

Resumo das recomendações

Autores: João Roberto Sá, Luis Henrique Canani, Érika Bevilaqua Rangel, Andrea Carla Bauer, Themis Zelmanovitz, Sandra Pinho Silveiro, Carolina de Castro Rocha Betônico, Márcio Weissheimer Lauria, Rodrigo Nunes Lamounier, Thyago Proença de Moraes.

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

DOI: [10.29327/5660187.2025-2](https://doi.org/10.29327/5660187.2025-2) | [Cite este artigo](#)

Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é a causa mais comum de doença renal crônica (DRC), responsável por aproximadamente 50% dos novos casos de terapia de substituição renal na maioria dos países desenvolvidos ¹. Os dados do censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2024 indicam que 29% dos casos de DRC em diálise, no Brasil, são pessoas com diabetes ². A etnia é um fator importante. Asiáticos têm uma alta predisposição para desenvolver Doença Renal do Diabetes (DRD), e afeta 60% dos hipertensos com DM2 ³.

Em geral, a DRD ocorre em 20-40% dos pacientes com DM ⁴. A prevalência, no entanto é muito heterogênea, de acordo com as etnias e regiões demográficas, indo de 26% nos EUA ⁵ até 83% na Tanzânia ⁶. O diabetes dobra o risco de DRC, e a razão de chances [odds ratio (OR)] varia de 1,3 a 4,6 dependendo da região do mundo ^{7,8}.

A DRD é um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV). Estudos observacionais demonstraram uma forte associação entre estágios avançados da DRD e DCV. Em uma coorte prospectiva chinesa em indivíduos com DM2, a taxa de novos eventos cardiovasculares [incluindo morte cardiovascular, angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), revascularização e internação por insuficiência cardíaca (IC)] aumentou de 2,6% para 25,3% ($p < 0,001$) do estágio 1 (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 90 mL/min/1,73 m²) para o estágio 4 (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²). A taxa de mortalidade por todas as causas aumentou de 1,2% para 18,3% ($p < 0,001$). Comparado aqueles com DRC no estágio 1 com albuminúria normal, os indivíduos com DRC no estágio 4 e albuminúria aumentada tiveram risco 16 x maior de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas ⁹.

A albuminúria é preditora independente para eventos cardiovasculares e para IC no

indivíduo com DM e DRC. O Casale Monferrato Study mostrou que no DM1 e no DM2 a albuminúria elevada foi a principal preditora de mortalidade, independente da TFG_e e de outros fatores de risco cardiovasculares. A razão de risco [hazard ratio (HR)] para mortalidade cardiovascular em pacientes com razão albumina/creatinina urinária (RAC) de 20–200mg/g e RAC >200 mg/g foi de 1,06 e 2,0, respectivamente ($p < 0.0001$). A razão de risco para mortalidade cardiovascular, comparada à DRC ao longo dos estágios II, IIIa, IIIb e IV foi de 0,65, 0,79, 0,67, e 2,3, respectivamente ($p = 0,27$). Na análise estratificada por categorias de albuminúria, uma tendência significativa de aumento de risco com a redução da TFG_e foi evidente somente em pessoas com albuminúria muito elevada ¹⁰.

Inicialmente, a DRD era diagnosticada com base na persistência da elevação da albuminúria e no subsequente declínio da TFG_e, que é amplamente reconhecido como fenótipo clássico ^{11,12}.

Em 2007, o Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) propôs usar a expressão doença renal do diabetes (DRD) no lugar de nefropatia diabética (ND) para ampliar o espectro das formas de doença renal no DM, acrescentando o fenótipo não-albuminúrico ao clássico albuminúrico ^{13,14}. O termo nefropatia diabética é atualmente reservado para diagnóstico clínico patológico por biópsia.

Diversos estudos têm mostrado que as trajetórias da TFG_e e da albuminúria podem diferir do fenótipo clássico. Três novos fenótipos distintos têm sido reportados e são caracterizados por: 1. Regressão da albuminúria; 2. Rápido declínio da TFG_e; e 3. DRD sem albuminúria. A regressão da albuminúria provavelmente, mas não sempre, se associa às múltiplas intervenções relacionadas a agentes reno-protetores e a um prognóstico favorável ^{15–17}.

Por outro lado, alguns pacientes apresentam um rápido declínio da TFG_e que está associado a um prognóstico ruim, tanto renal como cardiovascular. O grupo não-albuminúrico se associa a um fenótipo de maior frequência em mulheres, com hipertensão e tabagismo e ausência de retinopatia ¹⁵.

ESTÁGIOS DA DRD

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) endossa o estadiamento proposto pela KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), que combina, de forma independente, estágios baseados na TFG_e e na RAC utilizando os dois parâmetros de forma complementar

(Tabela 1) ¹⁸.

Tabela 1: Estágios da DRD, em relação ao risco de progressão da doença renal



Fonte: Adaptado de KDIGO ¹⁸

Recomendações

RASTREAMENTO DA DRD

R1 - É RECOMENDADO que o primeiro rastreamento da DRD seja feito com amostra de urina, preferencialmente a primeira da manhã, para determinação da Razão Albumina Creatinina (RAC) e estimativa da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) determinada pela creatinina sérica, a partir da equação CKD-EPI de 2021 ou da equação de Schwartz para crianças. No DM2, o rastreamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico. No DM1, deve começar a partir da puberdade ou dos 10 anos de idade, em pacientes com pelo menos 5 anos de diagnóstico, sendo repetido anualmente.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- A TFGe e a RAC são preditores independentes do curso evolutivo da doença renal e do risco de mortalidade. Portanto, ambas devem ser utilizadas simultaneamente no rastreamento da DRD ¹⁹.
- No DM2, o rastreamento da DRD deve ser realizado no momento do diagnóstico do DM, pois albuminúria já pode estar presente nesse momento ¹⁹.
- A albuminúria foi avaliada por Parving et al. em 957 pacientes com 5 anos ou mais de

DM1, sendo a prevalência de “microalbuminúria” de 22% e de “macroalbuminúria” de 19%. Uma prevalência de 37% de microalbuminúria foi detectada em adolescentes entre 15 e 18 anos de idade e nenhum caso foi detectado em adolescentes com idade menor do que 15 anos. Em 119 indivíduos com 5 a 9 anos de DM1, foi observada prevalência de microalbuminúria em torno de 3%²⁰.

- A estimativa da TFGe, preconizada pela SBD, é a CKD-EPI 2021 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). O cálculo da TFGe só pode ser feito a partir da creatinina sérica rastreável em relação a padrões de referência internacionais, a partir da metodologia IDMS (Espectrometria de Massa de Diluição Isotópica)^{21,22}.
- A equação CKD-EPI 2021 (que não utiliza mais raça como parâmetro) apresenta boa acurácia na maioria dos indivíduos. No entanto, em indivíduos com grande massa muscular, os níveis de creatinina sérica podem estar aumentados devido à maior produção muscular, levando a uma subestimação da TFGe (valores mais baixos do que a função renal real). Por outro lado, em indivíduos com sarcopenia, desnutrição ou idosos com reduzida massa muscular, a creatinina sérica pode se manter em níveis aparentemente normais, o que pode resultar em superestimação da TFGe (valores mais altos do que a função renal real). Nestas situações, a dosagem da cistatina-C, utilizada na fórmula de CKD-EPI creatinina-cistatina-C é sugerida para uma avaliação mais acurada da função renal¹⁸. Em adolescentes a TFGe é calculada usando a fórmula de Schwartz²³. Essas fórmulas são acessíveis em sites como www.sbn.org.br e www.kidney.org ou em aplicativos específicos.
- A RAC, preferencialmente na primeira amostra da manhã, é o método preferido no adulto. A medida de albumina em amostra aleatória de urina tem sido recomendada para o rastreamento da DRD quando o custo para a realização da RAC torna-se uma barreira^{24,25}.
- Uma metanálise que analisou 14 estudos, reportou sensibilidade entre 85% e 87% para a concentração de albumina e RAC (UAlb/creat), respectivamente; e especificidade em torno de 88% para ambas, para detecção da microalbuminúria²⁶.

NOTA IMPORTANTE 1: RAZÃO ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA (RAC) EM ADULTOS

- A razão albumina/creatinina urinária deve ser dosada em amostra de urina, preferencialmente a primeira urina da manhã (ou pelo menos 4 horas sem urinar).²⁷
- Não há necessidade de coletar urina de 24 horas para rastreamento, diagnóstico e seguimento da DRD.²⁸
- Todo teste anormal de albuminúria deve ser confirmado em 2 de 3 amostras, coletadas dentro de 3 meses a 6 meses, em razão da grande variabilidade diária.^{22 27}
- Fatores como febre, exercício intenso, insuficiência cardíaca descompensada, hiperglicemia grave, infecção urinária sintomática e hipertensão arterial não controlada podem elevar transitoriamente os valores da RAC.¹²
- A presença de bacteriúria assintomática não interfere de maneira importante no resultado.²⁸

NOTA IMPORTANTE 2: RAZÃO ALBUMINA/CREATININA URINÁRIA EM CRIANÇAS

- Em crianças e adolescentes com 2 a 5 anos de duração do DM1, e idade entre 11 a 17 anos, o rastreamento também deve ser considerado, devido à prevalência observada de 3% em um estudo de coorte.¹⁷
- Em situações especiais, como a puberdade, diabetes descompensado e gestação, o rastreamento deverá ser realizado em intervalos mais curtos.

R2 - É RECOMENDADO que todo teste anormal da RAC seja confirmado em, pelo menos, 2 de 3 amostras repetidas no período de três a seis meses por causa da variabilidade diária.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- Em função da alta variabilidade das medidas de RAC, que é da ordem de 20%, um resultado alterado de albuminúria deverá ser confirmado em duas de três amostras, coletadas em período de três a seis meses. Se for possível, deve-se realizar a avaliação na ausência de insuficiência cardíaca descompensada, hiperglicemia severa ou hipertensão arterial não controladas. [12,22,27,28](#)
- Os pontos de corte de albumina em amostra de urina (>30 mg/g ou >30 mg/L) são derivados de comparação com amostras de urina de 24 h, demonstrando um adequado desempenho como teste de rastreamento e diagnóstico. [24,26,29,30](#)
- Em estudo prospectivo, o valor da concentração de albumina em amostra de urina ≥ 14 mg/L aumentou em três vezes o risco de eventos cardiovasculares (CV): (HR 3,25; IC95% 1,43 - 7,38; $p = 0,005$), em quatro vezes o risco de DRD (HR 4,3; IC95% 2,22 - 8,32; $p < 0,001$) e em cinco vezes o risco de morte (HR 5,51; IC95% 1,16 - 26,22; $p = 0,032$), o que indica que, mesmo valores abaixo do ponto de corte citado podem prever desfechos cardiorenais. [30](#)

NOTA IMPORTANTE 3: PROGRESSÃO RÁPIDA DA DRD

- A definição de progressão rápida varia na literatura, mas é recomendado a investigação com biópsia renal, quando há queda da TFG acima de 4 mL/min/1,73m²/ano, independentemente da albuminúria, reconhecendo mecanismos adicionais de progressão da DRD. [18](#)
- A progressão rápida da DRD pode ocorrer mesmo sem a presença de albuminúria elevada. Embora o ponto de corte clássico seja atualmente 30mg/g, a albuminúria tem sido vista já como um fator de risco contínuo a partir de valores já inferiores a esse corte mencionado. [31](#)

QUANDO CONSIDERAR OUTRAS NEFROPATIAS:

Algumas condições sugerem a necessidade de investigar a presença de outras nefropatias além da DRD. O quadro 1. descreve os principais sinais de alerta.

QUADRO 1. SINAIS DE ALERTA PARA INVESTIGAR OUTRAS NEFROPATIAS, ALÉM DA DRD

- Início abrupto ou proteinúria rapidamente progressiva.
- Proteinúria nefrótica (>3,5g ao dia).
- Declínio rápido da TFG >4 mL/min/1,73m² ao ano.
- Queda rápida e sustentada da TFG (>30%) após início de IECA/BRA ou iSGLT2.
- Hematúria glomerular ou outras alterações de sedimento urinário.
- Manifestações clínicas de outras doenças sistêmicas.

Fonte: Adaptado de Gross et al.²¹ IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina, BRA: Bloqueadores do receptor da angiotensina; iSGLT2 (Inibidores do SGLT2).

Tratamento da hiperglicemia na DRD

METAS de HbA1c

R3 - Em indivíduos com DM1 ou DM2, quando a TFG for maior que 45 mL/min/1,73m² e a RAC maior que 30mg/g, É RECOMENDADO buscar a meta de HbA1c <7%, para reduzir a progressão da albuminúria e a progressão, a longo prazo, da DRD.

