, J.; SEUFERT, J.; WARREN, M. L.; WOO, V.; HANSEN, O.; HOLST, A. G.; PETTERSSON, J.; VILSBØLL, T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 19, p. 1834–1844, 10 nov. 2016b.

MARSO, S. P.; MCGUIRE, D. K.; ZINMAN, B.; POULTER, N. R.; EMERSON, S. S.; PIEBER, T. R.; PRATLEY, R. E.; HAAHR, P.-M.; LANGE, M.; BROWN-FRANDSEN, K.; MOSES, A.; SKIBSTED, S.; KVIST, K.; BUSE, J. B. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 8, p. 723–732, 24 ago. 2017.

MEHDI, U. F.; ADAMS-HUET, B.; RASKIN, P.; VEGA, G. L.; TOTO, R. D. Addition of Angiotensin Receptor Blockade or Mineralocorticoid Antagonism to Maximal Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Diabetic Nephropathy. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 20, n. 12, p. 2641–2650, dez. 2009.

MILLER, W. G.; KAUFMAN, H. W.; LEVEY, A. S.; STRASESKI, J. A.; WILHELMS, K.

W.; YU, H. Y. (Elsie); KLUTTS, J. S.; HILBORNE, L. H.; HOROWITZ, G. L.; LIESKE, J.; ENNIS, J. L.; BOWLING, J. L.; LEWIS, M. J.; MONTGOMERY, E.; VASSALOTTI, J. A.; INKER, L. A. National Kidney Foundation Laboratory Engagement Working Group Recommendations for Implementing the CKD-EPI 2021 Race-Free Equations for Estimated Glomerular Filtration Rate: practical guidance for clinical laboratories. **Clinical Chemistry**, v. 68, n. 4, p. 511–520, 31 mar. 2022.

MOGENSEN, C. E.; CHRISTENSEN, C. K.; VITTINGHUS, E. The Stages in Diabetic Renal Disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 32, n. Supplement_2, p. 64–78, 1 jun. 1983.

MURRAY, D. P.; YOUNG, L.; WALLER, J.; WRIGHT, S.; COLOMBO, R.; BAER, S.; SPEARMAN, V.; GARCIA-TORRES, R.; WILLIAMS, K.; KHEDA, M.; NAHMAN, N. S. Is Dietary Protein Intake Predictive of 1-Year Mortality in Dialysis Patients? **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 356, n. 3, p. 234–243, set. 2018.

MUSKIET, M. H. A.; TONNEIJCK, L.; HUANG, Y.; LIU, M.; SAREMI, A.; HEERSPINK, H. J. L.; VAN RAALTE, D. H. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 11, p. 859–869, nov. 2018.

MUSSO, C. G.; ÁLVAREZ-GREGORI, J.; JAUREGUI, J.; MACÍAS-NÚÑEZ, J. F. Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 7, p. 1105–1110, jul. 2016.

NATHAN, D. M.; GENUTH, S.; LACHIN, J.; CLEARY, P.; CROFFORD, O.; DAVIS, M.; RAND, L.; SIEBERT, C.; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 14, p. 977–986, 30 set. 1993.

NATHAN, D. M.; ZINMAN, B.; CLEARY, P. A.; BACKLUND, J.-Y. C.; GENUTH, S.; MILLER, R.; ORCHARD, T. J.; DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) RESEARCH GROUP. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years' Duration: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). **Archives of Internal Medicine**, v. 169, n. 14, p. 1307, 27 jul. 2009.

NATHAN, D. M.; KUENEN, J.; BORG, R.; ZHENG, H.; SCHOENFELD, D.; HEINE, R. J.; FOR THE A1C-DERIVED AVERAGE GLUCOSE (ADAG) STUDY GROUP. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. **Diabetes Care**, v. 31, n. 8, p. 1473–1478, 1 ago. 2008. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/31/8/1473/28589/Translating-the-A1C-Assay-Into-Estimated-Average>. Acesso em: 29 jan. 2024.

NAVARRO-GONZÁLEZ, J. F.; MORA-FERNÁNDEZ, C.; DE FUENTES, M. M.; GARCÍA-PÉREZ, J. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic

nephropathy. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 6, p. 327–340, jun. 2011.

NEAL, B.; PERKOVIC, V.; MAHAFFEY, K. W.; DE ZEEUW, D.; FULCHER, G.; ERONDU, N.; SHAW, W.; LAW, G.; DESAI, M.; MATTHEWS, D. R. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644–657, 17 ago. 2017.

