

BMJ Best Practice

Doença renal diabética

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	16
Critérios de diagnóstico	19
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	25
Opções de tratamento	29
Novidades	54
Acompanhamento	56
Recomendações	56
Complicações	56
Prognóstico	58
Diretrizes	59
Diretrizes de diagnóstico	59
Diretrizes de tratamento	59
Referências	62
Imagens	74
Aviso legal	78

Resumo

- ◇ Os sintomas, que podem estar ausentes até que a doença esteja avançada, incluem fadiga, anorexia e edema de membros. Sintomas de retinopatia (visão deficiente) e de neuropatia (sensibilidade anormal ou diminuída nos membros inferiores) são comuns.

- ◇ Os sinais incluem hipertensão, edema e achados de retinopatia e neuropatia diabéticas. Na uremia clínica, sobrevêm náuseas e vômitos, disgeusia (alteração do paladar) e soluços.

- ◇ Proteinúria é o achado laboratorial característico. Azotemia pode se desenvolver com o avanço da doença.

- ◇ O tratamento inclui um controle intensivo da hiperglicemia e da hipertensão com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs) ou outros anti-hipertensivos. A redução de lipídios, dietas com baixo teor proteico e o abandono do hábito de fumar também podem ser benéficos.

- ◇ As complicações incluem hipoglicemia devido ao tratamento intensivo para hiperglicemia, hipercalemia como um efeito adverso dos inibidores da ECA ou BRAs, depleção de volume devido à diurese e consumo calórico/proteico inadequado levando à desnutrição. Alguns pacientes podem alcançar o estágio final de insuficiência renal, que exige diálise.

Definição

A doença renal diabética é definida como macroalbuminúria (relação albumina:creatinina [ACR] >34 mg/mmol [300 mg/g]) ou microalbuminúria (ACR 3.4 a 34.0 mg/mmol [30-300 mg/g]) associada à retinopatia (diabetes do tipo 1 ou do tipo 2) e/ou >10 anos de duração do diabetes mellitus do tipo 1.[1] Atualmente, os termos "albuminúria moderadamente elevada" e "albuminúria extremamente elevada" são frequentemente usados em vez de microalbuminúria e macroalbuminúria. Na maioria dos pacientes com diabetes, a doença renal crônica (DRC) pode ser atribuída ao diabetes se esses critérios forem atendidos. Outras causas de DRC devem ser consideradas na presença de qualquer das seguintes circunstâncias: ausência de retinopatia diabética, taxa de filtração glomerular (TFG) que diminui rapidamente, presença de sedimento urinário ativo (por exemplo, cilindros na urina) ou sinais ou sintomas de outras doenças sistêmicas. O quadro clínico característico é albuminúria progressiva, hipertensão e declínio da TFG em pacientes diabéticos de longa duração (duração >10 anos). O diagnóstico mais conclusivo é realizado por meio de biópsia renal, embora ela raramente seja necessária.

Epidemiologia

A epidemiologia da doença renal diabética tem sido estudada melhor em pacientes com a doença tipo 1, uma vez que geralmente se conhece o período de início clínico. Aproximadamente 20% a 30% apresentarão microalbuminúria após a duração média de 15 anos do diabetes mellitus.[2] Em uma coorte de pacientes com diabetes do tipo 1 de início na infância, 60% apresentavam doença renal em estágio terminal, 72% apresentavam macroalbuminúria e 88%, microalbuminúria após os 50 anos.[3] Embora tenha sido estabelecido no passado que o risco de nefropatia era menor no diabetes do tipo 2 que no diabetes do tipo 1, dados sugerem que o risco renal é equivalente.[4] O diabetes mellitus é a causa mais comum de doença renal crônica (DRC) em todo o mundo.

Etiologia

A etiologia da doença renal diabética é multifatorial, e os fatores mais importantes são a extensão e a duração da hiperglicemia[5] e da hipertensão.[6] Outros fatores que possivelmente aumentam a probabilidade de doença renal diabética ou aceleram sua progressão são hiperfiltração glomerular, tabagismo, obesidade, sedentarismo, dislipidemia,[7] proteinúria e dieta com alto teor de proteínas e gorduras. A suscetibilidade genética parece ser um pré-requisito para o desenvolvimento da doença renal diabética.[8]

Fisiopatologia

A doença renal diabética é causada por alterações metabólicas (hiperglicemia e possivelmente hiperlipidemia) e hemodinâmicas (hipertensão sistêmica e glomerular). Outros fatores que são temas de intensa pesquisa incluem inflamação,[9] disfunção endotelial[10] e estresse oxidativo.[11] O estresse oxidativo consome óxido nítrico, o que impede a dilatação fluxo-mediada (DFM) dos vasos sanguíneos (disfunção endotelial), submetendo o endotélio à lesão. Isso leva à produção de citocinas, à aceleração da inflamação, ao agravamento da rigidez do vaso sanguíneo devido à aterosclerose, e a um comprometimento adicional da DFM e da suscetibilidade ao estresse oxidativo. De uma perspectiva unificada, a inflamação, a disfunção endotelial e o estresse oxidativo estão entrelaçados em um ciclo vicioso que causa dano significativo dos rins e eventos cardiovasculares. Um estudo demonstrou que a disfunção endotelial e a

inflamação são preditores da evolução da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 2 e microalbuminúria.[12]

O diabetes mellitus é caracterizado por níveis de glicose altos e pressão glomerular elevada; ambos podem causar expansão mesangial glomerular em decorrência do estiramento mesangial elevado. O fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e o fator de transformação de crescimento beta (TGF beta) mediam a expansão mesangial e a fibrose através do estímulo da síntese de proteínas da matriz (colágeno e fibronectina) e da redução da degradação da matriz. A glicose forma produtos finais da glicação avançada (AGEs) através da ligação irreversível a proteínas. Ao longo dos anos, os AGEs formam ligações cruzadas, estimulam a liberação de fatores de crescimento como o TGF beta, e causam fibrose. A angiotensina II (ATII), elevada na doença renal diabética, promove a contração da arteríola eferente no glomérulo, causando alta pressão capilar glomerular, e também estimula a fibrose e a inflamação glomerular. A expansão mesangial é característica da glomeruloesclerose diabética precoce e é seguida pela fibrose nos estágios tardios. Nódulos de Kimmelstiel-Wilson, áreas de expansão mesangial na biópsia, são a principal característica da glomeruloesclerose diabética e são observados em metade dos casos de doença renal diabética. Estão presentes: largura aumentada da membrana basal glomerular, esclerose mesangial difusa, hialinose, microaneurisma e arteriosclerose hialina, além de mudanças tubulares e intersticiais.[13] A hipertensão, por meio do estiramento mesangial, pode agravar a evolução da doença renal diabética.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

A taxa de filtração glomerular (TFG) pode aumentar no começo do diabetes mellitus (nos destinados a desenvolver nefropatia e nos que não vão desenvolver nefropatia), mas uma vez presente a microalbuminúria, a TFG é geralmente normal. De acordo com a história natural da doença, a macroalbuminúria ocorre antes do declínio da TFG. Contudo, intervenções, especialmente o controle da PA com medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, podem alterar a história natural, e alguns pacientes têm um declínio da TFG na ausência de macroalbuminúria.

Prevenção primária

O tratamento intensivo da hiperglicemia previne o desenvolvimento de microalbuminúria, bem como a evolução para macroalbuminúria, embora haja poucas evidências de que ela retarde a evolução da doença renal crônica estabelecida.[17] Em uma revisão sistemática, o tratamento de hipertensão usando inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) preveniu um novo episódio de doença renal diabética e óbito entre diabéticos com normoalbuminúria; contudo, a análise concluiu que mais dados são necessários com relação aos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs).[18]

Rastreamento

O rastreamento da doença renal crônica (DRC) é relatado como sendo custo-efetivo em pacientes com diabetes e hipertensão.[22]

Razão para o rastreamento de doença renal diabética:

- A detecção de microalbuminúria é importante porque intervenções, como a inibição do sistema renina-angiotensina (SRA), podem evitar a evolução para macroalbuminúria, a qual está associada com morbidade e mortalidade significativamente maiores e a evolução para doença renal em estágio terminal (DRET).[23] [24]
- A doença renal diabética avançada é mais resistente ao tratamento, está associada a maior morbidade e mortalidade por doença cardiovascular e tem maior probabilidade de evoluir para DRET e diálise. No entanto, os pacientes com doença renal diabética têm maior probabilidade de virem a óbito por causas cardiovasculares antes de evoluírem para insuficiência renal.[23] [24]

Populações para o rastreamento de doença renal diabética:[1]

- Diabetes do tipo 1 - 5 anos após o diagnóstico.
- Diabetes do tipo 2 - à época do diagnóstico.