Classe I **Nível A**

R4 - É RECOMENDADO atingir e manter a meta de HbA1c entre 7-7,9% em indivíduos com DM1 ou DM2, quando a TFG for menor que 45 mL/min/1,73m² ou o paciente estiver em diálise.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências: R3 - R4

DM2

- No UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), o tratamento intensivo da glicemia comparativo ao tratamento padrão da época, em pacientes com DM2 recém diagnosticados, reduziu a HbA1c de 7,9% para 7,0%, com redução de risco de 25% para desfechos microvasculares, incluindo albuminúria.³²
- O estudo ADVANCE randomizou 11.140 pacientes com DM2 de alto risco cardiovascular, submetidos a controle glicêmico intensivo com o uso da gliclazida MR, para buscar HbA1c 6,5% ou mais baixa.³³ No estudo, 27% dos participantes tinham microalbuminúria, 3,6% tinham macroalbuminúria e a creatinina sérica era inicialmente normal (0,97 mg/dL - 1,05 mg/dL). O desfecho composto primário incluiu desfechos macrovasculares e um desfecho microvascular composto, incluindo surgimento ou piora da nefropatia, duplicação da creatinina, necessidade de terapia substitutiva ou morte por doença renal. Ao final de cinco anos de seguimento, houve apenas tendência de redução na necessidade de terapia substitutiva renal ou de morte por causas renais (HR 0,64 IC95% 0,38 - 1,08). O grupo de tratamento intensivo reduziu a HbA1c média de 7,3% para 6,5% e obteve redução na incidência de novos casos de microalbuminúria (HR 0,91 IC 95% 0,85-0,98; p=0,02) e na progressão para macroalbuminúria de 2,9% vs. 4,1%, relativo ao grupo controle (HR 0,70 IC95% 0,57 - 0,85; p < 0,001).³³
- O estudo ADVANCE ON, por sua vez, foi um prolongamento observacional de 6 anos do estudo ADVANCE.³³ Após o término da fase de intervenção, os participantes não mais receberam a intervenção, e as diferenças de HbA1c observadas entre os grupos ao final do estudo original desapareceram. Dos participantes do ADVANCE original, 8.494 (76%) participaram da fase observacional *post-trial*. Com o tempo acumulado dos dois estudos perfazendo 10 a 11 anos, observou-se benefício cumulativo significativo em relação à progressão para doença renal terminal. HR 0,54 (IC95% 0,34- 0,85, p = 0,007).³⁴
- O estudo ACCORD, foi um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, que avaliou 10.251 adultos com DM2 entre 40-79 anos e HbA1c média de 8,3% na entrada, os quais foram randomizados para tratamento intensivo, que buscou atingir a meta de HbA1c <6% e HbA1c 7-7,9% respectivamente. Na subanálise de desfechos microvasculares que incluiu: diálise, transplante renal, creatinina sérica elevada, fotocoagulação, vitrectomia e neuropatia periférica, não houve diferença no efeito do tratamento intensivo da glicemia sobre o desenvolvimento do desfecho primário

combinado (HR 1.00, 95% CI 0.88-1.14; $p=1.00$).³⁵ A incidência de macroalbuminúria, no entanto, foi reduzida em 29% no grupo em tratamento intensivo, em relação ao grupo de tratamento convencional. As médias da HbA1c obtidas ao final do estudo nos dois grupos foram respectivamente 7,2% e 7,6%.³⁵ O tratamento intensivo da glicemia para uma meta de HbA1c <6% (atingindo HbA1c 7,2%) não reduziu o risco de desfechos microvasculares, mas atrasou o início da macroalbuminúria. No entanto este benefício ainda precisa ser avaliado em relação ao aumento da mortalidade total e cardiovascular.

- O estudo VADT randomizou 1.791 pessoas com DM2 com média de idade de 60,4 anos para tratamento intensivo da glicemia ou tratamento convencional. Os pacientes apresentavam tempo de DM2 médio de 11,5 anos, creatinina média de $1,0 \pm 0,2$ mg/dl, e o controle do DM estava inicialmente inadequado (HbA1c média: 9,4%). O grupo de tratamento intensivo atingiu a média de **HbA1c de 6,9%**, enquanto o grupo controle manteve **HbA1c em 8,4%**. Ao final de 5,6 anos de seguimento, no grupo intensivo, 10% dos pacientes progrediram de normoalbuminúria para micro ou macroalbuminúria, enquanto, no grupo controle, a taxa de progressão foi de 14% ($p = 0,03$).³⁶ A redução da HbA1c de 9,4% para 6,9% versus 8,4%) reduziu portanto a progressão de normoalbuminúria para microalbuminúria e para macroalbuminúria. Ao final do estudo, 5,1% progrediram para micro e macroalbuminúria no grupo controle, enquanto apenas 2,9% progrediram no grupo intensivo ($p = 0,04$).³⁶
- Um estudo observacional que avaliou 23.296 pacientes com DM e TFGe < 60 mL/min/1,73m², as quais foram classificadas pela sua HbA1c de entrada e acompanhadas por um período de 46 meses para 5 desfechos: morte, duplicação da creatinina, nova doença renal terminal, eventos cardiovasculares e hospitalização por todas as causas. Ao todo houve 3.665 mortes e 401 desenvolveram doença renal terminal. Independentemente da função renal, HbA1c mais elevadas foram fortemente associadas a um excesso de risco de morte. Contudo, a associação da HbA1c com a mortalidade teve o padrão em U, com excesso de mortalidade tanto com HbA1c < 6,5% como com HbA1c >8%. O risco de progressão para doença renal terminal foi menos impactado pela HbA1c elevada nos pacientes com TFGe mais baixas. Especificamente o excesso de risco de doença renal terminal com HbA1c 7-9% e HbA1c>9% comparado a HbA1c<7% na faixa de TFGe 30-60 foi de 22% e 153%, respectivamente. Na faixa de TFGe 15-30, o excesso de risco foi de 3% e 13%

respectivamente. Claramente o excesso de risco de progressão para doença renal terminal foi mais acentuado na DRD com função renal mais preservada, comparada à DRD mais avançada.³⁷

- Um estudo observacional de coorte prospectiva (DOPPS) Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study procurou estudar a relação entre HbA1c e mortalidade **em pacientes dialíticos**. Foram incluídos 9.201 pacientes com DM tipos 1 e 2 em hemodiálise, em 12 países. A curva de mortalidade observada foi em forma de U. Comparadas com **HbA1c 7-7,9%** as HR para HbA1c <5%; 5-5,9%; 6,0-6,9%; 8-8,9% e >9% foram respectivamente: 1.35; 1.18, 1.21, 1.16 e 1.38, após ajustes mais de 12 co-variáveis. O estudo conclui que, **em pacientes DM2 em diálise**, a HbA1c prediz fortemente mortalidade que **aumenta quando acima ou abaixo de HbA1c 7-7,9%**, sugerindo que esta deva ser a meta ideal para pacientes em diálise. Para maiores detalhes veja o capítulo de manejo da hiperglicemia na diálise.³⁸
- Em relação à mortalidade, uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) anterior à chegada dos novos antidiabéticos orais, demonstrou que o controle glicêmico intensivo em pacientes com DM2 não reduz a mortalidade geral ou as complicações microvasculares, inclusive a DRD.³⁹ Entretanto, com os novos medicamentos, notadamente os iSGLT2 e os arGLP1, o controle tornou-se mais eficaz e com menor risco de hipoglicemias.
- O estudo STENO 2 foi um ensaio clínico randomizado conduzido com 160 pacientes DM2 com microalbuminúria, com seguimento de 7,8 anos, com o objetivo de avaliar se o controle intensivo da glicemia associado ao controle de outros fatores de risco teria efeito sobre desfechos micro e macrovasculares. O grupo em tratamento intensificado recebeu intervenção múltipla, compreendendo: inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), ácido acetilsalicílico, hipolipemiantes e controle intensivo da glicemia (**HbA1c 7,9% versus 9%**). O tratamento intensivo da glicemia associado ao controle da hipertensão, da dislipidemia e a suspensão do tabagismo, revelou efeito benéfico importante do tratamento sobre a perda de função renal avaliada pela TFGe e incluindo redução da albuminúria. Apesar de não ter sido possível individualizar o efeito isolado da redução da glicemia nos desfechos renais, o estudo demonstrou a importância e a necessidade do controle dos diversos fatores de risco, incluindo a glicemia.³⁹

- Analisados em conjunto, os resultados dos estudos em DM2 sugerem que a obtenção de **HbA1c abaixo de 7%** por períodos curtos (<5 anos) tem pequeno efeito na redução da albuminúria e no retardo da progressão da doença renal em pacientes DM2 com DRD estabelecida. A ação protetora de progressão para insuficiência renal é observada somente após longos períodos de bom controle glicêmico.

DM1

- No estudo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), 1.441 indivíduos com DM1 foram divididos no início em coortes de prevenção primária (albuminúria <40 mg/24h) e prevenção secundária (albuminúria <200 mg/24h), os quais foram randomizados para tratamento intensivo ou convencional. O grupo tratamento intensivo atingiu e manteve Hb1Ac média em torno de 7%, enquanto o grupo controle manteve a HbA1c em torno de 9%, ao longo de 6,5 anos. Com as duas coortes combinadas, o tratamento intensivo reduziu a incidência de microalbuminúria em 39% (IC95% 21% - 52%) e a ocorrência de macroalbuminúria em 54% (IC95% 19% - 74%).⁴⁰
- Em pacientes com DM1, o estudo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) não observou redução na progressão de micro para macroalbuminúria nos pacientes que apresentavam microalbuminúria no início do estudo⁴¹. Todavia, o DCCT **não teve poder suficiente** para demonstrar esse benefício, pois somente 73 pacientes tinham inicialmente microalbuminúria.
- O estudo EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) foi um prolongamento observacional do DCCT que estendeu os resultados por até 11 anos. Ao final do estudo, a prevalência de microalbuminúria e de macroalbuminúria em indivíduos com DM1 continuou maior no grupo de tratamento convencional, em relação ao controle intensivo, respectivamente: HR 0,62 (0,39 - 0,97), p = 0,04 e HR 0,58 IC 95% 0,37 - 0,91), p = 0,02.⁴²
- Um estudo observacional prospectivo acompanhou 349 pacientes com DM1 da Clínica Joslin, USA, com proteinúria (DRD em estágios 1 a 3) por até 15 anos. O grupo com melhor controle glicêmico durante o período de observação apresentou menor queda da TFGe e menor prevalência de doença renal terminal (29%), em comparação com os pacientes que mantiveram pior controle glicêmico (42%). A diminuição da HbA1c em

um ponto foi associada a uma proteção de 24% para evolução de doença renal terminal⁴³.

NOTA IMPORTANTE 4: METAS DE HBA1C NA DRD

- Uma metanálise de dez estudos observacionais, incluindo 83.684 participantes com DM em diálise, concluiu que indivíduos com HbA1c $\leq 5,4\%$ ou $\geq 8,5\%$ apresentaram **aumento do risco de mortalidade**.⁴⁴
- A curva de mortalidade em U associada à HbA1c também foi demonstrada em 9.000 pacientes com DM em hemodiálise para valores de HbA1c $< 7,0\%$ e $> 7,9\%$.³⁸
- Em pacientes com DRD avançada, nos estágios 4-5, deve-se individualizar a meta de hemoglobina glicada em função do maior risco de hipoglicemia. Assim, em pacientes com DRD avançada ou terminal, a melhor evidência disponível sugere que seja adequada uma HbA1c entre 7 e 7,9%.^{44,45}

TRATAMENTO DA DRD NO DM2

As figuras 1, 2 e 3 descrevem o esquema de tratamento atualmente preconizado pela SBD, o qual deve focar a prevenção da progressão da DRD além do controle da glicemia.

Figura 1. Manejo geral do paciente com DRD



Figura 2. Fluxograma de estratégia de tratamento da DRD

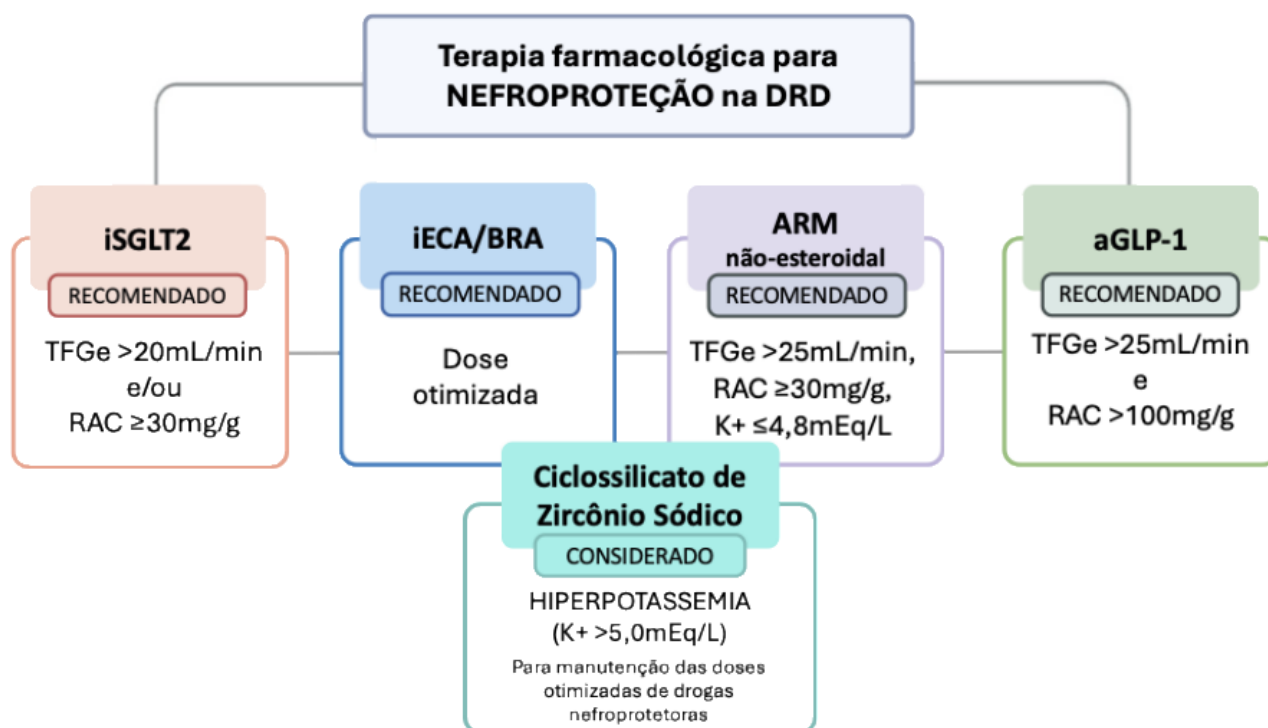


Figura 3. Estratégia detalhada de abordagem do paciente com DRD de acordo com a TFG