NERBASS, F. B.; LIMA, H. D. N.; THOMÉ, F. S.; VIEIRA NETO, O. M.; LUGON, J. R.; SESSO, R. Brazilian Dialysis Survey 2020. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 3, p. 349–357, 2022.

NICHOLS, G. A.; DÉRUAZ-LUYET, A.; HAUSKE, S. J.; BRODOVICZ, K. G. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 32, n. 3, p. 291–297, mar. 2018.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Health topics**: Diabetes. Genebra: OMS, c2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. Acesso em: 31 jan. 2024.

OPAS - ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Número de pessoas com diabetes nas Américas mais do que triplica em três décadas, afirma relatório da OPAS**. Washington, D.C.: OPAS, 11 nov. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/11-11-2022-numero-pessoas-com-diabetes-nas-americas-mais-do-que-triplica-em-tres-decadas>. Acesso em: 30 jan. 2024.

PACKER, M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; POCOCK, S. J.; CARSON, P.; JANUZZI, J.; VERMA, S.; TSUTSUI, H.; BRUECKMANN, M.; JAMAL, W.; KIMURA, K.; SCHNEE, J.; ZELLER, C.; COTTON, D.; BOCCHI, E.; BÖHM, M.; CHOI, D.-J.; CHOPRA, V.; CHUQUIURE, E.; GIANNETTI, N.; JANSSENS, S.; ZHANG, J.; GONZALEZ JUANATEY, J. R.; KAUL, S.; BRUNNER-LA ROCCA, H.-P.; MERKELY, B.; NICHOLLS, S. J.; PERRONE, S.; PINA, I.; PONIKOWSKI, P.; SATTAR, N.; SENNI, M.; SERONDE, M.-F.; SPINAR, J.; SQUIRE, I.; TADDEI, S.; WANNER, C.; ZANNAD, F.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413–1424, 8 out. 2020.

PATNEY, V.; WHALEY-CONNELL, A.; BAKRIS, G. Hypertension Management in Diabetic Kidney Disease. **Diabetes Spectrum**, v. 28, n. 3, p. 175–180, 1 ago. 2015.

PERKOVIC, V.; JARDINE, M. J.; NEAL, B.; BOMPOINT, S.; HEERSPINK, H. J. L.; CHARYTAN, D. M.; EDWARDS, R.; AGARWAL, R.; BAKRIS, G.; BULL, S.; CANNON, C. P.; CAPUANO, G.; CHU, P.-L.; DE ZEEUW, D.; GREENE, T.; LEVIN, A.; POLLOCK, C.; WHEELER, D. C.; YAVIN, Y.; ZHANG, H.; ZINMAN, B.; MEININGER, G.; BRENNER, B. M.; MAHAFFEY, K. W.; CREDENCE TRIAL INVESTIGATORS. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295–2306, 13 jun. 2019.

PICCOLI, G.; VENTRELLA, F.; CAPIZZI, I.; VIGOTTI, F.; MONGILARDI, E.; GRASSI, G.; LOI, V.; CABIDDU, G.; AVAGNINA, P.; VERSINO, E. Low-Protein Diets in Diabetic Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: are they feasible and worth the effort? **Nutrients**, v.

8, n. 10, p. 649, 21 out. 2016.

PITT, B.; FILIPPATOS, G.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; BAKRIS, G. L.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P.; RUILOPE, L. M. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 24, p. 2252–2263, 9 dez. 2021.

PUGLIESE, G.; PENNO, G.; NATALI, A.; BARUTTA, F.; DI PAOLO, S.; REBOLDI, G.; GESUALDO, L.; DE NICOLA, L.; THE ITALIAN DIABETES SOCIETY AND THE ITALIAN SOCIETY OF NEPHROLOGY. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. **Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, p. 9–35, fev. 2020.

QI, C.; MAO, X.; ZHANG, Z.; WU, H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 8637138, 2017.

RETNAKARAN, R.; CULL, C. A.; THORNE, K. I.; ADLER, A. I.; HOLMAN, R. R.; UKPDS STUDY GROUP. Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1832–1839, 1 jun. 2006.

SAMSU, N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. **BioMed Research International**, v. 2021, p. 1–17, 8 jul. 2021.

SELBY, N. M.; TAAL, M. W. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. S1, p. 3–15, abr. 2020.