Exames de rastreamento de doença renal diabética:

- Relação albumina:creatinina (ACR) anualmente.[1] [25]
- A doença renal diabética avançada está frequentemente associada com retinopatia diabética por causa da doença microvascular. Nos EUA, o rastreamento de retinopatia diabética é recomendado dentro de 5 anos após o diagnóstico inicial de diabetes em adultos com diabetes do tipo 1, e em diagnósticos de adultos com diabetes do tipo 2, e daí em diante a cada 2 anos caso não haja evidência de retinopatia. Pode ser necessário acompanhamento mais frequente (por exemplo, anualmente) caso os achados sejam anormais.[26] No Reino Unido, o rastreamento da retinopatia é oferecido no momento do diagnóstico e anualmente para todos os pacientes com diabetes do tipo 1 com mais de 12 anos de idade.[27]

Rastreamento de diabetes mellitus:[26]

- Fatores de risco para diabetes incluem:
 - Idade ≥ 45 anos
 - Sobrepeso (índice de massa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²)
 - Diabetes mellitus em um parente de primeiro grau
 - Estilo de vida sedentário
 - Grupo étnico ou racial de alto risco (por exemplo, afro-americano, hispânico, indígena norte-americano, asiático-americano e habitantes das ilhas do Pacífico)
 - História de parto de bebê com peso > 4.1 kg (9 lb) ou de diabetes mellitus gestacional
 - Hipertensão (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg)

- Dislipidemia (concentração de colesterol sérico com lipoproteína de alta densidade ≤ 35 mg/dL [0.9 mmol/L] e/ou concentração de triglicerídeo sérico ≥ 250 mg/dL [2.8 mmol/L])
- A1C $\geq 5.7\%$, intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada
- Síndrome do ovário policístico
- História de doença vascular.

A American Diabetes Association (ADA) recomenda realizar exames para diabetes ou pré-diabetes em intervalos de 3 anos em todos os adultos com IMC ≥ 25 kg/m² e um ou mais fatores de risco para diabetes usando A1C, glicemia de jejum ou teste oral de tolerância à glicose de 2 horas. Em indivíduos sem fatores de risco, a ADA recomenda que os exames comecem aos 45 anos de idade.[26]

A US Preventive Services Task Force (USPSTF) recomenda rastreamento de glicose anormal como parte da avaliação de risco cardiovascular em adultos com idade de 40 a 70 anos com sobrepeso ou obesos. Não se conhece o intervalo ideal de rastreamento. A USPSTF sugere rastreamento a cada 3 anos com base em evidências limitadas.[28]

A Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC) recomenda usar uma calculadora de risco validada para identificar pessoas em alto risco de diabetes. Ela recomenda o rastreamento de indivíduos com aumento do risco com hemoglobina glicada (HbA1c), a repetição a cada 3 a 5 anos para aqueles em alto risco e anualmente para aqueles em risco muito alto.[29]

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomenda a avaliação do risco usando um questionário de autoavaliação ou uma ferramenta de avaliação de risco para diabetes em adultos com 40 anos de idade ou mais, adultos jovens em grupos étnicos de alto risco, aqueles com índice de massa corporal >30 ou aqueles com comorbidades incluindo hipertensão ou doença cardiovascular.[30]

Prevenção secundária

O controle glicêmico intensivo reduz o risco de desenvolvimento de microalbuminúria; porém, faz pouca ou nenhuma diferença na progressão de doença renal diabética, na doença renal em estágio terminal (DRET) e no óbito, em comparação com pessoas sob controle menos rigoroso da glicemia.[17]

O tratamento da hipertensão retarda a progressão da doença renal diabética.[6] Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) reduzem a incidência de microalbuminúria em pacientes diabéticos com hipertensão. Além disso, o uso de IECAs ou BRAs em pacientes com pressão arterial normal ($<130/80$ mmHg) que apresentam micro ou macroalbuminúria estabiliza a albuminúria e pode reduzir a evolução de doença renal diabética, doença renal em estágio terminal (DRET) e óbito.[110] [140]

Aspirina (81 mg) é administrada na ausência de contraindicações.

É necessário evitar anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), meios de contraste radiográficos ou outros medicamentos nefrotóxicos. Para pacientes que permanecem com a creatinina sérica elevada <177 micromoles/L (<2 mg/dL), meios de contraste radiográficos não iônicos de baixo peso molecular estão associados a um menor risco de nefropatia induzida por contraste. Agentes de contraste de ressonância nuclear magnética (RNM) à base de gadolínio devem ser evitados por causa do risco de esclerose sistêmica em pacientes com doença renal diabética, especialmente quando a taxa de filtração glomerular (TFG) está abaixo de 30 mL/min/1.73 m².

Agentes redutores de lipídios (por exemplo, estatinas) para reduzir o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) para <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) também são indicados.

Em um ensaio randomizado, a hidratação com bicarbonato de sódio não foi superior à hidratação com cloreto de sódio na prevenção de nefropatias induzidas por contraste em pacientes com doença renal

diabética submetidos a angiografia ou intervenção coronária ou endovascular.[141] Em outro estudo randomizado, a rosuvastatina reduziu significativamente o risco de nefrotoxicidade em pacientes com diabetes mellitus e doença renal crônica (DRC) submetidos a injeção de meio de contraste arterial.[142]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 25 anos de idade com história de 12 anos de diabetes do tipo 1 insuficientemente controlada apresenta anasarca (edema intenso generalizado) e visão debilitada. Ela apresenta síndrome nefrótica e retinopatia diabética proliferativa.

Caso clínico #2

Um homem de 50 anos de idade com história de 15 anos de diabetes do tipo 2 apresenta edema, fadiga e sensibilidade diminuída nos membros inferiores. Ele apresenta proteinúria, azotemia, anemia, retinopatia diabética de base e neuropatia periférica.

Outras apresentações

A doença renal diabética pode se manifestar como macroalbuminúria, e até mesmo síndrome nefrótica (proteinúria maciça, hiperlipidemia, edema e hipoalbuminemia), em pacientes com diabetes do tipo 2 sem outras complicações microvasculares (por exemplo, retinopatia).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

História

Os pacientes destinados a desenvolver doença renal diabética geralmente têm diabetes mal controlado e uma história familiar de hipertensão e/ou doença renal. Eles também podem apresentar hipertensão, particularmente hipertensão noturna (non-dippers). Os pacientes que desenvolvem doença renal diabética podem não apresentar sintomas de doença renal até que a doença esteja em estágio bastante avançado. Em estágios avançados, os pacientes podem desenvolver sintomas constitucionais como fadiga e anorexia. Conforme os pacientes se tornam clinicamente urêmicos, sobrevivem sintomas como náuseas e vômitos, disgeusia (alteração do paladar) e soluços.

Os sintomas de dormência nas pernas (sugestivo de neuropatia periférica), visão prejudicada (sugestivo de retinopatia ou catarata) e dor nas pernas (sugestivo de neuropatia ou doença vascular periférica) são típicos de diabetes mellitus avançado e devem conduzir a avaliações adicionais para doença renal diabética.

Exame físico

Nos estágios iniciais da doença, o exame físico pode estar normal. O exame físico deve avaliar achados de doença renal diabética, incluindo hipertensão e edema periférico, bem como outras complicações microvasculares do diabetes mellitus, como:

- Retinopatia: visão diminuída, achados na retina incluindo pontos e manchas hemorrágicos, microaneurismas (retinopatia de base) e/ou neovascularização (retinopatia proliferativa)

- Neuropatia: sensibilidade diminuída nos membros inferiores em padrão "de meias", úlceras nos pés, articulações de Charcot (neuropatia periférica) e/ou hipotensão ortostática sem aumento na frequência cardíaca (neuropatia autonômica).

O exame físico também deve avaliar complicações macrovasculares, incluindo hipertensão, sopros vasculares, pulsos diminuídos nos membros e úlceras isquêmicas. Outros achados de diabetes mal controlado e/ou de longa duração podem estar evidentes, incluindo:

- Alterações de pele como xerose (ressecamento anormal da pele), hiperpigmentação, necrobiose lipóide e acantose nigricans
- Sensibilidade costovertebral ou uma punção renal positiva, que é um sinal de pielonefrite (uma complicação não incomum no diabetes)
- Atrofia muscular
- Palidez, que pode significar anemia.

Em pacientes claramente urêmicos, atritos pericárdicos ou pleurais, asterix (flapping) e/ou mioclonia podem estar evidentes. Pode haver um distúrbio plaquetário, que se manifesta como tendência a sangramentos. A acidose metabólica pode estar acompanhada de respirações de Kussmaul.

Exames diagnósticos

Os exames realizados na avaliação de doença renal diabética incluem:

1. Urinálise

- Pode demonstrar proteinúria. A gravidade específica aumentada pode apontar para causas pré-renais de azotemia.
- Leucócitos urinários, bactérias e nitritos indicam infecção do trato urinário.
- Um sedimento urinário ativo com cilindros eritrocitários deve conduzir a uma avaliação para causas não diabéticas de doença glomerular (glomerulonefrite). Outras etiologias da doença renal crônica (DRC) devem ser excluídas se houver sedimento urinário ativo (isto é, cilindros eritrocitários), evolução rápida da nefrose e/ou insuficiência renal, ausência de retinopatia, curta duração do diabetes mellitus ou manifestações de outra doença sistêmica.[1]
- Após o rastreamento inicial, a urinálise não é necessária, a não ser que haja uma indicação específica (por exemplo, declínio rápido inesperado da função renal e sintomas de infecção do trato urinário).