 DOENÇA RENAL DO DIABETES				
Doença Renal do Diabetes no DM2 (não em diálise)*				
TFGe > 60 e RAC >30	TFGe 59-45	TFGe 44-30	TFGe 29-20	TFGe <20
IECA ou BRA (ISRAA) são recomendados em doses máximas toleradas. ISGLT2 estão recomendados independentemente da HbA1c. A finerenona é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 30 e K ≤ 4,8. Semaglutida é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 100, independentemente da HbA1c. Para controle da HbA1c, é recomendado METFORMINA. Meta HbA1c <7%. Insulina, IDPP4, Glíclazida MR, Glipizida, Glimepirida, Glibenclâmida, Pioglitazona podem ser consideradas, para controle adicional da HbA1c.	IECA ou BRA (ISRAA) são recomendados em doses máximas toleradas. ISGLT2 estão recomendados independentemente da HbA1c. A finerenona é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 30 e K ≤ 4,8. Semaglutida é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 100, independentemente da HbA1c. Para controle da HbA1c, é recomendado METFORMINA. Meta HbA1c <7%. Insulina, IDPP4, Glíclazida MR, Glipizida, Pioglitazona podem ser consideradas para controle adicional da HbA1c.	IECA ou BRA (ISRAA) são recomendados. Monitorar K⁺ e TFGe. ISGLT2 estão recomendados independentemente da HbA1c. A finerenona é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 30 e K ≤ 4,8. Semaglutida é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se RAC ≥ 100, independentemente da HbA1c. Metformina deve ser reduzida para < 1g/ dia. Meta HbA1c 7-7,9%. Insulina, IDPP4, Glíclazida MR, Glipizida, Pioglitazona, podem ser consideradas para controle adicional da HbA1c.	IECA ou BRA (ISRAA) são recomendados. Monitorar K⁺ e TFGe. ISGLT2 estão recomendados independentemente da HbA1c. (Ver observação) A finerenona é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se TFGe ≥ 25, RAC ≥ 30 e K ≤ 4,8. Semaglutida é recomendada em associação com ISRAA e ISGLT2 se TFGe > 25 e RAC ≥ 100, independentemente da HbA1c. Meta HbA1c 7-7,9%. Para controle adicional da HbA1c, insulina, IDPP4, Glíclazida MR, Glipizida podem ser consideradas com cautela, para controle da glicemia.	IECA ou BRA (ISRAA) devem ser considerados para proteção CV. Monitorar K⁺ e TFGe. ISGLT2 não devem ser iniciados, mas podem ser mantidos até início de TSR. Finerenona não está recomendada.. A semaglutida não está recomendada com TFGe ≤ 15. Insulina e/ou IDPP-4 estão recomendados para controle glicêmico. Meta HbA1c 7-7,9%. Metformina, Pioglitazona e SU não estão recomendados.
OBSERVAÇÕES: SIGLAS: TFGe: Taxa de Filtração Glomerular estimada em ml/min/1,73m²; RAC= Razão albumina/creatinina urinária em mg/g; IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor da Angiotensina II. ISRAA: Inibidores do sistema renina-angiotensina- aldosterona SU: sulfoniluréias; ISGLT2: Inibidores do SGLT2; IDPP4: Inibidores da DPP4; K: Potássio; TSR: terapia de substituição renal. • Se IECA/BRA, monitorizar o K e a creatinina em 2-4 semanas. Se K normal e TFGe cair <30%, a dose pode ser aumentada. Se TFGe cair >30%, reduzir ou suspender ISRAA e reavaliar outras causas. • ISGLT2 têm diferentes limites de TFGe para iniciar: empagliflozina TFGe >20; dapagliflozina TFGe>25 e canagliflozina TFGe>35ml/min/1,73m². Ajustes de dose são necessários para os IDPP4, exceto linagliptina. • Evitar associar um agonista do GLP-1 com inibidor da DPP-4. A glíclazida MR e a glipizida devem ser usadas em doses menores quando a TFGe estiver <30ml/min/1,73m².				

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (BRA)

R5 - O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou de bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) É RECOMENDADO, em suas doses máximas toleradas, para pacientes que apresentem RAC>30mg/g, com o objetivo de reduzir a progressão da doença renal, independentemente dos níveis da pressão arterial.

Classe I Nível A

Sumário de evidências:

- Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA e BRA), reduzem a RAC e a progressão para estágios mais avançados da DRD,

independentemente do efeito pressórico.⁴⁶⁻⁵⁰

- Uma metanálise incluindo 24 estudos (20 com IECA e 4 com BRA) demonstrou que os IECA e os BRA foram associados a uma tendência para redução de insuficiência renal terminal (RR 0,70; IC 95% 0,46 – 1,05) e (RR 0,78; IC 95% 0,67 – 0,91), respectivamente. Ambos reduziram o risco de duplicação da creatinina (RR 0,71; IC95% 0,56 – 0,91 para IECA e RR 0,79; IC 95% 0,68 – 0,91 para BRA), mas nenhum reduziu mortalidade.⁴⁹
- Metanálise posterior demonstrou que o bloqueio do SRAA com IECA ou BRA reduz a albuminúria em pacientes com DM1 e com DM2 com microalbuminúria, e a progressão para macroalbuminúria, mas não a insuficiência renal terminal ou a mortalidade.⁵¹
- O estudo DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) mostrou equivalência das duas classes de fármacos em pessoas com DM2 e DRD com micro ou macroalbuminúria.⁵²
- Outra metanálise com 100 estudos e dados de 22.365 pacientes com DRD, a maioria com DM2, não mostrou diferença entre IECA e BRA para prevenir doença renal terminal e duplicação da creatinina, assim como apresentaram efeitos semelhantes na redução da albuminúria.⁵³
- Os inibidores do SRAA devem ser prescritos na maior dose aprovada em bula e tolerada pelo paciente para otimizar os benefícios da classe na progressão da DRD.¹⁸

R6 - NÃO É RECOMENDADO suspender ou reduzir o iECA ou o BRA baseado no valor isolado de TFG uma vez que essa conduta está associada a maior risco de mortalidade e hospitalizações.

Classe III **Nível B**

Sumário de evidências:

- Em um estudo observacional com mais de 200.000 pacientes nos EUA, a redução ou suspensão do iECA ou BRA pelo risco de hiperpotassemia dobrou a mortalidade dos pacientes, tanto na população geral do estudo quando no subgrupo de pacientes com diabetes (n > 79.000).⁵⁴

- Em um estudo de coorte com utilização de um escore de propensão para o pareamento, a descontinuação dos iSRAA em pacientes com doença renal avançada se associou a um aumento do risco de mortalidade geral e 39% e de MACE de 37%, sem risco de aumentar a progressão para doença renal estágio V⁵⁵.
- O KDIGO considera a redução da dose ou mesmo a suspensão da classe somente como último recurso, especificamente nos casos com hipotensão sintomática e/ou hiperpotassemia refratária a outras intervenções clínicas¹⁸.

R7 - É RECOMENDADO o uso de estratégias nutricionais e medicamentosas, incluindo uso de diuréticos e de trocadores de potássio, como o ciclossilicato de zircônio sódico (CSZ), com o objetivo de evitar ou retardar a suspensão de iECA ou BRA em pacientes com hiperpotassemia.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- A dieta é a fonte primária de potássio para o organismo, mas sua contribuição no balanço do potássio depende de outros fatores como o conteúdo de carboidrato na dieta⁵⁶.
- O estudo Recognize I reportou uma redução no risco de hospitalização de 33% nos pacientes com hiperpotassemia que usaram o CSZ a longo prazo (6 meses) comparado com curto prazo (< 90 dias). Dois terços da população eram pacientes com diabetes⁵⁷.
- O controle dos níveis séricos de potássio com o CSZ permitiu a otimização do tratamento com antagonista mineralocorticóide (HR 0.37; IC 0.17-0.73), em estudo clínico randomizado e controlado, e permitindo mais frequentemente a obtenção de normocalemia (OR 4.45; IC 2.89-6.86). Um quarto da população era de pacientes com diabetes⁵⁸.

R8 - O uso combinado de IECA e BRA NÃO É RECOMENDADO, pelo maior risco de hiperpotassemia, piora da função renal, hipotensão postural e síncope.

Classe III **Nível A**

- O estudo ONTARGET comparou o IECA, ramipril, com o BRA, telmisartana em monoterapia, e em combinação, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 8.542 pacientes com doença vascular ou diabetes de alto-risco cardiovascular. O desfecho primário foi morte por doença cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, AVC e/ou hospitalização por insuficiência cardíaca. O seguimento médio foi de 56 meses. Em torno de 38% dos pacientes tinham DM2. Comparado ao ramipril, a ocorrência do desfecho primário foi semelhante entre os grupos telmisartana e ramipril (16,7% e 16,5%, respectivamente, HR 1,01 (IC95% 0,94-1,09). A combinação ramipril-telmisartana comparada ao grupo ramipril em monoterapia não foi superior em relação ao desfecho primário (16,3% ,HR 0,99 IC95% 0,92-1,07). No entanto, quando comparada ao grupo ramipril, houve aumento dos sintomas de hipotensão (4,8% vs. 1,7% $p < 0,001$, síncope (0,3% vs 0,2% $p = 0,03$ e disfunção renal 13,5% vs 10,2% $p < 0,001$. A combinação portanto, foi associada a maior número de efeitos adversos sem aumento do benefício⁵⁹.
- O estudo VA-NEPHRON D avaliou o uso de losartana (100 mg/dia) em pacientes DM2 com albuminúria de 300 mg/g e TFGe 30 - 89,9 mL/min/1,73 m², com randomização para adição de lisinopril (10 mg/dia - 40 mg/dia) ou placebo. O estudo foi interrompido precocemente, e nos 1,448 pacientes com “follow-up” de 2,2 anos, houve 152 eventos no grupo monoterapia e 132 na combinação (HR 0,88; IC 95%, 0,70 - 1,12; $p = 0,30$). Não houve redução de mortalidade ou de eventos cardiovasculares. No entanto, houve aumento no risco de hiperpotassemia (6,3 eventos per 100 pessoas/ano vs. 2,6 eventos na monoterapia, $p < 0,001$) e de dano renal agudo (12,2 eventos vs. 6,7 eventos por 100 pessoas-ano, $p < 0,001$)⁶⁰.

INIBIDORES DO SGLT2

R9 - É RECOMENDADO iniciar terapia com inibidores do SGLT2 em pacientes DM2 com RAC ≥ 30 mg/g e TFGe > 20 mL/min/1,73 m², independentemente dos níveis de HbA1c, para redução de desfechos renais.

Classe I **Nível A**

NOTA IMPORTANTE 5: AJUSTE DE DOSES DOS INIBIDORES DO ISGLT2 DE ACORDO COM A TFG_e.

- A canagliflozina não deverá ser iniciada com TFG_e menor que 35ml/min/1,73m².
- A empagliflozina e a dapagliflozina não deverão ser iniciadas com TFG_e menor que 20 e menor que 25/min/1,73m², respectivamente.

R10 - Em pacientes com TFG_e menor que 20mL/min/1,73m², embora não devam ser iniciados, DEVE SER CONSIDERADO manter o uso dos iSGLT2 independentemente da RAC ou da HbA1c, até início de terapia de substituição renal.

Classe IIa | Nível B

Sumário de evidências:

- O estudo EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) utilizando a empagliflozina, avaliou como desfecho secundário, desfechos renais em indivíduos com DM2, e observou 38% de redução da microalbuminúria, 44% de redução do número de pacientes que duplicaram a creatinina no tempo de seguimento e uma redução de 55% nos pacientes necessitando de terapia renal substitutiva^{61,62}.
- No estudo CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) a canagliflozina em indivíduos com DM2 demonstrou benefícios na redução da progressão da albuminúria, na necessidade de terapia renal substitutiva e na redução de morte de causa renal⁶³.
- No estudo DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) a dapagliflozina reduziu em 47% o evento composto de perda significativa de TFG_e, progressão para diálise e morte renal⁶⁴. Uma revisão sistemática e metanálise do uso de iSGLT2 incluiu 13 estudos, com pelo menos seis meses de duração, com N de 90.409 adultos, sendo 82,7% com DM2⁶⁵. O desfecho primário foi progressão de doença renal (queda mantida $\geq 50\%$ na TFG_e desde a randomização, uma manutenção de TFG_e baixa, falência renal terminal, ou morte por falência renal). A TFG_e média no basal foi de 37-85 mL/min/1,73 m². Comparado com o grupo placebo, os pacientes em

uso de iSGLT2 reduziram o risco de progressão de doença renal em 37% (RR 0,63 IC 95% 0,58 a 0,69), com RR similares entre indivíduos com e sem diabetes.

- Uma metanálise de 27 estudos com 7,363 adultos com DM2 e DRC de leve a moderada tratados com iSGLT2 demonstrou que, além da redução da HbA1c (-0,29% IC 95% 0,39 a -0,19), o uso do iSGLT2 melhorou a pressão arterial, reduziu o peso corporal e a albuminúria⁶⁶. Além disso, atenuaram o declínio anual da TFG_e e reduziram o risco de desfecho renal composto (HR 0,71, IC 95% 0,53 a 0,95).
- Os ensaios clínicos randomizados CREDENCE - Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation)⁶⁷, DAPA-CKD (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease)⁶⁸ e EMPA-Kidney (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)⁶⁹ avaliaram o efeito dos inibidores do SGLT2 em pacientes com DM2 e DRD, comprovando a redução de desfechos renais, como a progressão para doença renal avançada, a necessidade de diálise e morte renal.
- No estudo CREDENCE, com canagliflozina, 57,8% dos participantes estavam em uso de metformina e não interferiram nos benefícios renais⁶⁷. Uma metanálise de 6 estudos clínicos randomizados, com 51.743 pacientes reportou desfechos renais ou mortalidade em relação ao uso desde o basal de metformina⁷⁰. O uso de metformina variou de 21% no DAPA-HF a 82% no DECLARE-TIMI 58. O Hazard Ratio para desfecho composto de piora da função renal, DRT ou morte de causa renal foi de 0,58 (IC 95% de 0,48 a 0,69) com metformina e 0,63 (IC 95% 0,48 a 0,83), sem metformina, com P de interação de 0,62.
- O estudo DAPA-CKD incluiu mais de 4.000 pacientes com DRC, com uma TFG_e entre 25-75 mL/min/1,73 m² e relação albumina/creatinina (> 200mg/g) com e sem DM2⁶⁸. Durante um período médio de 2,4 anos, um evento de desfecho primário ocorreu em 197 dos 2.152 participantes (9,2%) no grupo dapagliflozina e em 312 dos 2.152 participantes (14,5%) do grupo placebo (Hazard Ratio, 0,61; IC 95%, 0,51 a 0,72; p <0,001; NNT, 19 [IC 95%, 15 a 27]). O risco para o desfecho composto de um declínio sustentado na TFG_e de pelo menos 50%, DRT ou morte por causas renais foi de 0,56 (IC 95%, 0,45 a 0,68; p<0,001), e o risco para o composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi de 0,71 (IC 95%, 0,55 a 0,92; p = 0,009). O efeito da dapagliflozina na redução do desfecho primário foi

similar no grupo de pacientes com e sem DM.