SESSO, R. Inquérito epidemiológico em unidades de diálise no Brasil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 22, n. 3, p. 23–26, set. 2000.

SHRISHRIMAL, K.; HART, P.; MICHOTA, F. Managing diabetes in hemodialysis patients: observations and recommendations. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 76, n. 11, p. 649–655, nov. 2009.

SHURRAW, S. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 21, p. 1920, 28 nov. 2011.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; GROOP, P.-H.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R. A.; MATHIEU, C.; MCELVAINE, A. T.; PALMER, J. P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D. A.; SOSENKO, J. M.; WILDING, J. P. H.; RATNER, R. E. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241–255, 1 fev. 2017.

SOUZA, M. T. D.; SILVA, M. D. D.; CARVALHO, R. D. Revisão integrativa : o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, 2010.

STRATTON, I. M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular

complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ**, v. 321, n. 7258, p. 405–412, 12 ago. 2000.

SUGAHARA, M.; PAK, W. L. W.; TANAKA, T.; TANG, S. C. W.; NANGAKU, M. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease. **Nephrology**, v. 26, n. 6, p. 491–500, jun. 2021.

THE SPRINT RESEARCH GROUP. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2103–2116, 26 nov. 2015.

TONNEIJCK, L.; MUSKIET, M. H. A.; SMITS, M. M.; VAN BOMMEL, E. J.; HEERSPINK, H. J. L.; VAN RAALTE, D. H.; JOLLES, J. A. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 1023–1039, abr. 2017.

TOYAMA, T.; NEUEN, B. L.; JUN, M.; OHKUMA, T.; NEAL, B.; JARDINE, M. J.; HEERSPINK, H. L.; WONG, M. G.; NINOMIYA, T.; WADA, T.; PERKOVIC, V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 1237–1250, maio 2019.

TURNER, R. C. The U.K. Prospective Diabetes Study: a review. **Diabetes Care**, v. 21, n. Supplement_3, p. C35–C38, 1 dez. 1998.

UNIVERSITY HOSPITAL (Brest). Aldosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST), Phase III b. **Clinicaltrials.gov**, Washington, DC, 10 out. 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639>. Acesso em: 31 jan. 2024.

VIANA, L. V.; GROSS, J. L.; CAMARGO, J. L.; ZELMANOVITZ, T.; ROCHA, E. P. C. D. C.; AZEVEDO, M. J. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 5, p. 407–412, set. 2012.

VIAZZI, F.; RUSSO, G. T.; CERIELLO, A.; FIORETTO, P.; GIORDA, C.; DE COSMO, S.; PONTREMOLI, R. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 4, p. 517–525, ago. 2019.

VILAR, L. (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

WADA, J.; MAKINO, H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. **Clinical Science**, v. 124, n. 3, p. 139–152, 1 fev. 2013.

WALSH, M.; DEVEREAUX, P. J. Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease (ACHIEVE). **Clinicaltrials.gov**, Washington, DC, 24 fev. 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303>. Acesso em: 31 jan. 2024.

WANNER, C.; KRANE, V.; MÄRZ, W.; OLSCHESKI, M.; MANN, J. F. E.; RUF, G.; RITZ, E. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 3, p. 238–248, 21 jul. 2005.

WANNER, C.; INZUCCHI, S. E.; LACHIN, J. M.; FITCHETT, D.; VON EYNATTEN, M.; MATTHEUS, M.; JOHANSEN, O. E.; WOERLE, H. J.; BROEDL, U. C.; ZINMAN, B.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 323–334, 28 jul. 2016.

WANNER, C.; TONELLI, M.; THE KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. **Kidney International**, v. 85, n. 6, p. 1303–1309, jun. 2014.

WARREN, A. M.; KNUDSEN, S. T.; COOPER, M. E. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 23, n. 7, p. 579–591, 3 jul. 2019.

WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; BONACA, M. P.; MOSENZON, O.; KATO, E. T.; CAHN, A.; SILVERMAN, M. G.; ZELNIKER, T. A.; KUDER, J. F.; MURPHY, S. A.; BHATT, D. L.; LEITER, L. A.; MCGUIRE, D. K.; WILDING, J. P. H.; RUFF, C. T.; GAUSE-NILSSON, I. A. M.; FREDRIKSSON, M.; JOHANSSON, P. A.; LANGKILDE, A.-M.; SABATINE, M. S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347–357, 24 jan. 2019.