2. Quantificação de albuminúria

- A albuminúria pode ser quantificada pela relação albumina:creatinina (ACR) urinária em um amostra spot de urina, ou quantificada em uma coleta de urina planejada (por exemplo, de 24 horas).
- Se não houver infecção do trato urinário e a primeira ACR estiver aumentada, o exame deverá ser repetido com 2 coletas subsequentes de amostras da primeira urina do dia durante os próximos 3 a 6 meses para a confirmação do diagnóstico.[1]
- A detecção da microalbuminúria é importante porque uma intervenção precoce pode evitar a evolução para macroalbuminúria.
- A ACR em uma amostra da primeira urina do dia é o exame preferível; uma amostra aleatória também é uma alternativa aceitável.[19]

3. Bioquímica sérica

- Deve-se mensurar a creatinina sérica e calcular a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada.[1]

[VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação de estudo em MDRD rastreável por IDMS]

4. Exames por imagem

- Os exames por imagem iniciais devem incluir a ultrassonografia, que é útil para revelar o tamanho do rim e descartar diagnósticos diferenciais como hidronefrose, pielonefrite e nefrolitíase. O tamanho do rim pode estar aumentado inicialmente quando o diabetes não está controlado, mas é geralmente normal uma vez que sobrevenha a doença renal diabética. A ultrassonografia com Doppler pode revelar estenose da artéria renal.
- A tomografia computadorizada (TC) é útil para revelar hidronefrose e o tamanho do rim, e pode ajudar a esclarecer um possível diagnóstico diferencial.
- A angiografia por ressonância magnética (ARM) é útil no diagnóstico de estenose da artéria renal ou vasculopatias.

5. Biópsia renal:

- A biópsia renal é o exame mais sensível e específico para diagnosticar a doença renal diabética. Apesar de raramente necessária, ela pode ser indicada em determinadas circunstâncias. Essas circunstâncias incluem: pessoas com diabetes do tipo 1 que têm diabetes mellitus há pouco tempo; pessoas com diabetes do tipo 2 que não apresentam retinopatia; um declínio rápido na função renal associado a um sedimento urinário ativo; ou evidência de outra doença sistêmica.

Fatores de risco

Fortes

hiperglicemia sustentada

- Uma hemoglobina glicada (HbA1c) elevada aumenta o risco de desenvolver doença renal diabética. A duração do diabetes é geralmente >10 anos.[5]

hipertensão

- A hipertensão não controlada causa um declínio mais rápido da taxa de filtração glomerular (TFG).
- O tratamento agressivo da hipertensão reduz a taxa de evolução da doença renal crônica, incluindo a incidência de microalbuminúria e a evolução de microalbuminúria para macroalbuminúria.

história familiar de hipertensão e/ou doença renal

- A doença renal diabética é tipicamente observada em pacientes com uma história familiar de hipertensão e/ou doença renal.
- A predisposição genética é complexa e é assunto de muitas pesquisas em andamento.
- A importância de fatores genéticos é ressaltada pela observação de que apenas uma minoria dos pacientes diabéticos desenvolve doença renal diabética.

obesidade

- A obesidade pode predizer o desenvolvimento de diabetes do tipo 2, bem como reduzir a TFG e aumentar a proteinúria. Pacientes obesos apresentam leptinas elevadas que estimulam o processo

inflamatório; embora as leptinas devam causar perda de peso, a resistência hipotalâmica em diabéticos obesos cria um ciclo vicioso de produção de leptina, inflamação e ganho de peso.[14]

tabagismo

- Estudos documentam a relação entre o tabagismo e a perda da TFG. Os mecanismos subjacentes aos efeitos renais adversos do tabagismo ainda não são completamente compreendidos.

Fracos

sedentarismo

- O sedentarismo é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2. Exercícios podem reduzir a proteinúria e estabilizar o declínio da TFG em doença renal crônica (DRC), mas estudos realizados especificamente em pacientes com doença renal diabética são necessários.[15]

dislipidemia

- Não há dados suficientes para afirmar se as estatinas previnem o declínio da TFG ou se reduzem a proteinúria.

ingestão elevada de sódio, gordura e proteína

- Dietas ricas em proteínas, gordura saturada, colesterol e sódio estão associadas à evolução da doença renal diabética. Poucos dados dão suporte à afirmação de que dietas com poucas proteínas podem impedir o declínio da TFG e reduzir a evolução da proteinúria.[16]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem hiperglicemia sustentada; hipertensão, em particular hipertensão noturna; história familiar de hipertensão/doença renal; obesidade e tabagismo.

hipertensão (comum)

- Características de doença renal diabética.

sinais de retinopatia (comum)

- A doença renal crônica (DRC) com microalbuminúria em diabéticos com retinopatia completam os critérios de diagnóstico da doença renal diabética.
- Achados na retina incluem pontos e manchas hemorrágicos, microaneurismas (retinopatia de base) e/ou neovascularização (retinopatia proliferativa).

edema (comum)

- Pode estar presente na doença renal diabética avançada, que também pode apresentar síndrome nefrótica.

Outros fatores de diagnóstico

visão prejudicada (comum)

- A retinopatia geralmente está presente em pacientes com doença renal diabética.

dormência nos membros inferiores (comum)

- A neuropatia periférica é um sinal de diabetes mellitus avançado e pode estar presente em um paciente com doença renal diabética. Sua presença deve conduzir a uma avaliação adicional da função renal para estabelecer se a doença renal diabética também está presente.
- Ela se apresenta com sensibilidade diminuída nos pés, e perda da vibração, dor, temperatura e percepção de posição nos membros inferiores. A síndrome do túnel do carpo pode causar sintomas nas mãos em pacientes com doença renal diabética. As articulações de Charcot também podem estar presentes.

dor nos membros inferiores (comum)

- A claudicação em pacientes com diabetes mellitus e DRC deve justificar a avaliação adicional para prevenção, rastreamento e diagnóstico de doença renal diabética.
- Pulsos reduzidos podem ser detectados na palpação.
- Pode também indicar neuropatia dolorosa.

sintomas constitucionais (doença avançada) (comum)

- A fadiga e a anorexia podem estar presentes na doença avançada. Conforme os pacientes se tornam clinicamente urêmicos, sobrevivem sintomas como náuseas e vômitos, disgeusia (alteração do paladar) e soluços.

alterações nos pés (comum)

- Úlceras nos pés e articulações de Charcot podem estar presentes na doença renal diabética.

hipotensão ortostática (incomum)

- Pode ocorrer quando uma neuropatia autonômica está presente.

alterações cutâneas (incomum)

- A xerose (ressecamento anormal da pele) ocorre devido à atrofia das glândulas sudoríparas sebáceas e écrinas. A hiperpigmentação decorrente da deposição de melanina e a pele amarelada ou pálida devido à deposição de urocromo são comuns na DRC. Necrobiose lipóide e acantose nigricans podem ser encontradas na doença renal diabética.

atrofia muscular (incomum)

- A atrofia muscular pode estar presente na doença renal diabética.

palidez (conforme a taxa de filtração glomerular [TFG] declina) (incomum)

- Anemia devido à falta de eritropoetina ou anemia de doença crônica podem causar palidez.

tendência a sangramento (doença avançada) (incomum)

- O distúrbio plaquetário se manifesta como facilidade no surgimento de hematomas, sangramentos nas gengivas ou epistaxe.

respirações de Kussmaul (doença avançada) (incomum)

- A acidose metabólica (devido à cetoacidose ou à doença renal em estágio terminal) pode ser acompanhada pelas respirações de Kussmaul, caracterizada por esforços na inspiração profunda sem taquipneia.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> A proteinúria indica que uma nefropatia está presente. A gravidade específica aumentada pode apontar para causas pré-renais de azotemia. Leucócitos urinários, bactérias e nitritos indicam infecção do trato urinário. Um sedimento urinário ativo com cilindros eritrocitários deve conduzir a uma avaliação para glomerulonefrite. Outras etiologias da doença renal crônica (DRC) devem ser excluídas se houver sedimento urinário ativo (isto é, cilindros eritrocitários), evolução rápida da nefrose e/ou insuficiência renal, ausência de retinopatia, curta duração do diabetes mellitus ou manifestações de outra doença sistêmica.[1] Após o rastreamento inicial, a urinálise não é necessária, a não ser que haja uma indicação específica (por exemplo, declínio rápido inesperado da função renal e sintomas de infecção do trato urinário). 	proteinúria
relação albumina:creatinina urinária (ACR) <ul style="list-style-type: none"> Realizada com coleta de urina spot. Se não houver infecção do trato urinário e a primeira ACR estiver elevada, o exame deverá ser repetido com 2 coletas subsequentes de amostras da primeira urina do dia durante os próximos 3 a 6 meses para confirmação do diagnóstico.[1] 	pode estar elevada
bióquímica sérica <ul style="list-style-type: none"> Exames iniciais importantes. 	creatinina elevada
creatinina sérica com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada <ul style="list-style-type: none"> A TFG pode ser calculada usando a creatinina sérica, idade, raça e gênero do paciente.[1] <p>[VIDEO: Taxa de filtração glomerular estimada pela equação de estudo em MDRD rastreável por IDMS]</p>	a TFG pode estar elevada na DRC estágio 1, normal na DRC estágio 2 e diminuída na DRC estágios 3 a 5
ultrassonografia renal <ul style="list-style-type: none"> O tamanho do rim pode estar aumentado inicialmente se o diabetes não estiver controlado, mas é geralmente normal quando sobrevém a doença renal diabética. A ultrassonografia é importante para descartar outras causas de comprometimento renal em pacientes diabéticos, como obstrução, infecção, cistos ou massa. A pielonefrite pode se apresentar como edema do parênquima. 	rins normais a grandes com ecogenicidade aumentada; pode apresentar hidronefrose quando há vesiculopatia e/ou obstrução sobrepostas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
urina de 24 horas <ul style="list-style-type: none"> • Permite quantificação da albuminúria. 	microalbuminúria: albumina 30 a 300 mg/24 horas; macroalbuminúria: albumina >300 mg/24 horas
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> • A TC é raramente justificada, mas pode ser útil se a ultrassonografia for de baixa qualidade em pacientes obesos ou se o acompanhamento por imagem for exigido para esclarecer uma patologia observada na ultrassonografia. • Pode descartar hidronefrose, pielonefrite, nefrolitíases, cistos, massas, carcinoma de células renais e ureter ou bexiga com arquiteturas anormais. 	pode revelar hidronefrose; áreas cuneiformes de baixa atenuação; perda da diferenciação corticomedular; encarceramento perinéfrico; cistos; massas; cálculos
angiografia por ressonância magnética <ul style="list-style-type: none"> • A angiografia por ressonância magnética (ARM) deve ser considerada em pacientes que desenvolvem insuficiência renal logo após o início de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou em pacientes com hipertensão refratária que deixaram de responder a 3 de 4 anti-hipertensivos. O gadolínio não deverá ser administrado se a TFG estimada for $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. 	para descartar estenose da artéria renal
ultrassonografia com Doppler <ul style="list-style-type: none"> • Fornece informações hemodinâmicas sobre o fluxo arterial renal. 	pode revelar estenose da artéria renal
biópsia renal <ul style="list-style-type: none"> • Considerada nas seguintes circunstâncias: em pacientes com diabetes do tipo 1 que têm diabetes mellitus há pouco tempo; em pacientes com diabetes do tipo 2 que não apresentam retinopatia; se houver um declínio rápido na função renal associado a um sedimento urinário ativo; ou se houver evidência de outra doença sistêmica. 	expansão mesangial, fibrose, nódulos de Kimmelstiel-Wilson