- O estudo EMPA-Kidney incluiu 6.609 pacientes com DRC (TFGe entre 20 e 45 mL/min/1,73 m² com ou sem albuminúria, ou TFGe entre 45 e 90 mais a presença de relação albumina/creatinina acima de 200 mg/g)⁶⁹. Os pacientes foram alocados para empagliflozina 10 mg uma vez ao dia versus placebo. 85% dos pacientes já estavam em uso de inibidor da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina, 46% tinham DM, e 27% apresentavam história de doença cardiovascular. O desfecho primário foi o composto de queda sustentada na TFGe em mais de 40%, progressão para doença renal terminal (isto é, atingir TFGe <10, necessidade de diálise ou transplante renal), morte de causa renal ou morte CV. O tempo mediano de seguimento foi de 2 anos. A progressão da doença renal ou morte por DCV ocorreu em 432 de 3.304 (13,1%) no grupo da empagliflozina e em 558 de 3.305 pacientes (16,9%) no grupo placebo (taxa de risco, 0,72; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,64 a 0,82; p <0,001). Os resultados foram semelhantes entre pacientes com ou sem diabetes.
- O benefício do uso dos iSGLT2 a longo prazo foi recentemente demonstrado em uma nova publicação do estudo EMPA-Kidney. Os pacientes tratados com empagliflozina continuaram a ter um benefício cardiorenal adicional por até 12 meses após o medicamento ser suspenso após o término do estudo⁷¹.

NOTA IMPORTANTE 6 : EFEITOS ADVERSOS DOS INIBIDORES DO SGLT2

- Os inibidores do SGLT2 estão associados a um aumento do risco de infecção genital (RR 3,56, IC 95% 2,84 - 4,46) e um discreto aumento do risco de infecção do trato urinário (RR 1,06, IC95% 1,01-1,12)⁷².
- No estudo CANVAS, a canagliflozina foi associada à maior incidência de fraturas ósseas e amputações de membros inferiores, embora outros estudos não tenham confirmado esses achados⁶³.
- Há raros relatos de casos isolados de gangrena de Fournier (fascíte necrotizante perineal), mas essa associação não foi observada no estudo DECLARE-TIMI 58⁶⁴.
- A ocorrência de cetoacidose “euglicêmica” também é rara e está associada à insulinoopenia⁷².

- O início dos iSGLT2 deve ser limitado a pessoas com TFGe >20 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, se empagliflozina; >25 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, se dapagliflozina; e >35 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, se canagliflozina.
- Uma vez em tratamento com iSGLT2, podem ser mantidos até o início da diálise.

NOTA IMPORTANTE 7: INIBIDORES DO SGLT2 NO SUS

- No Brasil, até o momento da atualização desta revisão, a aprovação da ANVISA é para o uso da dapagliflozina 10 mg com TFGe ≥ 25 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ e empagliflozina 10 mg TFGe ≥ 20 mL/min/ $1,73\text{m}^2$. Entretanto, as diretrizes de Diabetes Luso Brasileira (2023 UPDATE: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes) e a diretriz da American Diabetes Association (Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) preconizam valores menores. A tendência será que o valor mínimo da taxa de filtração glomerular seja maior ou igual a 20 mL/min/ $1,73\text{m}^2$. [Indicações para dispensação da dapagliflozina 10 mg como Componente Especializado para Diabetes, no SUS](#)

ANTAGONISTA DO RECEPTOR MINERALOCORTICÓIDE NÃO ESTEROIDAL (ARM)

R11 - O uso de antagonista do receptor mineralocorticoide não esteroide (finerenona) É RECOMENDADO para proteção renal, em associação com os IECAs ou BRAs, em pacientes com TFGe maior ou igual a 25 mL/min/ $1,73\text{m}^2$, com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L e albuminúricos.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- A finerenona é um ARM seletivo não-esteroide que demonstrou bloquear muitos dos efeitos prejudiciais da superativação dos receptores mineralocorticoides, que desempenham um papel importante na progressão da doença cardiorrenal. Os ensaios

clínicos randomizados FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD em pacientes com DM2 e DRC examinaram os resultados cardiovasculares e renais em diferentes estágios de doença renal em pacientes que utilizaram essa medicação^{73,74}.

- No estudo FIDELIO-DKD, os participantes com DM2, DRD e RAC (razão albumina-creatinina na urina ≥ 30 -5000 mg/g e TFGe ≥ 25 -<75 mL/min/1,73 m²), sem insuficiência cardíaca (IC), sintomática, tratados com IECA ou BRA, otimizados e randomizados para finerenona ou placebo, tiveram o desfecho cardiovascular (CV) composto (morte CV, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca) e o desfecho renal composto (insuficiência renal, diminuição sustentada $\geq 40\%$ na TFGe em relação ao valor basal ou morte renal) avaliados. Dos 5.674 pacientes, 436 (7,7%) tinham histórico de IC. Ao longo de um acompanhamento médio de 2,6 anos, os pacientes do braço intervenção tiveram menor incidência do desfecho principal composto (queda sustentada da TFGe $>40\%$, progressão para diálise ou morte renal), com HR 0,82 IC 95% de 0,73 - 0,93, $p = 0,001$, além de menor desfecho cardiovascular secundário (morte cardiovascular, IAM, AVE não fatal, hospitalização por insuficiência cardíaca), HR 0,86 IC 95% 0,75 - 0,99, $p = 0,03$. Para admissão no estudo, o valor do potássio sérico deveria ser $\leq 4,8$ mmol/L. A finerenona foi bem tolerada, levando a um discreto aumento da hiperpotassemia⁷³.
- No estudo FIGARO-DKD, esta observação foi expandida para 7.437 pacientes com DM2 e DRC (relação albumina/creatinina 30-300 mg/g e TFGe entre 25 e 90 mL/min/1,73m² - DRC estágios 2-4; ou relação albumina/creatinina entre 300 e 5000 mg /g e TFGe superior a 60 mL/min/1,73m² -DRC estágios 1-2) randomizados para finerenona ou placebo, além do bloqueio do SRAA na dose máxima tolerada. Pacientes em uso da finerenona tiveram uma redução significativa no desfecho primário composto (MACE) de eventos não fatais (infarto do miocárdio, AVC e hospitalização devido a insuficiência cardíaca) e mortes por causas cardiovasculares (HR 0,87; IC 95% 0,76 a 0,98; $p = 0,03$). O benefício foi impulsionado principalmente por uma redução da incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca no grupo em uso de finerenona, comparado ao placebo (HR 0,71; 95% IC, 0,56 a 0,90). Com relação ao desfecho renal composto secundário (insuficiência renal, diminuição sustentada de $\geq 40\%$ na TFGe ou óbito por causas renais), ocorreu em 350 pacientes (9,5%) no grupo finerenona e em 395 (10,8%) no grupo placebo (HR 0,87; IC 95%, 0,76 a 1,01). A

hiperpotassemia foi quatro vezes mais frequente no grupo finerenona (1,2% vs. 0,4%)⁷⁴.

- O estudo FIDELITY compilou os dados combinados destes dois ensaios FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD que juntos recrutaram 13.026 participantes durante um período de acompanhamento de 3 anos. Dos 13.026 participantes no estudo FIDELITY, 890 (7%) apresentaram DRC em estágio 4 (DRC-4). A razão de risco para o desfecho cardiovascular composto com finerenona em comparação com o placebo foi de 0,78 (IC 95%: 0,57-1,07)⁷⁵. A suposição proporcional de riscos para o desfecho renal composto renal não foi consistente ao longo do tempo, com um efeito protetor observado apenas até 2 anos, após o qual a direção da associação tornou-se inconsistente e uma perda de precisão ao longo do tempo foi observada nas diferenças de risco entre finerenona e placebo. No entanto, a albuminúria e a taxa de declínio da TFGe foram consistentemente reduzidas com finerenona em comparação ao grupo placebo. Os eventos adversos foram equilibrados entre os grupos de tratamento. A hiperpotassemia foi o evento adverso mais comum relatado (26% e 13% para finerenona versus placebo, respectivamente); no entanto, a incidência de hiperpotassemia levando à descontinuação permanente foi baixa (3% e 2% para finerenona versus placebo, respectivamente).
- Os dados da análise FIDELITY sugerem que o uso de finerenona foi associado a uma redução significativa de 20% na doença renal em estágio terminal, bem como reduções em todos os desfechos renais não fatais incluídos no resultado renal composto do estudo. Estes resultados demonstraram que o tratamento com finerenona foi capaz de reduzir o risco de desfechos cardiovasculares e renais comparado ao placebo nos estágios 1 a 4 da doença renal crônica em pacientes com diabetes tipo 2⁷⁶.
- É importante ressaltar que 6,7% dos pacientes destes estudos, estavam em uso de iSGLT2, terapia hoje estabelecida como padrão para os pacientes com DM2 e DRC, uma vez que os pacientes do estudo foram randomizados entre os anos 2015 e 2018 e 7,2% estavam em uso de arGLP-1. Um possível efeito benéfico desta associação de inibidores de SGLT2 com finerenona, além da redução dos desfechos cardiovasculares, é a redução do risco de hiperpotassemia.
- Em uma análise pré especificada em mais de 15 mil pacientes com DM2 dos estudos FIGARO, FIDELIO e FINEARTS o estudo favoreceu os pacientes tratados com

finerenona em relação a mortalidade por todas as causas, MACE, hospitalização por IC e no desfecho renal composto. Independente do uso de iSGLT2 e AR GLP-1⁷⁷.

- Dados de uma coorte Norte-Americana com mais de 45 mil pacientes, pareou 942 pacientes que usaram a combinação finerenona e iSGLT2 e comparou com o uso das medicações de maneira isolada. O resultado da combinação foi bem superior do que o uso isolado de finerenona (HR 0.20; 95% IC, 0.09-0.45) e iSGLT2 (HR 0.44; 39 95% IC, 0.22-0.89).

NOTA IMPORTANTE 8: A COMBINAÇÃO DO USO DA FINERENONA COM ISGLT2

- Recentemente a combinação do uso da Finerenona com a Empagliflozina (estudo CONFIDENCE) apresentou uma redução de albuminúria superior ao uso isolado da Finerenona ou da Empagliflozina. Desta forma o uso combinado de Finerenona com Empagliflozina DEVE SER CONSIDERADO em pacientes com DM2 quando a TFG estiver entre 30-90 e RAC entre 100-5000mL/min/1,73 m².¹⁴⁰

NOTA IMPORTANTE 9: AJUSTE DA FINERENONA

- **Início do tratamento com finerenona:**
 - Potássio sérico (K⁺) antes de começar
 - ≤ 4,8 mmol/L → iniciar
 - > 4,8-5,0 mmol/L → considerar início com monitoramento adicional nas primeiras 4 semanas
 - > 5,0 mmol/L → não recomendado iniciar
 - TFGe antes de começar
 - ≥ 60 mL/min/1,73 m² → 20 mg × 1 vez ao dia
 - 25-< 60 mL/min/1,73 m² → 10 mg × 1 vez ao dia
 - < 25 mL/min/1,73 m² → não iniciar (experiência clínica limitada).
- **Continuação do tratamento:**

- Dosar o potássio em 4 semanas após o início e avaliar necessidade de ajuste:
 1. Se menor ou igual a 4,8mEq/L manter 20 mg /dia e nos pacientes que estejam em 10 mg/dia, aumentar para 20 mg/dia.
 2. Se potássio > 4,8-5,5 mEq/L, manter a dose em uso (10 mg ou 20 mg, conforme dose inicial).
 3. Se potássio > 5,5 mEq/L, suspender finerenona imediatamente e reiniciar com 10 mg uma vez ao dia quando o potássio retornar a $\leq 5,0$ mmol/L, seguindo novo monitoramento e ajuste conforme acima.

R12 - O uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide esteroidal (espironolactona e eplerenona) PODE SER CONSIDERADO para proteção renal, independentemente da pressão arterial, e em associação a doses máximas toleradas de IECA ou BRA, nos pacientes com DRD e TFGe entre 25 e 60 mL/min/1,73 m², RAC maior que 30 mg/g e potássio sérico menor ou igual a 5,0 mEq/L.

Classe IIb **Nível B**

Sumário de Evidências:

- Metanálise recente, avaliando o efeito nefroprotetor dos antagonistas esteroidais dos receptores mineralocorticoides (ARM), envolveu 22 estudos em pacientes com DRD e 12 estudos com doença renal não diabética. Esses agentes, de forma isolada ou em combinação com bloqueio do SRA, reduziram a EUA em 24,55% e a proteinúria em 53,93%, quando comparados com placebo⁷⁸.

NOTA IMPORTANTE 10: PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DRD COM MEDIDAS DE ESTILO DE VIDA

- O tratamento da DRD no DM2 visa evitar a progressão para doença renal terminal, intervir nos eventos cardiovasculares e evitar a morte. Para isso, os fatores de risco de progressão, como a hiperglicemia, hipertensão arterial, albuminúria, dislipidemia, tabagismo, obesidade, alimentação inadequada e sedentarismo, devem ser abordados.

MANEJO INICIAL DA HIPERGLICEMIA NA DRD DO DM2

R13 - A metformina É RECOMENDADA, em associação ao iSGLT2 visando atingir a meta de HbA1c. A dose de metformina deve ser reduzida para, no máximo, 1g ao dia, se a TFGe estiver entre 30-45ml/min/1,73m², e suspensa se menor que 30ml/min/1,73m², pelo maior risco de acidose láctica.

Classe I Nível B

Sumário de evidências:

- Em uma subanálise avaliando os pacientes em uso de metformina do estudo TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoietin-alfa) Therapy) foram comparados os desfechos cardiovasculares e renais após 4 anos de seguimento entre 3.447 pacientes com DM2 que não usavam metformina e 591 usando metformina, sendo que, destes, 386 apresentavam DRD estágio 3b ou mais avançado. O uso de metformina foi associado a menor risco de mortalidade geral (HR 0,49; IC 95%, 0,36 - 0,69), morte cardiovascular (HR 0,49; IC 95%, 0,32 - 0,74) e desfecho cardiovascular composto (HR 0,67, IC 95%, 0,51 - 0,88), embora sem evidência de benefícios renais específicos. Houve registro de dois casos de acidose láctica, confirmando a rara ocorrência desse evento⁸⁰. Esses dados sugerem que a metformina parece de fato ser mais segura do que previamente descrito, além de reduzir mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com DRD avançada.
- Estudo de coorte retrospectivo asiático recente, envolvendo 10.426 pacientes DM2 com DRD, confirma que o uso de metformina foi associado a menor mortalidade geral, com HR 0,65 (IC 95% 0,57 - 0,73; p <0,001) e demonstrou adicionalmente redução de progressão para doença renal terminal, com HR 0,67 (IC 95% 0,58 - 0,77; p < 0,001). A metformina não aumentou o risco de acidose láctica (HR 0,92; IC 95% 0,668 - 1,276; p = 0,629)⁸¹.
- Uma revisão sistemática com metanálise recente avaliando segurança e efetividade da metformina em paciente com DRD e TFGe <60ml/min/1,73m² demonstrou a metformina estar associado à redução da mortalidade e sem aumento do risco de acidose com uma TFGe ≥45 mL/min/1,73m². Entretanto, com TFGe <30mL/min a metformina foi

associada a menos benefícios e possíveis aumentos no risco de acidose⁸².