XIE, X.; ATKINS, E.; LV, J.; BENNETT, A.; NEAL, B.; NINOMIYA, T.; WOODWARD, M.; MACMAHON, S.; TURNBULL, F.; HILLIS, G. S.; CHALMERS, J.; MANT, J.; SALAM, A.; RAHIMI, K.; PERKOVIC, V.; RODGERS, A. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 435–443, jan. 2016.

YU, S. M.-W.; BONVENTRE, J. V. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 2, p. 166–180, mar. 2018.

ZELNICK, L. R.; LECA, N.; YOUNG, B.; BANSAL, N. Association of the Estimated Glomerular Filtration Rate With vs Without a Coefficient for Race With Time to Eligibility for Kidney Transplant. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 1, p. e2034004, 14 jan. 2021.

ZHANG, Y.; HE, D.; ZHANG, W.; XING, Y.; GUO, Y.; WANG, F.; JIA, J.; YAN, T.; LIU, Y.; LIN, S. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: a network meta-analysis of randomised clinical trials. **Drugs**, v. 80, n. 8, p. 797–811, jun. 2020.

ZIEGLER, A. G.; REWERS, M.; SIMELL, O.; SIMELL, T.; LEMPAINEN, J.; STECK, A.; WINKLER, C.; ILONEN, J.; VEIJOLA, R.; KNIP, M.; BONIFACIO, E.; EISENBARTH, G. S. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. **JAMA**, v. 309, n. 23, p. 2473, 19 jun. 2013.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO CEP

UFPA - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ	
---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes Mellitus na atenção primária à saúde.

Pesquisador: João Soares Felício

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39536920.5.0000.0017

Instituição Proponente: Hospital Universitário João de Barros Barreto - UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.481.093

Apresentação do Projeto:

Criação e validação de protocolos de intervenções associadas para controle do Diabetes mellitus na atenção primária à saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Elaborar e implementar protocolos na atenção primária à saúde para propiciar o melhor controle do Diabetes mellitus tipo 2.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Quebra de privacidade das informações pessoais dos sujeitos envolvidos na pesquisa, contornado com a responsabilidade do pesquisador em assegurar o sigilo das informações obtidas.

Benefícios:

Aquisição de informações sobre o diabetes, melhorando assim, a educação sobre a doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante, uma vez que, pode trazer benefícios à saúde dos sujeitos participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos devidamente apresentados.

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

**UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ**



Continuação do Parecer: 4.481.093

Recomendações:

Aprovado sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1647351.pdf	26/10/2020 16:58:29		Aceito
Outros	Declaracao_Cumprimentos_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:44:12	João Soares Felício	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relatorio_infraestrutura_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:43:39	João Soares Felício	Aceito
Folha de Rosto	FR_HUJBB.PDF	23/10/2020 09:42:34	João Soares Felício	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:44	João Soares Felício	Aceito
Outros	Declaracao_Responsabilidade_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:29	João Soares Felício	Aceito
Outros	Isencao_Onus_HUJBB.pdf	23/10/2020 09:37:06	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissional_Saude.docx	23/10/2020 09:34:35	João Soares Felício	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_V1_09ou2020_Principal.docx	23/10/2020 09:34:28	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_protocolo_Profissionais_Saude.docx	23/10/2020 09:34:20	João Soares Felício	Aceito
Outros	Questionario_Inicial_Pre_Protocolo_DM2.docx	23/10/2020 09:33:59	João Soares Felício	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CNPQ.docx	23/10/2020 09:32:01	João Soares Felício	Aceito
Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	23/10/2020	João Soares Felício	Aceito

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br

UFPA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO JOÃO DE
BARROS BARRETO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARÁ



Continuação do Parecer: 4.481.093

Orçamento	Orcamento_Detalhado.docx	09:31:42	João Soares Felicio	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	23/10/2020 09:31:26	João Soares Felicio	Aceito
Outros	02_Sumario.docx	23/10/2020 09:31:04	João Soares Felicio	Aceito
Outros	01_Informacoes_Gerais.docx	23/10/2020 09:30:37	João Soares Felicio	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELEM, 22 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Kátia Regina Silva da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DOS MUNDURUCUS 4487

Bairro: GUAMA

CEP: 66.073-000

UF: PA

Município: BELEM

Telefone: (91)3201-6754

Fax: (91)3201-6663

E-mail: cephujbb@yahoo.com.br