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença renal não diabética	<ul style="list-style-type: none"> • Uma vez que o diabetes mellitus e a doença renal crônica (DRC) são distúrbios comuns, pacientes com ambas as doenças podem ou não apresentar doença renal diabética. • Um diagnóstico diferente de doença renal diabética deve ser considerado quando há evolução rápida da insuficiência renal, evidência de outra doença sistêmica ou diabetes de curta duração (embora o início do tipo 2 seja insidioso, e às vezes a doença renal diabética possa ser a manifestação clínica do diabetes mellitus do tipo 2). 	<ul style="list-style-type: none"> • A proteinúria mínima pode indicar doença renal não diabética. • Outros testes diagnósticos específicos para outros distúrbios sistêmicos associados à doença renal não diabética podem ser positivos (por exemplo, eletroforese de proteínas séricas ou cadeias leves livres no soro em mieloma, fator antinuclear [FAN] em lúpus eritematoso sistêmico [LES], anticorpo anticitoplasma de neutrófilo [ANCA] na vasculite, hipocomplementemia em LES e crioglobulinemia).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes com mieloma múltiplo (MM) também podem apresentar insuficiência renal e proteinúria. • Os sintomas de dor óssea e anemia são as características mais comuns, afetando 80% dos pacientes com MM. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados de exames característicos que diferem da doença renal diabética são: presença de paraproteinemia/paraproteinúria; hipercalcemia; produção de imunoglobulina normal comprometida e lesões ósseas líticas.[20] • A urinálise com ácido sulfossalicílico (ASS) foi classicamente utilizada para avaliar a discrepância entre a albumina e a proteína total, uma vez que a urinálise com tira reagente detecta apenas a albumina. O ASS causa precipitação de todas as proteínas urinárias, incluindo as paraproteínas (proteínas de Bence Jones). • Eletroforese de proteína sérica (PPE), eletroforese de proteínas urinárias (EFPU): pico de paraproteínas. • Ensaio de cadeias leves livres no soro e urinárias: concentrações elevadas de cadeias leves livres no soro. • Radiografias do crânio, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) óssea: lesões líticas. • Biópsia da medula óssea: proliferação de plasmócitos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Obstrução do trato urinário	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser causada por cálculos, câncer, fibrose, hipertrofia/câncer de próstata, bexiga neurogênica ou obstrução da junção ureteropélvica. • A obstrução do fluxo de urina pode resultar em insuficiência pós-renal. Os sintomas incluem problema na passagem de urina, anúria, oligúria, hematúria, dor (com nefrolitíase) e perda/incontinência urinária. • Achados do exame físico incluem próstata aumentada no exame de toque retal, sensibilidade do ângulo costovertebral, sensibilidade suprapúbica e preenchimento vesical. 	<ul style="list-style-type: none"> • A passagem do cateter de Foley pode resultar em fluxo da urina e alívio da obstrução. • Ultrassonografia renal: hidronefrose, cálculos. • Ultrassonografia da próstata: hipertrofia, câncer. • TC abdominal: hidronefrose, cálculos, massa, anormalidades congênicas e fibrose. • Antígeno prostático específico (PSA): elevado em hiperplasia prostática benigna (HPB) e câncer de próstata. • Ressonância nuclear magnética (RNM): não é rotineira, mas pode revelar hidronefrose, cálculos, massa, anormalidades congênicas e fibrose.
Glomerulonefrite	<ul style="list-style-type: none"> • A glomerulonefrite, como a nefrite lúpica e a crioglobulinemia, é um diagnóstico diferencial da doença renal diabética. • A apresentação do paciente e o exame físico podem ser similares aos da doença renal diabética. Contudo, pode haver sintomas e sinais de outra doença sistêmica, como erupções cutâneas ou envolvimento articular. 	<ul style="list-style-type: none"> • Urinálise: hematúria, proteinúria, cilindros eritrocitários e eritrócitos dismórficos. • Albuminúria. • Sorologia positiva (por exemplo, FAN, ANCA e sorologia para hepatite). • Complemento: reduzido na glomerulonefrite autoimune (por exemplo, lúpus). • Biópsia renal: glomerulonefrite.
Estenose da artéria renal	<ul style="list-style-type: none"> • Aestenose da artéria renal apresenta-se como hipertensão refratária a múltiplos anti-hipertensivos maximizados ou como insuficiência renal logo após o início de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs). • Presença de sopro abdominal ao exame físico.[21] 	<ul style="list-style-type: none"> • Ultrassonografia, TC e RNM: rins hipotrofiados, fluxo diminuído através da artéria renal. • Angiografia por ressonância magnética (ARM):estenose da artéria renal. • Angiografia renal:estenose da artéria renal.

Critérios de diagnóstico

Estadiamento da nefropatia diabética^[1]

A doença renal diabética é classificada de acordo com a presença de microalbuminúria (30-300 mg de albumina/24 horas ou relação albumina:creatinina [ACR] de 3.4 a 34.0 mg/mmol [30-300 mg/g]) ou macroalbuminúria (>300 mg de albumina/24 horas ou ACR >34 mg/mmol [300 mg/g]).

Abordagem passo a passo do tratamento

Abordagem geral

Para minimizar a evolução da doença renal diabética, o tratamento deve ser abrangente e envolver avaliações e intervenções simultâneas de hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, nutrição e comportamento. O comportamento do paciente e o autocontrole melhoram significativamente os desfechos do diabetes e da doença renal diabética.[31] [32] A alimentação adequada, com redução do consumo de gordura saturada, colesterol e sal, é benéfica. As diretrizes de tratamento para a prática clínica nos EUA foram publicadas em 2012.[33] [34]

Tratamento da hiperglicemia

Os tratamentos de hiperglicemia incluem insulina e agentes hipoglicêmicos por via oral. Os tratamentos e as combinações de medicamentos usados precisam ser individualizados para cada paciente. Independentemente do tratamento usado, deve-se tomar cuidado ao administrá-lo a pacientes com doença renal crônica (DRC), pois há risco de hipoglicemia em razão do clearance renal comprometido de medicamentos como insulina (dois terços da insulina são degradados pelo rim) ou sulfonilureias, e devido à gliconeogênese renal comprometida.

Pacientes com diabetes do tipo 1 requerem tratamento com insulina independentemente de estarem em diálise ou não. Pacientes com diabetes do tipo 2 com DRC que não estão em diálise podem começar com um agente hipoglicêmico oral (por exemplo, metformina se a taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] for adequada; ou glipizida, repaglinida ou sitagliptina) e então a insulina pode ser adicionada ou substituída conforme necessário. Geralmente, a metformina é o agente hipoglicêmico oral de primeira escolha para diabetes do tipo 2, sendo contraindicada quando a TFGe for $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e deve ser usada somente com cautela quando for $30\text{--}45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. [35] A glipizida é o agente sulfonilureia de escolha em virtude de seu metabólito apresentar atividade hipoglicêmica baixa ou ausente.[34] A repaglinida é uma meglitinida e é considerada dentro de sua classe de medicamentos a mais segura para DRC por razões similares.[36] A sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), também pode ser usada, mas a dose deve ser ajustada dependendo do grau de disfunção renal.[37] Outros inibidores de DPP-4, como saxagliptina e linagliptina, também podem ser usados em pacientes com DRC, incluindo doença renal em estágio terminal (DRET), embora haja experiência limitada com seu uso. A saxagliptina requer um ajuste de dose com comprometimento renal. A linagliptina tem a vantagem de não ser excretada pelos rins; portanto, não é necessário um ajuste de dose. Pacientes com diabetes do tipo 2 que estão em diálise (por exemplo, devido a DRET) são tratados preferencialmente com insulina. No entanto, agentes hipoglicêmicos de baixa dose por via oral (por exemplo, glipizida ou sitagliptina) podem ser usados no lugar da insulina ou adicionados à insulina. Não há evidências que deem suporte ao uso de repaglinida em pacientes em diálise.