NOTA IMPORTANTE 11: COMBINAÇÃO DE ISGLT2 E METFORMINA

- Este painel considerou que o uso dos iSGLT2 deve ser associado desde o início do tratamento à metformina, quando a meta de HbA1c não for atingida, para melhora do controle glicêmico, uma vez que a queda da filtração glomerular reduz a eficácia dos inibidores do SGLT2 no controle da glicemia.
- A metformina é escolhida por ser eficaz e ter sido usada em combinação com iSGLT2 nos grandes estudos em pacientes com DM2. Seu uso, no entanto, deve ser restrito a quando a TFGe estiver acima de 30/mL/min/1,73 m², e dose máxima de 1g ao dia, se a TFGe estiver entre 30-45 /mL/min/1,73 m², devido ao maior risco de acidose láctica.

AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1: SEMAGLUTIDA

R14 - Em pacientes DM2 com DRD, TFGe maior que 25 mL/min/1,73 m² e RAC maior que 100mg/g, a semaglutida É RECOMENDADA, em associação com doses máximas de IECA/BRA, para redução de desfechos renais.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- O estudo FLOW (Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease) é um estudo multicêntrico, que incluiu 3.534 participantes com DM tipo 2 e DRC, conduzido em 28 países. Este estudo duplo-cego, de superioridade, randomizou a semaglutida na dose de 1 mg contra o placebo. O desfecho primário composto foi o declínio persistente da TFGe $\geq 50\%$ desde o início do ensaio, doença renal terminal, morte por doença renal ou morte por doença cardiovascular. O estudo foi interrompido precocemente por eficácia⁸³. O ensaio alcançou seu principal objetivo ao demonstrar uma redução estatisticamente significativa e superior na progressão da doença renal, bem como na

mortalidade cardiovascular e renal de 24% para as pessoas tratadas com semaglutida 1,0 mg em comparação com o placebo. O desfecho primário combinado incluiu cinco componentes que medem a progressão da DRC e o risco de mortalidade renal e cardiovascular. Tanto os componentes de DRC quanto os componentes cardiovasculares do desfecho primário contribuíram para a redução do risco. Além disso, a superioridade da semaglutida 1 mg em comparação com o placebo foi confirmada para os desfechos secundários⁸⁴.

- Recente meta-análise colaborativa de 12 ensaios clínicos (SMART-C) restritos a pacientes com diabetes e envolvendo mais de 70.000 pacientes, dos quais 3.000 usando arGLP1, demonstrou a segurança e a tolerabilidade da associação entre iSGLT2 e arGLP1. E reforçou o benefício renal e cardiovascular da associação dessas duas classes⁸⁵.
- No estudo SOUL, que randomizou 9650 pacientes com DM 2 e doença cardiovascular estabelecida ou doença renal crônica(DRC), foi testado o resultado da semaglutida oral versus placebo em MACE como desfecho primário. A semaglutida oral reduziu em 14% o risco de MACE. O efeito da semaglutida oral na progressão da doença renal favoreceu a semaglutida oral, com diferença absoluta ao redor 0.8ml/min a favor da semaglutida, porém sem significância estatística. Neste estudo, aproximadamente 70% dos pacientes incluídos não apresentavam DRC (TFGe >60mL/min)⁸⁶.

OUTROS AGONISTAS DO RECEPTOR DO GLP-1

R15 - Em pacientes com DM2, DRD e TFGe maior que 15 ml/min/1,73m², os agonistas do GLP-1 (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) PODEM SER CONSIDERADOS para redução do risco cardiovascular, do peso e para melhora do controle glicêmico.

Classe IIb **Nível B**

Sumário de evidências:

- Ensaios clínicos randomizados de segurança cardiovascular mostram que o uso dos agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RA), tanto diário⁸⁷ como semanal^{88,89}, estão associados à diminuição de peso, melhora do controle glicêmico e indiretamente do

desfecho renal composto (progressão da albuminúria, duplicação da creatinina e morte de causa renal). Entretanto, o que levou à proteção foi o efeito redutor da albuminúria, chegando a 50%, com pequeno efeito na TFGe e nos demais desfechos.

- Uma metanálise sugere que o efeito na redução da albuminúria é de classe⁹⁰. Contudo, é importante destacar que os estudos incluídos nesta metanálise não foram desenhados para avaliar o efeito renal, sendo a albuminúria um desfecho secundário.
- Estudo de vida real com mais de 38 mil pacientes em uso de GLP-1 RA, comparados com inibidores da DPP4, sugere benefício em desfechos duros, com diminuição de 24% de morte renal, de hospitalização por eventos renais ou início de tratamento renal substitutivo⁹¹.

INSULINA

R16 - O uso de insulina DEVE SER CONSIDERADO como opção para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD e com TFGe maior que 30 mL/min/1,73m².

Classe IIa **Nível B**

R17 - O uso de insulina É RECOMENDADO para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD com TFGe menor que 30 mL/min/1,73m², quando a HbA1c estiver acima da meta.

Classe I **Nível B**

Sumário de evidências:

- O metabolismo da glicose e da insulina é bastante alterado em pacientes com doença renal avançada. Existe um grande risco de hipoglicemia por causa da redução da gliconeogênese renal, da redução da depuração e degradação renal da insulina, do aumento da captação de glicose na diálise, do prejuízo na contra regulação hormonal e da privação nutricional. Então, o uso de insulina com titulação cuidadosa deve ser sempre pensado como a escolha principal para o controle da glicemia⁹².

- Em relação aos análogos de ação longa, a insulina glargina é segura e eficaz nos pacientes DM2 com DRC avançada, sendo a meia-vida estável e de maior duração de ação. Em um pequeno estudo não randomizado, 89 pacientes com DM2 e DRC (TFGe média de $34,1 \pm 11,5$ mL/min/1,73 m²) que estavam mal controlados ou que apresentavam hipoglicemias frequentes com agentes orais ou insulina NPH, receberam insulina glargina ao deitar, iniciando com 0,1 U/kg e posteriormente sendo titulada. Em quatro meses, a HbA1c baixou de $8,4\% \pm 1,6$ para $7,7\% \pm 1,2$ ($p < 0,001$), sem afetar o IMC e sem registros de eventos adversos.⁹³
- Um estudo crossover, pequeno, randomizou 34 pacientes DM2 com DRD nos estágios 3 e 4, para insulina glargina U100 ou NPH. Após 24 semanas, a HbA1c foi reduzida com a glargina ($-0,91\%$; $p < 0,001$), porém não houve benefício com a NPH ($0,23\%$; $p = 0,93$). Além disso, a incidência de hipoglicemia noturna foi três vezes menor com a glargina ($p = 0,047$)⁹⁴.
- Em relação ao análogo de ação longa, degludeca, um pequeno estudo observacional, retrospectivo, aberto, com duração de 36 semanas, avaliou seu uso em 36 pacientes com DM2 e TFGe <45 mL/min/1,73 m². Com a troca de detemir ou glargina (U100 ou U300) para degludeca, a prevalência de hipoglicemia leve reduziu de 78% para 34,2%, e a de hipoglicemia grave, de 8% para 1,3%⁹⁵.
- O estudo DEVOTE (*Dedicated CV Outcomes Trial*), envolvendo 7.637 participantes com DM2 e alto risco de doença cardiovascular, demonstrou a segurança CV da degludeca em relação à glargina-100. A maioria dos pacientes (85,2%) tinha DCV estabelecida ou DRC ou ambos no basal. Houve redução estatisticamente significativa de 40% nas hipoglicemias graves com degludeca versus glargina-100 (4,9 vs. 6,6%; RR 0,60, $p < 0,001$), com similar controle glicêmico⁹⁶.
- Uma subanálise do estudo BRIGHT, evidenciou maior redução de HbA1c com a glargina U-300 em relação à degludeca no grupo com TFGe <60 mL/min/1,73m² ($-0,43\%$; IC 95%: $-0,74\%$ a $-0,12\%$), sem diferença na incidência de hipoglicemia. O estudo BRIGHT foi um estudo multicêntrico, aberto, com 24 semanas de duração, com pacientes DM2, que randomizou para glargina-300 noturna ($n = 466$) ou degludeca-100 ($n = 463$) com acompanhamento de 24 semanas, com o desfecho principal a redução da HbA1c⁹⁷.

INIBIDORES DO DPP-4

R18 - Em pacientes com DM2 e DRD os inibidores da DPP4 PODEM SER CONSIDERADOS em todos os estágios da doença renal, desde que corrigida a dose daqueles que necessitem de ajuste, para melhora do controle glicêmico.

Classe IIb **Nível B**

Sumário de evidências:

- Em subanálise do ensaio SAVOR-TIMI 53.336 pacientes com insuficiência renal grave (TFGe <30 mL/min/1,73 m²) foram randomizados para receber saxagliptina ou placebo. Após duração média de dois anos, a saxagliptina não alterou o risco relativo de hospitalização por insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo, independentemente da função renal ($p = 0,19$ para interações). A mediana de HbA1c em um ano foi menor em comparação com o placebo em pacientes tratados com saxagliptina com insuficiência renal grave (7,1% vs. 7,7%, $p = 0,002$) ⁹⁸.

SULFONILUREIAS

R19 - O uso da gliclazida MR e da glipizida em pacientes com DM2 e DRD, com TFGe menor que 30 mL/min/1,73m² PODE SER CONSIDERADO para melhora do controle glicêmico, desde de que com cautela e em doses reduzidas, devido ao maior risco de hipoglicemia nesta população.

Classe IIb **Nível B**

R20 - A glibenclamida está formalmente contra-indicada em pacientes com TFGe menor que 60 mL/min/1,73m², em função do alto risco de hipoglicemia nestes casos.

Classe III **Nível C**

Sumário de evidências:

- Devido as sulfonilureias serem pouco estudadas em pacientes com perda de função renal, este painel recomenda cautela no uso destas medicações na DRD e preferentemente em doses menores do que as usuais para minimizar o risco de hipoglicemia.
- A glipizida e a gliclazida sofrem metabolismo hepático quase completo, gerando metabólitos inativos. A função renal, portanto, teoricamente não afeta a depuração ou a meia-vida, podendo estas serem usadas, com cautela e com titulação da dose, quando a TFG_e <30 mL/min/1,73m²⁹⁵.
- Um ensaio clínico randomizado de 54 semanas, com 129 pacientes DM2 acima de 30 anos, com doença renal terminal em diálise e HbA1c 7-9%, comparou glipizida e sitagliptina. O grupo de 64 pacientes usando sitagliptina 25 mg/dia reduziu a HbA1c da linha de base em 0,72% vs. 0,87% nos 65 pacientes que receberam glipizida 2,5 mg/dia. A incidência de hipoglicemias sintomáticas não foi significativamente diferente entre os dois grupos (6,3% com a sitagliptina, e 10,8% com a glipizida). Não ocorreu hipoglicemia grave no grupo com sitagliptina vs. 5 episódios no grupo da glipizida, sem diferença significativa (diferença de 7,8%; IC 95% de -17,1 a -1,9%)⁹⁹. O tratamento de pacientes DM2 em hemodiálise é seguro tanto com glipizida como com sitagliptina, desde que suas doses sejam ajustadas.
- A glimepirida pode ser utilizada com TFG_e >45ml/min/1,73m², sendo muito limitada a experiência com TFG_e abaixo deste limite.
- A glibenclamida está contra-indicada em bula para pacientes com TFG_e <60ml/min/1,73m² devido à sua excreção renal, embora não tenhamos encontrado estudos em DRD com TFG_e abaixo desta faixa.

AJUSTE DE DOSES DE ANTIDIABETICOS DE ACORDO COM A TFG_e

Em relação aos medicamentos utilizados para controle glicêmico na DRD, deve-se levar em conta a TFG_e. Na tabela 1 estão apresentados os ajustes dos medicamentos de acordo com o estágio da DRD^{100,101}.

Tabela 2: Antidiabéticos com ajustes de dose para a função renal.



Siglas:

TFG: Taxa de Filtração Glomerular; **IDPP4:** inibidor da DPP-4; **GLP-1 RA:** agonista do receptor GLP-1; **iSGLT2:** inibidor do SGLT2; **Fonte:** Adaptado de Escott et al. (2020)¹⁰⁰.

Observações:

- A experiência clínica com AR GLP- 1 e AR GLP-1/GIP é limitada quando TFG_e <15 mL/min/73 m². Dapagliflozina tem aprovação pela ANVISA para uso na Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada e TFG_e >25 mL/min/1,73m². A pioglitazona, apesar de poder ser usada em todo o espectro da TFG_e, está associada a maior risco de descompensação de insuficiência cardíaca, fraturas e aumento de peso, devendo ser avaliado o potencial risco- benefício do uso.

NOTA IMPORTANTE 12: OPÇÕES ALÉM DA INSULINA NA DRD ESTÁGIO 5

- Os inibidores da DPP-4 devem ter ajuste de doses de acordo com a TFG_e (ver Tabela 2), exceto a linagliptina e a evogliptina, e não devem ser combinados com arGLP-1. Os arGLP-1, isoladamente ou em combinação fixa com insulina podem ser usados apenas quando TFG_e estiver acima de 15 mL/min/1,73 m².
- As sulfonilureias (gliclazida e a glipizida) podem ser utilizadas na DRD grave, porém com cautela e com redução de dose.
- Em adultos com DM2, TFG_e <30 mL/min/1,73 m² e HbA1c acima da meta, os inibidores de DPP-4 ou arGLP-1 (se TFG_e 15–30 mL/min/1,73 m²) PODEM SER CONSIDERADOS para melhorar o controle glicêmico.
- Ajustes de dose para os inibidores da DPP-4 são necessários, exceto para linagliptina e evogliptina (ver tabela 1).
- Inibidores da DPP-4 e agonistas do GLP-1 não devem ser usados concomitantemente.
- Glimepirida não é recomendada com TFG_e <30 mL/min/1,73m².
- Glibenclamida não é recomendada abaixo de 60 mL/min/1,73m².

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NA DRD

METAS DE PRESSÃO ARTERIAL

R21 - É RECOMENDADO o tratamento intensivo da hipertensão arterial sistêmica, em razão dos benefícios cardiovasculares e da evolução da DRD.

Classe I **Nível A**

Sumário de evidências:

- Metanálise de 40 estudos (70% com subgrupos de DM2 e 30% com DM2 exclusivamente) com 100.354 participantes demonstrou que a redução de 10 mmHg na pressão sistólica está associada a menor risco de mortalidade (RR 0,87; IC 95% 0,78 – 0,96), de eventos cardiovasculares (RR 0,89, IC 95% 0,83 – 0,95), de doença coronariana (RR 0,88; IC 95%; 0,80 – 0,98); de AVC (RR 0,73 IC 95%, 0,64 – 0,83]; de ocorrência de albuminúria (RR 0,83 IC 95% 0,79 – 0,87); e de retinopatia (RR 0,87 IC 95% 0,76 – 0,99)¹⁰². No entanto, não houve redução na progressão para insuficiência renal dialítica terminal. O maior benefício foi encontrado entre os pacientes com PA sistólica basal ≥ 140 mmHg. Redução adicional abaixo de 130 mm Hg reduziu os riscos de AVC, retinopatia e albuminúria¹⁰².
- Estudos seminais como o de Parving demonstraram redução da excreção urinária de albumina com a redução da PA com o uso de captopril¹⁰³.

R22 - A meta de pressão arterial RECOMENDADA para pacientes com DRD é abaixo de 130/80 mmHg, por estar associada a menor risco de AVC, IAM e à redução de albuminúria, em pacientes com DM2.

Classe I **Nível C**

Sumário de evidências:

- A recomendação para a meta de pressão arterial se baseia na redução do alto risco cardiovascular que estes pacientes apresentam.
- Na presença de DRD, o estudo RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the

Angiotensin II Antagonist Losartan), envolvendo pacientes com DM tipo 2 proteinúricos, demonstrou que a obtenção de pressão sistólica <130 mmHg foi capaz de desacelerar a progressão da doença renal e adiar a necessidade de diálise⁴⁶.

- Quanto ao limite inferior de pressão arterial a ser atingido na presença de DRD, o ensaio clínico randomizado, IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), evidenciou que níveis de PA $\leq 120/80$ mmHg estão associados a aumento de eventos cardiovasculares¹⁰⁴. Apesar disso, não há um valor de pressão arterial inferior estabelecido na literatura para contraindicar o uso de inibidores da ECA na prevenção da DRD. No entanto, recomenda-se atenção à ocorrência de hipotensão sintomática ao iniciar ou intensificar o tratamento.
- Em metanálise de 19 estudos, incluindo 44.989 participantes (6.960 com DM), que registrou 2.496 eventos cardiovasculares após 3,8 anos (1,0 a 8,4 anos), foi evidenciado que no grupo de tratamento intensivo a pressão atingida foi de 133/76 mmHg, em comparação a 140/81 mmHg, atingida no grupo menos intensivo. No grupo intensivo, foi observada redução do risco relativo de eventos cardiovasculares de 14% (IC 95% 4 - 22%), de IAM 13% (IC 95% 0 - 24%), de AVC 22% (IC 95% 10 - 32%), de albuminúria 10% (IC95% 3 - 16%) e de progressão de retinopatia 19% (IC 95% 0 - 34%). No entanto, não houve benefício para insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular, mortalidade total ou doença renal terminal. Os benefícios foram evidentes mesmo em pacientes com PA sistólica basal <140 mmHg, sendo mais evidentes nos grupos com doença vascular, renal ou diabetes¹⁰⁵.
- A ADA (American Diabetes Association) recomenda que, para indivíduos com alto risco cardiovascular (com doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), ou com risco de DCVA $\geq 15\%$ em dez anos), seja apropriado um alvo de pressão arterial <130/80 mmHg, baseada na análise de risco de estudos prévios^{106,107}.
- Em metanálise recente de dados individuais envolvendo 344.716 indivíduos de 48 ECRs, cerca de 30% com DM, foi demonstrado que a redução de 5 mmHg na pressão arterial sistólica reduziu o risco de eventos cardiovasculares maiores em 10% (AVC fatal e não fatal, IAM fatal e não fatal, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca, com morte e internação). Essa redução foi independente do diagnóstico prévio de doença cardiovascular e dos níveis de pressão arterial, havendo benefício mesmo para pressão normal¹⁰⁸.

- O estudo STEP (Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension) mostrou benefícios em alcançar metas inferiores a 130/80 mmHg em uma população de idosos. Este estudo incluiu 8.511 participantes, dentre estes, 20% com diagnóstico de diabetes. Durante um período médio de acompanhamento de 3,3 anos, a pressão arterial sistólica média foi de 126 mmHg no grupo de tratamento intensivo e 136 mmHg no grupo de tratamento padrão, com uma diferença média entre os grupos de 9,2 mmHg. O tratamento intensivo resultou em uma redução absoluta de 1,1% no risco de um composto de: acidente vascular encefálico, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca descompensada, revascularização, fibrilação atrial ou morte cardiovascular, em relação ao tratamento convencional. O risco relativo foi reduzido em 26%¹⁰⁹.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II (BRA)

Os iECA e os BRAs são amplamente recomendados para o tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes, especialmente na presença de albuminúria. Tanto a *American Diabetes Association* quanto o KDIGO recomendam o uso de iECAs ou BRAs como primeira linha de tratamento para hipertensão em pacientes diabéticos com albuminúria, devido à sua eficácia na redução da progressão para albuminúria mais avançada e eventos cardiovasculares¹¹⁰.

R23 - É RECOMENDADO o controle da pressão arterial para pacientes com DRD com iECAs ou BRAs em suas doses máximas toleradas , especialmente na presença de albuminúria elevada.

Classe I **Nível A**

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MINERALOCORTICÓIDE (ARM)

R24 - O uso de antagonistas esteroidais do receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona) PODE SER CONSIDERADO para controle da pressão arterial, em associação com os iECAs ou BRAs, em pacientes com TFG maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m², e com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L.

Classe IIb Nível B

Sumário de evidências:

- Os ARMs têm evidência de uso no tratamento da hipertensão em pacientes com diabetes, especialmente em casos de hipertensão resistente. Além disso, os MRAs têm mostrado reduzir a albuminúria e oferecer benefícios cardiovasculares adicionais, embora o risco de hiperpotassemia deva ser monitorado, especialmente quando usados em combinação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEi) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (ARBs)¹¹¹.

TRATAMENTO DA DISLIPIDEMIA NA DRD

R25 - O uso de estatinas de alta potência É RECOMENDADO em pacientes com DRD e TFG menor que 60 mL/min/1,73m² (não dialítica) e em pacientes pós-transplante renal, com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares.

Classe I Nível B

Sumário de evidências:

REDUÇÃO DO RISCO RENAL

- Na subanálise de desfechos renais do estudo CARDS, que randomizou 2.838 indivíduos com DM2 sem doença cardiovascular prévia para receber atorvastatina 10 mg uma vez ao dia ou placebo, 34% dos pacientes tinham TFG entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² e 21,5% tinham albuminúria. A atorvastatina foi associada a uma modesta melhora da redução anual da TFG (0,18 mL/min/1,73 m²/ano, IC 95% 0,04 - 0,32); p = 0,01, mas não alterou a incidência de novos casos de albuminúria ou de regressão para normoalbuminúria¹¹².

REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

- O uso de estatinas diminui o número de eventos cardiovasculares (desfecho combinado) sem diminuir a mortalidade geral ou cardiovascular nos pacientes com

DRD avançada, independentemente das doses utilizadas^{113,114}.

- No estudo CARDS, em 970 pacientes com TFGe 30-60 mL/min/1,73 m², houve redução de 42% de eventos cardiovasculares maiores no grupo usando atorvastatina 10 mg e redução de 61% de AVC isquêmico, similar ao observado na análise com todos os pacientes do estudo (redução de 37% em eventos cardiovasculares (p de interação = 0,4)¹¹⁵.
- As estatinas apresentam efeito modesto sobre a albuminúria e sobre a velocidade de queda de TFGe¹¹³ e parecem não afetar a taxa de eventos duros renais, isto é, progressão para insuficiência renal, como sugerido em metanálise com mais de 143.000 participantes¹¹⁶.
- A National Kidney Foundation recomenda o uso de estatinas com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares, porém não a mortalidade, em pacientes com DM pré-dialíticos¹¹⁷.
- No estudo SHARP (Study of Heart and Renal Protection), a combinação de sinvastatina com ezetimiba não reduziu o risco de desfechos primários nos pacientes em diálise. Esses dados indicam que, apesar da redução significativa observada nos valores do LDL colesterol, o uso de estatina deve ser anterior à perda importante da função renal, e não se recomenda iniciar o medicamento nos pacientes em diálise com o objetivo de prevenção primária de eventos cardiovasculares¹¹⁸. Não existem dados, entretanto, que recomendem a suspensão de estatinas quando já estiverem em uso antes do início da diálise, sendo sugerida, nessa situação, a sua manutenção¹¹⁹.
- No caso dos pacientes pós-transplante renal, no estudo ALERT, o uso de estatinas foi associado a menor risco de morte de origem cardíaca, infarto e procedimentos intervencionistas cardíacos¹²⁰. Com base nesse resultado, recomenda-se também o uso de estatinas em pacientes com DM tipo 2 pós-transplante renal¹²¹.

NOTA IMPORTANTE 13: USO DE FIBRATOS

- O uso de fibratos pode estar associado à discreta queda da TFGe, efeito transitório o qual é revertido com a suspensão do fármaco o qual aparentemente não é secundário à

lesão renal¹²¹. Em relação ao efeito sobre a EUA, os fibratos oferecem benefício pequeno em pacientes com DRD^{122,123}. Assim, os fibratos somente devem ser usados no caso de triglicérides muito elevados (>880 mg/dL), para reduzir o risco de pancreatite aguda. Ressalta-se a necessidade de ajuste das doses de acordo com a função renal¹²⁴.

R26 - Em pacientes com DRD em diálise, sem doença arterial coronariana clínica, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar o uso de estatinas. No entanto, nos pacientes que já usavam estatina antes do início da diálise, esta deve ser mantida.

Classe III Nível A

Sumário de evidências:

- No estudo 4D (*Die Deutsch Diabetes Dialyze*), foram avaliados 1.255 pacientes com DM2 em hemodiálise, sendo que 22% tinham DAC. Eles foram randomizados para atorvastatina 20 mg ou placebo e seguidos por quatro anos. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardíacas, IAM não fatal e AVC. Redução de 42% no LDL-c foi observada em pacientes com atorvastatina, sem redução no desfecho primário. O risco de AVC também foi maior neste grupo¹²⁵.
- O estudo AURORA (*Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*) incluiu 2.776 pacientes em hemodiálise (com idade entre 50 anos e 80 anos, 27,9% com DM e 39% com DAC) tratados com rosuvastatina 10 mg/dia ou placebo durante 3,8 anos de média. O desfecho primário foi um composto de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular. Houve redução de 43% no LDL-c no grupo de intervenção, mas nenhuma diferença no desfecho primário foi observada entre os grupos^{125,126}.
- Em relação aos pacientes com DRC, mas não em hemodiálise, o banco de dados do Pravastatin Pooling Project fez uma análise combinada dos resultados de três ensaios randomizados com pravastatina 40 mg vs. placebo, incluindo 19.700 pacientes com insuficiência renal crônica (TFGe estimada de 60 a 30 mL/min/1,73 m²). Foi observado benefício significativo do tratamento na redução do desfecho primário de infarto do miocárdio, morte coronariana ou revascularização percutânea e mortalidade total

neste grupo de pacientes¹²⁷.

- Nem a atorvastatina nem a rosuvastatina reduziram a mortalidade cardiovascular, infarto e/ou acidente vascular encefálico em pacientes em hemodiálise^{125 126}. No entanto, em análise post hoc de 731 pacientes com DM2, observou-se redução do risco de eventos cardíacos fatais e não fatais com o uso de rosuvastatina¹²⁸.
- O estudo SHARP (*The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease*) foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que avaliou a eficácia e segurança da combinação sinvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg/dia em 9.270 pacientes com doença renal crônica (3.023 em diálise; 6 247 não), sem histórico prévio de infarto ou revascularização coronariana. Após seguimento médio de 4,9 anos, o braço ativo apresentou redução média de LDL-c de 33 mg/dL e queda de 17 % no risco de primeiro evento aterosclerótico maior (infarto não fatal, morte coronariana, AVC isquêmico ou revascularização; 11,3 % vs. 13,4 %; RR 0,83; IC 95 % 0,74-0,94; p = 0,0021). Não houve diferença significativa em infarto não fatal ou morte coronária isolados (RR 0,92; IC 95 % 0,76-1,11; p = 0,37), mas observou-se redução significativa em AVC isquêmico (RR 0,75; IC 95 % 0,60-0,94; p = 0,01) e em procedimentos de revascularização (RR 0,79; IC 95 % 0,68-0,93; p = 0,0036). Os benefícios foram consistentes em pacientes em diálise e não em diálise, sem heterogeneidade por níveis de LDL-c. Concluiu-se que a adição de ezetimiba à sinvastatina reduz de forma significativa os eventos ateroscleróticos maiores em DRC moderada a grave^{65,118}.
- Uma subanálise do estudo TNT avaliou como a redução intensiva de lipídios com 80 mg de atorvastatina afetaria a função renal, em comparação com 10 mg, em pacientes com doença coronariana. Um total de 10.001 pacientes com doença coronária e níveis de LDL-c <130 mg/dL foram randomizados de forma duplo-cega para terapia com 10 mg/dia ou 80 mg/dia de atorvastatina. A TFG_e utilizando a equação MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) foi comparada no início e no final do seguimento em 9.656 participantes. Não foi observado declínio na função renal em cinco anos. Ao contrário, a TFG_e estimada melhorou em ambos os grupos de tratamento e foi significativamente maior com a dose de 80 mg, sugerindo que tal benefício pode estar relacionado à dosagem da medicação¹²⁹.