Embora haja evidências que mostrem que tiazolidinedionas reduzem a hiperglicemia, a albuminúria e a proteinúria em pessoas com diabetes, o significado clínico desse achado não é claro.[38] As tiazolidinedionas estão associadas à retenção de líquidos, e o uso da rosiglitazona foi proibido na Europa devido ao risco cardiovascular associado, apesar das restrições prévias aplicadas à rosiglitazona desde que ela foi proibida nos EUA.

Alguns medicamentos para redução da glicose também têm efeitos que não estão relacionados aos níveis glicêmicos e podem ser úteis para certos pacientes.[39] [40] embora eles não sejam considerados tratamentos de primeira linha.

Inibidores da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2), junto com a redução da hiperglicemia, apresentam benefícios renais por meio de efeitos na reabsorção da glicose tubular renal, no peso, na pressão arterial, nas pressões intraglomerulares, na albuminúria e na perda lenta da taxa de filtração glomerular (TFG).[41] [42] Estudos com inibidores da SGLT2 sugerem que eles podem ser eficazes em DRC leve a moderada, embora os dados sejam conflitantes.[43] [39] Eles não são efetivos em pacientes com TFG <30 mL/min/1.73 m², incluindo pacientes com DRET que fazem diálise.

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e os inibidores de DPP-4 também podem melhorar os desfechos renais independentemente do efeito redutor de glicose.[44] [45]

Diversos estudos investigaram os benefícios do controle glicêmico intenso para a nefropatia, mas essa abordagem continua em avaliação. O tratamento intensivo pode prevenir a doença renal diabética, incluindo o desenvolvimento de microalbuminúria, porém há poucas evidências de que isso reduza a progressão da DRC estabelecida.[17] [46] [47] Além disso, não foi verificada uma redução no risco cardiovascular, que é a maior causa de mortalidade em pessoas com diabetes.

No diabetes do tipo 1, o ensaio clínico do Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group demonstrou que o tratamento intensivo estava associado com redução da incidência de microalbuminúria e redução da evolução para macroalbuminúria quando comparado ao tratamento convencional.[48] O estudo Stockholm mostrou achados semelhantes.[49]

No diabetes do tipo 2, o ensaio clínico do UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) demonstrou uma redução da incidência de microalbuminúria no grupo intensivamente tratado em comparação com o grupo com tratamento convencional, mas um achado paralelo com relação à macroalbuminúria não foi significativo.[50] Em outro estudo, o manejo intensivo de pacientes com diabetes do tipo 2 detectado por rastreamento (incluindo controle da glicose) não foi associado a reduções significativas na frequência de eventos microvasculares em 5 anos em comparação com cuidados de rotina.[51] O estudo de Kumamoto[52] e o estudo da Veterans Affairs Cooperative[53] demonstraram que o tratamento intensivo é eficaz na prevenção primária (redução da incidência de microalbuminúria) e secundária (redução da evolução para macroalbuminúria).

O estudo de acompanhamento Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)/DCCT[5] e o estudo UKPDS[50] também revelaram que a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) reduz o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em diabetes do tipo 1 e do tipo 2, respectivamente. No entanto, não está claro se isso acontece em diabetes do tipo 2 de longa duração, conforme demonstrado no estudo da Veterans Affairs Cooperative.[53]

O estudo ADVANCE tratou a hiperglicemia com gliclazida e a pressão arterial (PA) com perindopril/indapamida. Os achados demonstraram que o controle intensivo da glicose e a redução da PA foram independentemente benéficos, e sua combinação resultou em benefícios sinérgicos na nefropatia e em relação a novos episódios de microalbuminúria e macroalbuminúria.[54] Na realidade, a combinação da redução da PA com o controle intensivo da glicose reduziu a mortalidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas, além de melhorar os desfechos renais.[55] [56] O controle intensivo da glicose não foi associado a uma redução significativa de eventos macrovasculares.[57] No entanto, uma análise do estudo ADVANCE revelou que o número de indivíduos necessários para o tratamento com controle intensivo da glicose para prevenir um caso de DRET variava de 410 indivíduos no total a 41 indivíduos com albuminúria evidente.[58]

Os benefícios do controle intensivo da glicose são demonstrados em uma revisão.[59] No entanto, no ensaio clínico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), a designação de sujeitos para o grupo de tratamento com uma meta de HbA1c <42 mmol/mol (6%) ocasionou um aumento da mortalidade e o encerramento do estudo.[60] Em contraste com os achados do estudo ADVANCE, em uma análise dos dados do estudo ACCORD, a combinação de controle intensivo da pressão arterial (PA) e da glicemia não produziu um benefício adicional nos desfechos microvasculares em pacientes com diabetes do tipo 2.[61]

Em um estudo com pacientes com diabetes do tipo 2, o controle glicêmico intensivo não apresentou efeito significativo na evolução da doença renal. No entanto, ele foi associado a alguma proteção contra o aumento da albuminúria naqueles com doença microvascular mais avançada, pressão arterial diastólica (PAD) basal mais baixa ou índice de massa corporal (IMC) inicial mais alto, e com agravamento da TFGe naqueles com relação albumina:creatinina (ACR) inicial mais alta.[62]

As diretrizes do Reino Unido recomendam uma meta de HbA1c de 48 mmol/mol (6.5%) no diabetes do tipo 2 (embora essa meta possa ser ligeiramente superior, dependendo do indivíduo).[63] As diretrizes atuais da American Diabetes Association recomendam manter a HbA1c em ≤ 53 mmol/mol (7%), exceto em pacientes com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações diabéticas avançadas e comorbidade, ou diabetes de longa duração em que uma meta menos rigorosa possa ser apropriada (por exemplo, <8%).[26] Essas diretrizes foram adotadas em pacientes com DRC pela National Kidney Foundation, que também reforça que um controle menos intensivo é recomendado em indivíduos que correm risco de hipoglicemia, comorbidades substanciais ou expectativa de vida limitada.[33] Uma revisão Cochrane concluiu que o controle intensivo da glicose no diabetes do tipo 1 reduz o risco de desenvolver complicações microvasculares do diabetes, mas a evidência de benefício é proveniente principalmente de estudos em pacientes mais jovens em estágios mais precoces da doença. Os benefícios precisam ser pesados contra os riscos, incluindo hipoglicemia grave em pacientes mais velhos e naqueles com complicações de diabetes. Os objetivos do tratamento precisam ser separados, levando em consideração idade, progressão da doença e risco macrovascular, assim como o estilo de vida do paciente e habilidades de manejo da doença.[47]

Tratamento da hipertensão

O tratamento da hipertensão retarda a progressão da doença renal diabética.[6] Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria.[65] Uma meta de PA de <140/90 mmHg é atualmente recomendada pelo Joint National Committee 8 (JNC 8) a pacientes com idades entre 18 e 59 anos sem comorbidades maiores (por exemplo, diabetes ou DRC), e para pacientes de todas as idades que tenham diabetes e/ou DRC.[66] A American Diabetes Association também recomenda uma meta de PA de <140/90 mmHg a pacientes com diabetes e hipertensão.[26] Essa recomendação baseia-se principalmente em achados do teste de PA da ACCORD, que não encontrou benefícios cardiovasculares significativos e sim mais efeitos colaterais do medicamento, quando se atingiu uma média de pressão sistólica de 119.3 em comparação com uma média de 133.5 mmHg, com a exceção de uma redução no AVC.[67] No entanto, pacientes com doença renal diabética podem se beneficiar de alvos menores de PA conforme recomendado pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes.[68] Para adultos com diabetes e DRC, as diretrizes da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomendam uma PA-alvo de $\leq 140/90$ mmHg caso a excreção urinária de albumina seja menor que 30 mg/24 horas, ou uma PA-alvo de $\leq 130/80$ mmHg caso a excreção urinária de albumina seja 30 mg/24 horas ou mais. A American Diabetes Association (ADA) declara que a pressão arterial sistólica <130/80 mmHg pode ser adequada para alguns indivíduos com diabetes, como

pacientes mais jovens, aqueles com albuminúria e/ou aqueles com hipertensão e um ou mais fatores de risco de doença cardiovascular aterosclerótica se for possível atingir tal meta sem um ônus de tratamento indevido. Uma análise recente do ensaio VA-NEPHRON D dá suporte a uma meta de PA de <140/80 mmHg.[69]