R27 - Em pacientes em hemodiálise e LDL-c acima de 145 mg/dL ou com doença

coronariana estabelecida, o início de estatinas de alta potência DEVE SER CONSIDERADO.

Classe IIa Nível B

Sumário de evidências:

- Em análise *post-hoc* de 731 pacientes com DM2, observou-se redução do risco de eventos cardíacos fatais e não fatais com o uso de rosuvastatina¹²⁸. Baseado em análise de subgrupo do estudo 4D, em que pacientes com LDL acima de 145 mg/dL tiveram benefício em redução de mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, morte por qualquer causa e morte súbita¹²⁹.

TERAPIA NUTRICIONAL NA DRD

R28 - Em pacientes com DRD e TFGe entre 15 e 30 mL/min/1,73m² ou abaixo de 15 mL/min/1,73m², não dialítico, É RECOMENDADA a restrição de proteínas da dieta em 0,8g/kg de peso ideal/dia.

Classe I Nível B

Sumário de evidências:

- A restrição proteica tem sido sugerida em pacientes com DRC de várias etiologias. É uma mudança de estilo de vida difícil de ser implementada, pela baixa aderência. Em razão da falta de consenso na literatura sobre o benefício da restrição proteica em pacientes com DM e aumento de EUA, mas TFGe preservada, não existe recomendação específica para esses pacientes^{130,131}.
- Metanálise recente avaliou pacientes com DRD estágio 1 a 3 e observou benefício significativo da dieta hipoproteica (<0,8 g/kg de peso ideal/dia) na redução da proteinúria (SMD – 0.96 unidades, 95% CI – 1.81, – 0.11; p = 0.03)¹³¹.
- Nos pacientes com aumento da RAC e redução da TFGe, a restrição moderada de proteínas da dieta (0,8 g/kg de peso ideal/dia) é recomendada^{45,132}.
- A ingestão proteica acima de 20% das calorias diárias ou acima de 1,3 g/kg peso

ideal/dia está associada à albuminúria aumentada, perda mais rápida da função renal e mortalidade CV; portanto, deve ser evitada. Uma metanálise com 779 pacientes de 13 ECRs demonstrou haver benefício de uma dieta pobre em proteínas com melhora da TFGe e redução da proteinúria^{133,134}.

- Estudo de coorte recente publicado no JAMA, com 8543 paciente adultos e acima de 60anos, dos quais 20% eram diabeticos, encontrou menor risco de morte por qualquer causa associada a quantidades mais elevadas de proteína por kg/peso e independente da origem da proteína¹³⁵.
- O efeito da restrição proteica torna-se mais evidente nos pacientes com maior adesão à modificação dietética, especialmente quando o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é menos frequente e o controle da pressão arterial (PA) é menos rigoroso.¹³⁶

R29 - DEVE SER CONSIDERADO o limite de ingestão de sódio em até 1,5 g/dia, ou de sal, em até 3,75 g/dia, quando houver hipertensão arterial.

Classe IIa | Nível B

Sumário de evidências:

- Ao serem feitas recomendações dietoterápicas para pacientes com DRD, deve-se levar em consideração que, em sua maioria, existe hipertensão associada. Assim, limitar a ingestão de sal deve ser um objetivo a ser atingido.¹³⁷
- A diminuição de sal na dieta potencializa o efeito anti-hipertensivo dos fármacos. Além disso, o efeito renal e cardiovascular dos BRAs são potencializados quando associados à restrição da ingestão de sal.¹³⁸
- A restrição de sal deve estar incluída em um padrão de dieta do tipo DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), isto é, com elevado consumo de frutas, vegetais e produtos lácteos magros. Em pacientes com DM2, esse padrão de dieta está associado a menores valores de pressão arterial. Essa dieta, entretanto, não é recomendada para pacientes em diálise.¹³⁹

Tabela de Recomendações

RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
R1. É RECOMENDADO que o primeiro rastreamento da DRD seja feito com amostra de urina aleatória para determinação da Razão Albumina Creatinina (RAC) e estimativa da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) determinada pela creatinina sérica, a partir da equação CKD-EPI de 2021 ou a equação de Schwartz para crianças. No DM 2, o rastreamento deve ser iniciado no momento do diagnóstico. No DM 1, deve começar a partir da puberdade ou dos 10 anos de idade, em pacientes com pelo menos 5 anos de diagnóstico, sendo repetido anualmente.	I	B
R2. É RECOMENDADO que todo teste anormal da RAC seja confirmado em, pelo menos, 2 de 3 amostras repetidas no período de três a seis meses por causa da sua variabilidade diária.	I	B
R3. Em indivíduos com DM1 ou DM2, É RECOMENDADO buscar a meta de HbA1c 6,5-7%, quando a TFGe for maior que 60 mL/min/1,73m ² e a RAC maior que 30mg/g, para reduzir a progressão da albuminúria e a progressão da DRD a longo prazo.	I	B
R4. É RECOMENDADO atingir e manter a meta de HbA1c entre 7-7,9% em indivíduos com DM1 ou DM2, quando a TFGe for menor que 45 mL/min/1,73m ² ou o paciente estiver em diálise, para evitar excesso de mortalidade.	I	B
R5 - O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou de bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) É RECOMENDADO para pacientes que apresentem RAC>30mg/g, com o objetivo de reduzir a progressão da doença renal, independentemente dos níveis da pressão arterial.	I	A
R6 - NÃO É RECOMENDADO suspender ou reduzir o iECA ou o BRA baseado no valor isolado de TFG uma vez que essa conduta está associada a maior risco de mortalidade e hospitalizações.	III	B
R7 - É RECOMENDADO o uso de estratégias nutricionais e medicamentosas, incluindo uso de diuréticos e de trocadores de potássio, como o ciclossilicato de zircônio sódico (CSZ), com o objetivo de evitar a suspensão de iECA ou BRA em pacientes com hiperpotassemia.	I	B
R8 - O uso combinado de IECA e BRA NÃO É RECOMENDADO, pelo maior risco de hiperpotassemia, piora da função renal, hipotensão postural e síncope.	III	A
R9. É RECOMENDADO iniciar terapia com inibidores do SGLT2 em pacientes com RAC ≥ 30 mg/g, independentemente da TFGe (desde que ≥ 20 mL/min/1,73 m ²)* e dos níveis de HbA1c.	I	A

R10. Em pacientes com TFG_e menor que 20mL/min/1,73m², embora os iSGLT2 não devam ser iniciados, seu uso DEVE SER MANTINDO, independentemente da HbA1c ou da RAC, até início de terapia de substituição renal.

R11. O uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide não esteroide (finerenona) É RECOMENDADO para proteção renal, em associação com os IECAs ou BRAs, em pacientes com TFG_e maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m², com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L e albuminúricos.

R12. O uso de antagonistas do receptor mineralocorticoide esteroide PODE SER CONSIDERADO para proteção renal, independentemente da pressão arterial, e em associação a doses máximas toleradas de IECA ou BRA, nos pacientes com DRD e TFG_e entre 25 e 60 mL/min/1,73 m², RAC maior que 30 mg/g e potássio sérico menor ou igual a 5,0 mEq/L.

R13. A metformina É RECOMENDADA, em associação ao iSGLT2 visando atingir a meta de HbA1c. A dose de metformina deve ser reduzida para até 1g ao dia, se a TFG_e estiver entre 30-45mL/min/1,73m², e suspensa se menor que 30mL/min/1,73m², pelo maior risco de acidose láctica.

R14. Em pacientes DM2 com DRD, TFG_e maior que 25 mL/min/1,73 m² e RAC maior que 100mg/g, a semaglutida É RECOMENDADA para redução de desfechos renais.

R15. Em pacientes com DM2, DRD e TFG_e maior que 15mL/min/1,73m², os agonistas do GLP-1 (liraglutida, semaglutida e dulaglutida) PODEM SER CONSIDERADOS para redução do risco cardiovascular, do peso e para melhora do controle glicêmico.

R16. O uso de insulina DEVE SER CONSIDERADO como opção para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD e com TFG_e maior que 30 mL/min/1,73m².

R17. O uso de insulina É RECOMENDADO para melhora do controle glicêmico em indivíduos com DM2 e DRD com TFG_e menor que 30 mL/min/1,73m², quando a HbA1c estiver acima da meta.

R18. Em pacientes com DM2 e DRD os inibidores da DPP4 PODEM SER CONSIDERADOS em todos os estágios da doença renal, desde que corrigida a dose daqueles que necessitem de ajuste, para melhora do controle glicêmico.

R19. O uso da gliclazida MR e da glipizida em pacientes com DM2 e DRD, com TFG_e menor que 30 mL/min/1,73m² PODE SER CONSIDERADO para melhora do controle glicêmico, desde de que com cautela e em doses reduzidas, devido ao maior risco de hipoglicemia nesta população.

R20. A glibenclamida está formalmente contra-indicada em pacientes com TFG_e menor que 60 mL/min/1,73m², em função do alto risco de hipoglicemia nestes casos.

IIa	B
I	A
IIb	B
I	B
I	A
IIb	B
IIa	B
I	B
IIb	B
IIb	B
III	C

R21. É RECOMENDADO o tratamento intensivo da hipertensão arterial sistêmica, em razão dos benefícios cardiovasculares e da evolução da DRD.

R22. A meta de pressão arterial RECOMENDADA para pacientes com DRD é abaixo de 130/80 mmHg, por estar associada a menor risco de AVC, IAM e à redução de albuminúria, em pacientes com DM2.

R23. É RECOMENDADO o controle da pressão arterial para pacientes com DRD com iECAs ou BRAs, especialmente na presença de albuminúria elevada.

R24. O uso de antagonistas esteroidais do receptor mineralocorticoide (espironolactona, eplerenona) PODE SER CONSIDERADO para controle da pressão arterial, em associação com os IECAs ou BRAs, em pacientes com TFGe maior ou igual a 25 mL/min/1,73 m², e com valores de potássio sérico menores ou iguais a 4,8 mEq/L.

R25. O uso de estatinas de alta potência É RECOMENDADO em pacientes com DRD e TFGe menor que 60 mL/min/1,73m² (não dialítica) e em pacientes pós-transplante renal, com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares.

R26. Em pacientes com DRD em diálise, sem doença arterial coronariana clínica, NÃO ESTÁ RECOMENDADO iniciar o uso de estatinas. No entanto, nos pacientes que já usavam estatina antes do início da diálise, esta deve ser mantida.

R27. Em pacientes em hemodiálise e LDL-c acima de 145 mg/dL e/ou com doença coronariana estabelecida, o início de estatinas de alta potência DEVE SER CONSIDERADO.

R28. Em pacientes com DRD e TFGe entre 15 e 30 mL/min ou abaixo de 15 mL/min, não dialítico, É RECOMENDADA a restrição de proteínas da dieta em 0,8g/kg de peso ideal/dia.

R29. DEVE SER CONSIDERADO o limite de ingestão de sódio em até 1,5 g/dia, ou de sal, em até 3,75 g/dia, quando houver hipertensão arterial.

I	A
I	C
I	A
IIb	B
I	B
III	A
IIa	B
I	B
IIa	B

Referências

- Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, et al. Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. Sep 2001;44 Suppl 2:S46-53. doi:10.1007/pl00002939
- Nerbass FB, Lima HDN, Moura-Neto JA, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2022. *J Bras Nefrol*. Apr-Jun 2024;46(2):e20230062. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2023-0062en

3. Wu AY, Kong NC, de Leon FA, et al. An alarmingly high prevalence of diabetic nephropathy in Asian type 2 diabetic patients: the MicroAlbuminuria Prevalence (MAP) Study. *Diabetologia*. Jan 2005;48(1):17-26. doi:10.1007/s00125-004-1599-9
4. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. Jun 22 2011;305(24):2532-9. doi:10.1001/jama.2011.861
5. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. Aug 9 2016;316(6):602-10. doi:10.1001/jama.2016.10924
6. Janmohamed MN, Kalluvya SE, Mueller A, et al. Prevalence of chronic kidney disease in diabetic adult out-patients in Tanzania. *BMC Nephrol*. Aug 31 2013;14:183. doi:10.1186/1471-2369-14-183
7. Nichols GA, Deruaz-Luyet A, Hauske SJ, Brodovicz KG. The association between estimated glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular hospitalizations and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. Mar 2018;32(3):291-297. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.12.003
8. Salinero-Fort MA, San Andres-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus in the MADIABETES Cohort Study: Association with chronic kidney disease. *J Diabetes Complications*. Mar 2016;30(2):227-36. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.10.007
9. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. Sep 2006;29(9):2046-52. doi:10.2337/dc06-0248
10. Bruno G, Merletti F, Bargero G, et al. Estimated glomerular filtration rate, albuminuria and mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. *Diabetologia*. May 2007;50(5):941-8. doi:10.1007/s00125-007-0616-1
11. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. Jan 2003;63(1):225-32. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x
12. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. Apr 1995;18(4):572-81. doi:10.2337/diacare.18.4.572
13. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. Feb 2007;49(2 Suppl 2):S12-154. doi:10.1053/j.ajkd.2006.12.005

14. Teng J, Dwyer KM, Hill P, et al. Spectrum of renal disease in diabetes. *Nephrology (Carlton)*. Sep 2014;19(9):528-36. doi:10.1111/nep.12288
15. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes*. Sep 2000;49(9):1399-408. doi:10.2337/diabetes.49.9.1399
16. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol*. Nov 2021;17(11):740-750. doi:10.1038/s41581-021-00462-y
17. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. Jun 5 2003;348(23):2285-93. doi:10.1056/NEJMoa021835
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. Apr 2024;105(4S):S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
19. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. Jun 12 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
20. Zafari N, Churilov L, Wong LY, et al. Evaluation of the diagnostic performance of the creatinine-based Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in people with diabetes: A systematic review. *Diabet Med*. Jan 2021;38(1):e14391. doi:10.1111/dme.14391
21. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. Jan 2005;28(1):164-76. doi:10.2337/diacare.28.1.164
22. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem*. Jan 2009;55(1):24-38. doi:10.1373/clinchem.2008.106567
23. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis*. Nov 2017;24(6):348-356. doi:10.1053/j.ackd.2017.09.011
24. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. Apr 1997;20(4):516-9. doi:10.2337/diacare.20.4.516

25. American Diabetes A. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(Suppl 1):S151-S167. doi:10.2337/dc21-S011
26. Wu HY, Peng YS, Chiang CK, et al. Diagnostic performance of random urine samples using albumin concentration vs ratio of albumin to creatinine for microalbuminuria screening in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. Jul 2014;174(7):1108-15. doi:10.1001/jamainternmed.2014.1363
27. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. Aug 2007;50(2):169-80. doi:10.1053/j.ajkd.2007.06.013
28. Kramer CK, Camargo J, Ricardo ED, et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. Apr 2009;24(4):1193-6. doi:10.1093/ndt/gfn629
29. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 2005;20(11):2402-7. doi:10.1093/ndt/gfi074
30. Viana LV, Gross JL, Camargo JL, Zelmanovitz T, da Costa Rocha EP, Azevedo MJ. Prediction of cardiovascular events, diabetic nephropathy, and mortality by albumin concentration in a spot urine sample in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. Sep-Oct 2012;26(5):407-12. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.04.014
31. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. Nov 10 2012;380(9854):1662-73. doi:10.1016/S0140-6736(12)61350-6
32. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. Sep 12 1998;352(9131):837-53.
33. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jun 12 2008;358(24):2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987
34. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Oct 9 2014;371(15):1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963
35. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of

- hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. Aug 7 2010;376(9739):419-30.
doi:10.1016/S0140-6736(10)60576-4
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Jan 8 2009;360(2):129-39.
doi:10.1056/NEJMoa0808431
 37. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. Nov 28 2011;171(21):1920-7.
doi:10.1001/archinternmed.2011.537
 38. Ramirez SP, McCullough KP, Thumma JR, et al. Hemoglobin A(1c) levels and mortality in the diabetic hemodialysis population: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Diabetes Care*. Dec 2012;35(12):2527-32.
doi:10.2337/dc12-0573
 39. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. Nov 24 2011;343:d6898. doi:10.1136/bmj.d6898
 40. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Sep 30 1993;329(14):977-86.
doi:10.1056/NEJM199309303291401
 41. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int*. Jun 1995;47(6):1703-20.
doi:10.1038/ki.1995.236
 42. Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, et al. 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). *Arch Intern Med*. Jul 27 2009;169(14):1307-16.
doi:10.1001/archinternmed.2009.193
 43. Skupien J, Warram JH, Smiles A, Galecki A, Stanton RC, Krolewski AS. Improved glycemic control and risk of ESRD in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. Dec 2014;25(12):2916-25. doi:10.1681/ASN.2013091002
 44. Hill CJ, Maxwell AP, Cardwell CR, et al. Glycated hemoglobin and risk of death in

- diabetic patients treated with hemodialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. Jan 2014;63(1):84-94. doi:10.1053/j.ajkd.2013.06.020
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. Oct 2020;98(4S):S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019
 46. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med*. Jul 14 2003;163(13):1555-65. doi:10.1001/archinte.163.13.1555
 47. Group ACEIiDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. Mar 6 2001;134(5):370-9. doi:10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009
 48. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Sep 20 2001;345(12):851-60. doi:10.1056/NEJMoa011303
 49. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. Aug 2008;21(8):922-9. doi:10.1038/ajh.2008.206
 50. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Mar 10 2011;364(10):907-17. doi:10.1056/NEJMoa1007994
 51. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int*. Apr 2012;81(7):674-83. doi:10.1038/ki.2011.413
 52. Rippin J, Bain SC, Barnett AH, study D. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study. *J Diabetes Complications*. May-Jun 2002;16(3):195-200. doi:10.1016/s1056-8727(01)00165-9
 53. Cai J, Huang X, Zheng Z, Lin Q, Peng M, Shen D. Comparative efficacy of individual renin-angiotensin system inhibitors on major renal outcomes in diabetic kidney disease: a network meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. Nov 1 2018;33(11):1968-1976. doi:10.1093/ndt/gfy001
 54. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. Sep 2015;21(11

Suppl):S212-20.

55. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* May 1 2020;180(5):718-726. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0193
56. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol.* May 1980;238(5):E421-7. doi:10.1152/ajpendo.1980.238.5.E421
57. Pollack CV, Jr., Agiro A, Mu F, et al. Impact on hospitalizations of long-term versus short-term therapy with sodium zirconium cyclosilicate during routine outpatient care of patients with hyperkalemia: the recognize I study. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* Feb 2023;23(2):241-250. doi:10.1080/14737167.2023.2161514
58. Kosiborod MN, Cherney DZI, Desai AS, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate for Management of Hyperkalemia During Spironolactone Optimization in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* Mar 18 2025;85(10):971-984. doi:10.1016/j.jacc.2024.11.014
59. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* Apr 10 2008;358(15):1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317
60. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* Nov 14 2013;369(20):1892-903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
61. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Jul 28 2016;375(4):323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920
62. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Nov 26 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720
63. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Aug 17 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925
64. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* Jan 24 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389
65. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. 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. *Lancet*. Jun 25 2011;377(9784):2181-92. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
66. Toyama T, Neuen BL, Jun M, et al. 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 Obes Metab*. May 2019;21(5):1237-1250. doi:10.1111/dom.13648
 67. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. Jun 13 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744
 68. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. Oct 8 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
 69. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. Jan 12 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
 70. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: A meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab*. Feb 2021;23(2):382-390. doi:10.1111/dom.14226
 71. Group E-KC, Herrington WG, Staplin N, et al. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. Feb 20 2025;392(8):777-787. doi:10.1056/NEJMoa2409183
 72. Lin DS, Lee JK, Chen WJ. Clinical Adverse Events Associated with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Meta-Analysis Involving 10 Randomized Clinical Trials and 71 553 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 16 2021;106(7):2133-2145. doi:10.1210/clinem/dgab274
 73. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Dec 3 2020;383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845
 74. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Dec 9 2021;385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956
 75. Sarafidis P, Agarwal R, Pitt B, et al. Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. May 1 2023;18(5):602-612. doi:10.2215/CJN.0000000000000149

76. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. Feb 10 2022;43(6):474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777
77. Ostrominski JW, Claggett BL, Miao ZM, et al. Efficacy and Safety of Finerenone in Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of Trials of Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care*. Feb 28 2025;doi:10.2337/dc24-1873
78. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. Dec 2019;37(12):2307-2324. doi:10.1097/HJH.0000000000002187
79. American Diabetes Association Professional Practice C. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. Jan 1 2024;47(Suppl 1):S179-S218. doi:10.2337/dc24-S010
80. Charytan DM, Solomon SD, Ivanovich P, et al. Metformin use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. May 2019;21(5):1199-1208. doi:10.1111/dom.13642
81. Kwon S, Kim YC, Park JY, et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care*. May 2020;43(5):948-955. doi:10.2337/dc19-0936
82. Orloff J, Min JY, Mushlin A, Flory J. Safety and effectiveness of metformin in patients with reduced renal function: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. Sep 2021;23(9):2035-2047. doi:10.1111/dom.14440
83. Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. Aug 31 2023;38(9):2041-2051. doi:10.1093/ndt/gfad009
84. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Jul 11 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347
85. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Aug 2024;12(8):545-557. doi:10.1016/S2213-8587(24)00155-4
86. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular

- Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Mar 29 2025;doi:10.1056/NEJMoa2501006
87. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Jul 28 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827
 88. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Nov 2020;8(11):880-893. doi:10.1016/S2213-8587(20)30313-2
 89. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Nov 10 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
 90. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Oct 2019;7(10):776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
 91. Pasternak B, Wintzell V, Eliasson B, et al. Use of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Serious Renal Events: Scandinavian Cohort Study. *Diabetes Care*. Jun 2020;43(6):1326-1335. doi:10.2337/dc19-2088
 92. Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev*. Oct 1 2020;41(5):756-74. doi:10.1210/endrev/bnaa017
 93. Niafar M, Nakhjavani M, Esteghamati A, Ziaee A, Jahed S, Azmandian J. Efficacy and safety of insulin glargine in type 2 diabetic patients with renal failure. *J Diabetes Metab*. 2012;3(04):1-4.
 94. Betonico CC, Titan SMO, Lira A, et al. Insulin Glargine U100 Improved Glycemic Control and Reduced Nocturnal Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4. *Clin Ther*. Oct 2019;41(10):2008-2020 e3. doi:10.1016/j.clinthera.2019.07.011
 95. Garcia de Lucas MD, Olalla Sierra J, Aviles Bueno B. Degludec is effective and safe in real-life treatment for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease stage 3B. *Int J Clin Pract*. Jun 2018;72(6):e13098. doi:10.1111/ijcp.13098
 96. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Aug 24 2017;377(8):723-732. doi:10.1056/NEJMoa1615692

97. Haluzik M, Cheng A, Muller-Wieland D, et al. 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 Obes Metab*. Aug 2020;22(8):1369-1377. doi:10.1111/dom.14043
98. Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. Apr 2015;38(4):696-705. doi:10.2337/dc14-1850
99. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis*. Apr 2013;61(4):579-87. doi:10.1053/j.ajkd.2012.11.043
100. Escott GM, da Silveira LG, Cancelier VDA, Dall'Agnol A, Silveiro SP. Monitoring and management of hyperglycemia in patients with advanced diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*. Feb 2021;35(2):107774. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107774
101. Kulozik F, Hasslacher C. Insulin requirements in patients with diabetes and declining kidney function: differences between insulin analogues and human insulin? *Ther Adv Endocrinol Metab*. Aug 2013;4(4):113-21. doi:10.1177/2042018813501188
102. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. Feb 10 2015;313(6):603-15. doi:10.1001/jama.2014.18574
103. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Jan 16 1988;296(6616):156-60. doi:10.1136/bmj.296.6616.156
104. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*. Jul 2005;16(7):2170-9. doi:10.1681/ASN.2004090763
105. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Jan 30 2016;387(10017):435-43. doi:10.1016/S0140-6736(15)00805-3
106. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. Apr 29 2010;362(17):1575-85. doi:10.1056/NEJMoa1001286
107. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. Jan 2021;44(Suppl 1):S125-S150. doi:10.2337/dc21-S010

108. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. May 1 2021;397(10285):1625-1636. doi:10.1016/S0140-6736(21)00590-0
109. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med*. Sep 30 2021;385(14):1268-1279. doi:10.1056/NEJMoa2111437
110. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. Nov 2022;102(5):974-989. doi:10.1016/j.kint.2022.08.012
111. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Sep 2017;40(9):1273-1284. doi:10.2337/dci17-0026
112. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Aug 21-27 2004;364(9435):685-96. doi:10.1016/S0140-6736(04)16895-5
113. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. Apr 7 2005;352(14):1425-35. doi:10.1056/NEJMoa050461
114. Slinin Y, Ishani A, Rector T, et al. Management of hyperglycemia, dyslipidemia, and albuminuria in patients with diabetes and CKD: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis*. Nov 2012;60(5):747-69. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.017
115. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis*. Nov 2009;54(5):810-9. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.022
116. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. Jun 2016;67(6):881-92. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.016
117. Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int*. Jan 2015;87(1):20-30. doi:10.1038/ki.2014.128

118. Sharp Collaborative G. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. Nov 2010;160(5):785-794 e10. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012
119. Bertoluci MC, Pimazoni-Netto A, Pires AC, et al. Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice - position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:58. doi:10.1186/1758-5996-6-58
120. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant*. Dec 2005;5(12):2929-36. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01105.x
121. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 1 2020;105(12)doi:10.1210/clinem/dgaa674
122. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G, Investigators D. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. Mar 2005;45(3):485-93. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.004
123. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. Feb 2011;54(2):280-90. doi:10.1007/s00125-010-1951-1
124. Ferro CJ, Mark PB, Kanbay M, et al. Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. Dec 2018;14(12):727-749. doi:10.1038/s41581-018-0072-9
125. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. Jul 21 2005;353(3):238-48. doi:10.1056/NEJMoa043545
126. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. Apr 2 2009;360(14):1395-407. doi:10.1056/NEJMoa0810177
127. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. Sep 21 2004;110(12):1557-63. doi:10.1161/01.CIR.0000143892.84582.60
128. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. Jul 2011;22(7):1335-41. doi:10.1681/ASN.2010090987

129. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. Nov 2007;2(6):1131-9. doi:10.2215/CJN.04371206
130. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2014;37 Suppl 1:S120-43. doi:10.2337/dc14-S120
131. Li Q, Wen F, Wang Y, et al. Diabetic Kidney Disease Benefits from Intensive Low-Protein Diet: Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Ther*. Jan 2021;12(1):21-36. doi:10.1007/s13300-020-00952-5
132. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. Sep 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi:10.1053/j.ajkd.2020.05.006
133. Li XF, Xu J, Liu LJ, et al. Efficacy of low-protein diet in diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*. Apr 1 2019;18(1):82. doi:10.1186/s12944-019-1007-6
134. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. May 28 2013;3(5)doi:10.1136/bmjopen-2013-002934
135. Carballo-Casla A, Avesani CM, Beridze G, et al. Protein Intake and Mortality in Older Adults With Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open*. Aug 1 2024;7(8):e2426577. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.26577
136. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. Jul 2002;62(1):220-8. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00421.x
137. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med*. May 2012;125(5):433-9. doi:10.1016/j.amjmed.2011.10.023
138. Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. Aug 2012;82(3):330-7. doi:10.1038/ki.2012.74
139. Paula TP, Viana LV, Neto AT, Leitao CB, Gross JL, Azevedo MJ. Effects of the DASH Diet and Walking on Blood Pressure in Patients With Type 2 Diabetes and Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Nov 2015;17(11):895-901. doi:10.1111/jch.12597

140. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJ, Mann JF, McGill JB, Mottl AK, Rosenstock J, Rossing P, Vaduganathan M, Brinker M, Edfors R. Finerenone with empagliflozin in chronic kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025 Jun 5;2025

Cite este artigo

João Roberto Sá, Luis Henrique Canani, Érika Bevilaqua Rangel, Andrea Carla Bauer, Themis Zelmanovitz, Sandra Pinho Silveiro, Carolina de Castro Rocha Betônico, Márcio Weissheimer Lauria, Rodrigo Nunes Lamounier, Marcello Bertoluci, Thyago Proença de Moraes. Manejo da Doença Renal do Diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2025). DOI: 10.29327/5660187.2025-2, ISBN: 978-65-5941-367-6.