O tratamento de primeira linha deve incluir inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs). O estudo ONTARGET demonstrou que os BRAs e os inibidores da ECA são iguais no que diz respeito à prevenção da morbidade cardiovascular e da mortalidade, do infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).[70] [71] Além disso, efeitos renoprotetores também são semelhantes.[72] Os IECA retardam a progressão da doença renal diabética em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 com microalbuminúria.[73] [74] Um estudo não foi capaz de demonstrar a prevenção de nefropatia com o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA) em pacientes com normoalbuminúria, mas demonstrou a lentificação na evolução da retinopatia.[75] A losartana, independentemente de seu efeito sobre a PA, mostrou também ser capaz de reduzir a proteinúria em pessoas normotensas com diabetes do tipo 2.[76] O ensaio clínico ADVANCE demonstrou renoproteção com perindopril/indapamida em indivíduos normotensos.[77] Algumas pesquisas sugerem que os medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina (inibidores da ECA e BRAs) reduzem o risco de doença renal em estágio terminal (DRET) e de agravamento da creatinina, mas podem não apresentar efeito sobre a mortalidade por todas as causas.[78]

A terapia dupla com IECA e BRA tem sido extensamente estudada em pacientes com albuminúria, incluindo a doença renal diabética.[79] Metanálises revelaram que o bloqueio duplo reduziu a proteinúria em uma extensão maior que a monoterapia e estava associado a uma redução da PA, mas também a um pequeno declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e a um aumento do potássio sérico.[80] [81] No entanto, o Canadian Hypertension Education Program (CHEP) não recomenda combinar inibidores da ECA e BRAs em pessoas com hipertensão não complicada, DRC sem proteinúria ou doença arterial coronariana sem insuficiência cardíaca sistólica coexistente.[82] O estudo ONTARGET também demonstrou que a inibição do sistema renina-angiotensina combinada não obteve nenhum benefício adicional e estava associada a um maior número de eventos adversos.[70] [71] Em pacientes com risco vascular, a terapia dupla reduziu a proteinúria, mas agravou os desfechos renais (diálise, duplicação da creatinina e morte). A população de pacientes no ONTARGET apresentava risco renal baixo e, portanto, esse estudo talvez não seja aplicável a pacientes com proteinúria evidente. No entanto, dois grandes ensaios clínicos em pacientes diabéticos com proteinúria evidente (ALTITUDE[83] e NEPHRON-D [84]) foram interrompidos por conta de eventos adversos de segurança. Com base nessa evidência, o bloqueio duplo não deve ser empregado em pacientes com doença renal diabética manifesta.[84]

Diuréticos, juntamente com IECA e BRAs, proporcionam ao médico uma grande capacidade de atingir os níveis de PA recomendados em pacientes com doença renal diabética e hipertensão, muitos dos quais exigirão 3 a 4 agentes para atingir a PA desejada.[85] Diuréticos, em geral, não são efetivos para o manejo da PA em pacientes em diálise por conta da insuficiência renal acentuada. Em alguns pacientes com função renal residual, diuréticos de alça ainda podem ser eficazes na prevenção de sobrecarga hídrica e hipertensão como terapia adjuvante à ultrafiltração durante a diálise. A moderação do sódio na dieta potencializa os efeitos protetores renais e cardiovasculares dos bloqueadores dos receptores de angiotensina.[86]

O carvedilol gera um efeito benéfico no controle glicêmico, assim como na resistência insulínica, e é um agente valioso como parte de esquemas anti-hipertensivos em pacientes com diabetes mellitus e DRC.[87]

Os bloqueadores dos canais de cálcio não derivados da di-hidropiridina também protegem contra a proteinúria. Os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da di-hidropiridina como anlodipino não são recomendados como terapia única porque agravam a proteinúria e não mostraram melhorar os desfechos.[88] No entanto, serão aceitáveis se o paciente já estiver com um inibidor da ECA ou um BRA.[89] Um estudo revelou que o trandolapril/verapamil não foi superior ao benazepril/anlodipino.[90] Outro estudo mostrou que o benazepril/hidroclorotiazida resultou em maior redução da proteinúria quando comparado ao benazepril/anlodipino.[91]

Por fim, em uma grande metanálise recente examinando a eficácia e segurança dos agentes anti-hipertensivos em pacientes diabéticos com DRC, nenhuma estratégia de diminuição da pressão arterial prolongou a sobrevida. IECAs e BRAs, isolados ou em combinação, foram as estratégias mais efetivas para prevenir doença renal em estágio terminal. No entanto, os autores confirmaram que os riscos do tratamento combinado com IECA e BRA são possíveis danos de hipercalcemia e lesão renal aguda.[92]

Tratamento de dislipidemia

As pessoas com diabetes mellitus e DRC apresentam alto risco de eventos cardiovasculares. Devido ao alto risco de doença cardiovascular (DCV) nos diabéticos, o manejo do risco cardiovascular deve ser altamente considerado em pessoas com doença renal diabética, a fim de reduzir a mortalidade por DCV.[33] Diretrizes da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA),[93] ADA[26] e KDIGO[94] recomendam que o tratamento de lipídeos (por exemplo, com estatinas) seja orientado pelo risco de DCV. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular aterosclerótica devem ser tratados com terapia de alta intensidade com estatina. A adição de ezetimiba à terapia de intensidade moderada com estatina deve ser considerada para pacientes com síndrome coronariana aguda recente ou pacientes que não conseguem tolerar a terapia de alta intensidade com estatina. Uma revisão sistemática e uma metanálise de terapia com fibrato concluíram que esses agentes também preveniram eventos cardiovasculares e diminuíram a proteinúria na DRC leve a moderada; contudo, seus efeitos em desfechos renais em longo prazo são desconhecidos.[95] Fibratos, em geral, não são recomendados em pacientes com DRC, principalmente aqueles com TFG_e <30 mL/min/1.73 m².

A KDIGO considera a DRC sem diálise equivalente quanto ao risco de DCV e recomenda terapia com estatina (por exemplo, com atorvastatina ou rosuvastatina) para todos os pacientes com DRC sem diálise com 50 anos ou mais; não é oferecida nenhuma meta de tratamento.[94] Pacientes com diabetes e DRC podem obter grande benefício cardiovascular das estatinas,[7] e existe alguma evidência de que as estatinas podem ter um efeito benéfico na função renal.[96]

Em pacientes em diálise, a KDIGO recomenda continuação da terapia com estatina caso o paciente já esteja recebendo esses agentes, mas que não se inicie a terapia devido à falta de evidência de benefícios na DRET. Isso porque o estudo 4D não foi capaz de mostrar qualquer benefício das estatinas sobre os desfechos cardiovasculares nesses pacientes.[97] Além disso, no estudo SHARP, uma redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sinvastatina associada a ezetimiba reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos graves na DRC sem diálise, apesar de não ter havido benefício significativo na DRET.[98]

Nutrição

De acordo com a American Diabetes Association, recomenda-se terapia médica nutricional realizada por um nutricionista registrado em pacientes com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.[99] Uma série inicial de 3 a 4 encontros resulta em desfechos positivos, incluindo reduções na HbA_{1c}, lipídios e peso, ajuste positivo nos medicamentos e redução de comorbidades. Além disso, os pacientes devem passar por

uma consulta de acompanhamento anual.[99] Alguns dados dão suporte à afirmação de que dietas pobres em proteínas podem evitar o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e reduzir a evolução da proteinúria.[16] Sugere-se a restrição de proteína alimentar para 0.8 g/kg de peso corporal ideal por dia.[16] Dietas ricas em proteínas devem ser evitadas. No entanto, outra pesquisa sugeriu que uma dieta pobre em proteínas não melhora a função renal na doença renal diabética do tipo 1 ou do tipo 2.[100] Além disso, uma revisão sistemática foi incapaz de mostrar o benefício da restrição proteica na insuficiência renal.[101] É benéfico o consumo limitado de gordura saturada, colesterol e sal (2.3 g/dia).[102] A restrição de sal pode prevenir o início da doença renal diabética no diabetes.[103] Embora um polivitamínico seja recomendado, foi revelado que altas doses de vitaminas B aumentam a incidência de eventos vasculares.[104]

Abandono do hábito de fumar

O abandono do hábito de fumar é altamente recomendado, visto que estudos documentam uma relação entre o tabagismo e a perda da TFG. Os mecanismos subjacentes aos efeitos renais adversos do tabagismo ainda não são completamente compreendidos. Além do seu efeito na evolução da insuficiência renal, o tabagismo também é um fator de risco importante em pacientes com DRC.[105]

Devido ao aumento do uso de cigarros eletrônicos, as diretrizes da American Diabetes Association esclarecem que eles não são respaldados como uma alternativa ao tabagismo ou para facilitar o abandono do hábito de fumar.[26]

Transplante de pâncreas e rim

O diabetes é a causa mais comum de DRET que requer terapia renal substitutiva (TRS). A TRS demanda tempo e é repleta de efeitos colaterais desconfortáveis como câibras, fadiga e estenose venosa central, mas também está associada a morbidade e mortalidade significativas. O transplante de pâncreas e rim libera o paciente da necessidade de TRS, mas também tem um benefício de sobrevida significativo. Com protocolos cirúrgicos e imunossupressores modernos, a sobrevida do paciente em 5 anos é de 95%, a sobrevida do rim é de 90% e a sobrevida do pâncreas é superior a 80%.[106] Nos EUA, em 2013, 760 transplantes simultâneos pâncreas-rim (TSPR), 127 transplantes de pâncreas isolados (TPI) e 107 transplantes de pâncreas após rim (TPAR) foram realizados.[107]

Os receptores de TSPR costumam ser mais jovens (60 anos ou menos) que os receptores de transplante de rim (70 anos ou menos). Em geral, são pacientes com diabetes do tipo 1 com hipoglicemia assintomática ou diabetes acentuadamente não controlado; com frequência, fazem insulino terapia (usualmente <1 unidade/kg/dia) e seu peptídeo C é inferior a 2 nanogramas/mL. Pacientes com diabetes do tipo 2 podem ser considerados se não tiverem resistência insulínica significativa (peptídeo C >2 e IMC <30). Além disso, os receptores devem ter TFG <20 mL/min/1.73 m² ou depender de diálise. Eles devem passar por rigoroso apuramento cardiovascular, psicossocial e anatômico (angiotomografia).[106]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

(resumo)

Em curso

(resumo)

diabetes do tipo 1 com nefropatia:
sem diálise

	1a	controle glicêmico
	mais	inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)
	mais	nutrição
	mais	abandono do hábito de fumar
	adjunto	estatina
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)	mais	tratamento diurético adicional
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético	mais	betabloqueador adicional
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético + betabloqueador	mais	bloqueador dos canais de cálcio adicional

diabetes do tipo 2 com nefropatia:
sem diálise

	1a	controle glicêmico
	mais	inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)
	mais	nutrição
	mais	abandono do hábito de fumar
	adjunto	estatina

Em curso		(resumo)
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)	mais	tratamento diurético adicional
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético	mais	betabloqueador adicional
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético + betabloqueador	mais	bloqueador dos canais de cálcio adicional
em diálise peritoneal ou hemodiálise		
	1a	controle glicêmico
	mais	inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)
	mais	nutrição
	mais	abandono do hábito de fumar
	adjunto	estatina
	adjunto	consideração para transplante de pâncreas e rim
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)	mais	tratamento diurético adicional
■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90	mais	betabloqueador adicional

Em curso

(resumo)

por um inibidor da
enzima conversora da
angiotensina (ECA)/
bloqueador do receptor
de angiotensina (BRA) +
diurético

- com a pressão arterial
(PA) não controlada
abaixo de 130/80 a 140/90
por um inibidor da
enzima conversora da
angiotensina (ECA)/
bloqueador do receptor
de angiotensina (BRA) +
betabloqueador

mais

bloqueador dos canais de cálcio adicional

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

diabetes do tipo 1 com nefropatia: sem diálise

1a controle glicêmico

- » Em todos os pacientes com diabetes do tipo 1, independentemente de estarem em diálise ou não, o tratamento com insulina é necessário. A insulina geralmente é administrada por via subcutânea.
- » Pacientes diabéticos com doença renal crônica (DRC) correm o risco de desenvolver hipoglicemia em decorrência da depuração comprometida de insulina e da gliconeogênese renal comprometida.
- » Diretrizes atuais recomendam manter a HbA1c em $\leq 7\%$, exceto em pacientes com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações diabéticas avançadas e comorbidade, ou diabetes de longa duração em que uma meta menos rigorosa possa ser apropriada (por exemplo, $< 8\%$).^{[26] [33]} Os objetivos do tratamento precisam ser separados, levando em consideração idade, progressão da doença e risco macrovascular, assim como o estilo de vida do paciente e habilidades de manejo da doença.^[47]
- » O tratamento intensivo da hiperglicemia pode impedir o desenvolvimento de microalbuminúria bem como a evolução para macroalbuminúria, embora haja poucas evidências de que ela retarde a progressão da doença renal crônica estabelecida.^{[5] [17]}

mais inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **captopril**: 25-50 mg por via oral três vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

Em curso

» **enalapril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **lisinopril**: 2.5 a 40 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **ramipril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **trandolapril**: 0.5 a 8 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **candesartana**: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» O tratamento da hipertensão retarda a progressão da doença renal diabética.[6] A pressão arterial (PA) deve ser provavelmente mantida a $\leq 130/80$ mmHg em pacientes com proteinúria evidente.[64] [66] [68] No entanto, algumas diretrizes recomendam uma meta de PA menos rigorosa de $<140/90$ mmHg.[26] [66] que se baseia em achados do teste de PA da ACCORD.[67] Uma análise do ensaio VA-NEPHRON D dá suporte a uma meta de PA de $<140/80$ mmHg.[69]

» Demonstrou-se que os IECAs retardam a progressão da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 1 com

Em curso

microalbuminúria.[73] Em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria, demonstrou-se que os IECAs e BRAs retardam a progressão de doença renal diabética.[74] [108]

» Os IECAs e os BRAs têm se mostrado igualmente protetores contra a evolução da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria.[109] Há achados parecidos em pacientes com macroalbuminúria para os IECAs no diabetes do tipo 1[110] e para os BRAs no diabetes do tipo 2.[111] No entanto, há poucos dados sobre a eficácia da inibição da ECA em pacientes com diabetes do tipo 2 com macroalbuminúria e sobre a eficácia dos BRAs em pacientes com diabetes do tipo 1 com macroalbuminúria.

» A combinação de inibidores da ECA e BRAs pode reduzir a proteinúria ainda mais em pessoas com diabetes do tipo 1[112] e diabetes do tipo 2.[113] No entanto, essa combinação não é comumente usada na prática clínica por conta do risco de hipercalcemia. Além disso, diversos estudos envolvendo pacientes diabéticos com proteinúria manifesta foram encerrados precocemente em razão de questões de segurança com essa terapia combinada.[83] [84]

mais

nutrição

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» dieta pobre em gorduras/proteínas: máximo de 0.8 g/kg/dia

-e-

» dieta pobre em sódio: máximo de 2.3 g/dia

-e-

» dieta pobre em gordura saturada

» De acordo com a American Diabetes Association, recomenda-se terapia médica nutricional realizada por um nutricionista registrado para pessoas com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.[99] Uma série inicial de 3 a 4 encontros resulta em desfechos positivos, incluindo reduções na HbA1c, lipídios e peso, ajuste positivo nos medicamentos e redução de comorbidades. Além disso, os pacientes devem passar por uma consulta de acompanhamento anual.[99]

» Alguns dados dão suporte à afirmação de que dietas pobres em proteínas podem evitar o

Em curso

declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e reduzir a evolução da proteinúria.[16] Sugere-se a restrição de proteína alimentar para 0.8 g/kg de peso corporal ideal por dia.[16] Dietas ricas em proteínas devem ser evitadas. No entanto, outra pesquisa sugeriu que uma dieta pobre em proteínas não melhora a função renal na doença renal diabética do tipo 1 ou do tipo 2.[100] As diretrizes da American Diabetes Association não recomendam restrição de proteína.[26] Além disso, uma revisão sistemática foi incapaz de mostrar o benefício da restrição proteica na insuficiência renal.[101] É benéfico o consumo limitado de gordura saturada, colesterol e sal (2.3 g/dia).[102] A restrição de sal pode prevenir o início da doença renal diabética no diabetes[103] e potencializa os efeitos protetores renais e cardiovasculares dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs).[86] Embora um polivitamínico seja recomendado, altas doses de vitaminas B resultam em maior incidência de eventos vasculares.[104]

mais**abandono do hábito de fumar**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O abandono do hábito de fumar é altamente recomendado, visto que estudos documentam uma relação entre o tabagismo e a perda da TFG. Os mecanismos subjacentes aos efeitos renais adversos do tabagismo ainda não são completamente compreendidos. Além do seu efeito na evolução da insuficiência renal, o tabagismo também é um fator de risco importante em pacientes com doença renal crônica.[105]

» Cigarros eletrônicos também não são recomendados como uma alternativa ao tabagismo ou para facilitar o abandono do hábito de fumar.[26]

adjunto**estatina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **atorvastatina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rosuvastatina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

» Os pacientes com doença renal diabética têm 5 a 10 vezes mais chances de morrer de causas cardiovasculares que de atingir a doença renal em estágio terminal (DRET) que requer uma terapia renal substitutiva (diálise e/ou transplante).^[114]

» As estatinas são provavelmente benéficas em virtude das suas propriedades anti-inflamatórias e da correlação da inflamação na doença renal crônica (DRC) com a morbidade cardiovascular associada.

» Um estudo envolvendo pacientes sem diálise com DRC diabética mostrou que a atorvastatina oferece efeito benéfico tanto na TFG quanto na doença cardiovascular.^[96] No entanto, um estudo envolvendo pacientes submetidos a hemodiálise não foi capaz de mostrar qualquer benefício das estatinas sobre os desfechos cardiovasculares.^[97] No estudo SHARP, a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sinvastatina associada a ezetimiba reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos graves em uma grande quantidade de pacientes com DRC avançada.^[98]

» Atualmente, está em debate se há um limite inferior recomendado para o colesterol LDL. Estudos têm mostrado que, quanto menor o colesterol LDL, maior o benefício cardiovascular. Diretrizes prévias recomendam que a LDL deve ser mantida em pelo menos <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) e provavelmente <1.81 mmol/L (<70 mg/dL).^[115] No entanto, muitas diretrizes agora recomendam que o tratamento lipídico (por exemplo, com estatinas) seja conduzido por risco cardiovascular em vez de por níveis de LDL.^{[26] [93] [94]} Por exemplo, a organização Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda terapia com estatina (por exemplo, com atorvastatina ou rosuvastatina) para todos os pacientes com DRC sem diálise com 50 anos ou mais; não é oferecida nenhuma meta de tratamento.^[94] Em pacientes em diálise, a KDIGO recomenda continuação da terapia com estatina caso o paciente já esteja recebendo esses agentes, mas que não se inicie a terapia devido à falta de evidência de benefícios na DRET.

■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/

mais

tratamento diurético adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

» **hidroclorotiazida**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **clortalidona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **furosemida**: 20-160 mg por via oral duas vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **espironolactona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Os diuréticos são considerados a terapia de segunda linha para a hipertensão na doença renal diabética.

» Juntamente com os IECAs e os BRAs, eles proporcionam maior capacidade de atingir os níveis de PA recomendados. Os diuréticos de alça costumam ser necessários quando a TFG cai para $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.^[116] A insuficiência renal é uma complicação que requer uso agressivo de diuréticos de alça.

» Os betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio podem então ser adicionados, se necessário.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80 \text{ mmHg}$.^[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,^[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$).^[66]

Em curso

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético

mais

betabloqueador adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: 3.125 a 50 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **propranolol**: 40-240 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **metoprolol**: 25-200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **atenolol**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Betabloqueadores poderão ser adicionados se a PA não for controlada por um diurético em combinação com um inibidor da ECA ou BRA.

» O carvedilol é melhor que o metoprolol na estabilização do controle glicêmico e na redução da resistência insulínica. É geralmente usado com insuficiência cardíaca congestiva coexistente.[87]

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$).[66]

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético + betabloqueador

mais

bloqueador dos canais de cálcio adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **verapamil**: 40-120 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

Em curso

OU

» **diltiazem**: 30-90 mg por via oral (liberação imediata) quatro vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» Os bloqueadores dos canais de cálcio não derivados da di-hidropiridina serão preferíveis se a frequência cardíaca permitir. Os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da di-hidropiridina não devem ser usados como terapia única porque podem agravar a proteinúria e a lesão renal; contudo, podem ser usados juntamente com inibidores da ECA ou BRAs.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$).[66]

diabetes do tipo 2 com nefropatia:
sem diálise

1a

controle glicêmico

» Os tratamentos e as combinações de medicamentos usados precisam ser individualizados para cada paciente. Consulte o tópico sobre diabetes mellitus do tipo 2 para obter informações mais detalhadas sobre controle glicêmico.

» Pacientes com diabetes do tipo 2 com DRC que não estão em diálise podem começar com um agente hipoglicêmico oral (por exemplo, metformina se a TFG estimada [TFGe] for adequada; ou glipizida, repaglinida ou sitagliptina) e então a insulina pode ser adicionada ou substituída conforme necessário. A metformina, geralmente o agente hipoglicêmico oral de primeira escolha para diabetes do tipo 2, é contraindicada quando a TFGe for <30 mL/min/1.73 m² e deve ser usada somente com cautela quando for 30-45 mL/min/1.73 m². [35]

» A glipizida é o agente sulfonilureia de escolha em virtude de seu metabólito apresentar atividade hipoglicêmica baixa ou ausente.[117] A repaglinida é uma meglitinida e é considerada

Em curso

dentro de sua classe de medicamentos a mais segura para DRC por razões similares.[36] Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (por exemplo, sitagliptina) também podem ser usados, mas talvez seja necessário ajustar a dose dependendo do grau de disfunção renal.[37]

» Alguns medicamentos para redução da glicose também têm efeitos que não estão relacionados aos níveis glicêmicos e podem ser úteis para certos pacientes.[39] [40] embora eles não sejam considerados tratamentos de primeira linha.

» Os inibidores da proteína cotransportadora de sódio e glicose 2 (SGLT2), junto com a redução da hiperglicemia, apresentam benefícios renais por meio de efeitos independentes.[41] [42] Estudos sugerem que eles podem ser eficazes em DRC leve a moderada, embora os dados sejam conflitantes.[43] [39] [41] Eles não são eficazes em pacientes com TFG <30 mL/min/1.73 m².

» Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e os inibidores de DPP-4 também podem melhorar os desfechos renais independentemente do efeito redutor de glicose.[44] [45]

» Pacientes diabéticos com DRC correm o risco de desenvolver hipoglicemia em virtude da depuração comprometida de medicamentos como a insulina e diversos agentes hipoglicêmicos por via oral, bem como em decorrência da gliconeogênese renal comprometida.

» Diretrizes atuais recomendam manter a HbA1c em $\leq 7\%$, exceto em pacientes com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações diabéticas avançadas e comorbidade, ou diabetes de longa duração em que uma meta menos rigorosa possa ser apropriada (por exemplo, $<8\%$).[26] [33] Os objetivos do tratamento precisam ser separados, levando em consideração idade, progressão da doença e risco cardiovascular, assim como o estilo de vida do paciente e habilidades de manejo da doença.[47]

» O benefício do controle glicêmico intensivo em nefropatias permanece sob escrutínio. Em um estudo, comparado a cuidados de rotina, o manejo intensivo de pacientes com diabetes do tipo 2 detectada por rastreamento (incluindo controle da glicose) não foi associado

Em curso

mais

a reduções significativas na frequência de eventos microvasculares em 5 anos.^[51] O tratamento intensivo da hiperglicemia pode impedir o desenvolvimento de microalbuminúria bem como a evolução para macroalbuminúria, embora haja poucas evidências de que ela retarde a progressão da doença renal crônica estabelecida.^[46] ^[17]

inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **captopril**: 25-50 mg por via oral três vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **enalapril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **lisinopril**: 2.5 a 40 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **ramipril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **trandolapril**: 0.5 a 8 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

OU

» **candesartana**: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» O tratamento da hipertensão retarda a progressão da doença renal diabética.[6] A PA deve ser provavelmente mantida a $\leq 130/80$ mmHg em pacientes com proteinúria evidente.[64] [66] [68] No entanto, algumas diretrizes recomendam uma meta de PA menos rigorosa de $<140/90$ mmHg,[26] [66] que se baseia em achados do teste de PA da ACCORD.[67] Uma análise do ensaio VANEPHRON D dá suporte a uma meta de PA de $<140/80$ mmHg.[69]

» Demonstrou-se que os IECAs retardam a progressão da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 1 com microalbuminúria.[73] Em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria, demonstrou-se que os IECAs e BRAs retardam a progressão de doença renal diabética.[74] [108]

» Os IECAs e os BRAs têm se mostrado igualmente protetores contra a evolução da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria.[109] Há achados parecidos em pacientes com macroalbuminúria para os IECAs no diabetes do tipo 1[110] e para os BRAs no diabetes do tipo 2.[111] No entanto, há poucos dados sobre a eficácia da inibição da ECA em pacientes com diabetes do tipo 2 com macroalbuminúria e sobre a eficácia dos BRAs em pacientes com diabetes do tipo 1 com macroalbuminúria.

» A combinação de inibidores da ECA e BRAs pode reduzir a proteinúria ainda mais em pessoas com diabetes do tipo 1[112] e diabetes do tipo 2.[113] No entanto, essa combinação não é comumente usada na prática clínica por conta do risco de hipercalemia. Além disso, diversos estudos envolvendo pacientes diabéticos com proteinúria manifesta foram encerrados precocemente em razão de questões de segurança com essa terapia combinada.[83] [84]

mais

nutrição

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Em curso

Opções primárias

» dieta pobre em gorduras/proteínas: máximo de 0.8 g/kg/dia

-e-

» dieta pobre em sódio: máximo de 2.3 g/dia

-e-

» dieta pobre em gordura saturada

» De acordo com a American Diabetes Association, recomenda-se terapia médica nutricional realizada por um nutricionista registrado para pessoas com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.[99] Uma série inicial de 3 a 4 encontros resulta em desfechos positivos, incluindo reduções na HbA1c, lipídios e peso, ajuste positivo nos medicamentos e redução de comorbidades. Além disso, os pacientes devem passar por uma consulta de acompanhamento anual.[99]

» Alguns dados dão suporte à afirmação de que dietas pobres em proteínas podem evitar o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e reduzir a evolução da proteinúria.[16] Sugere-se a restrição de proteína alimentar para 0.8 g/kg de peso corporal ideal por dia.[16] Dietas ricas em proteínas devem ser evitadas. No entanto, outra pesquisa sugeriu que uma dieta pobre em proteínas não melhora a função renal na doença renal diabética do tipo 1 ou do tipo 2.[100] As diretrizes da American Diabetes Association não recomendam restrição de proteína.[26] Além disso, uma revisão sistemática foi incapaz de mostrar o benefício da restrição proteica na insuficiência renal.[101] É benéfico o consumo limitado de gordura saturada, colesterol e sal (2.3 g/dia).[102] A restrição de sal pode prevenir o início da doença renal diabética no diabetes[103] e potencializa os efeitos protetores renais e cardiovasculares dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs).[86] Embora um polivitamínico seja recomendado, altas doses de vitaminas B resultam em maior incidência de eventos vasculares.[104]

mais

abandono do hábito de fumar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O abandono do hábito de fumar é altamente recomendado, visto que estudos documentam uma relação entre o tabagismo e a perda da TFG. Os mecanismos subjacentes aos efeitos renais adversos do tabagismo ainda não são completamente compreendidos. Além do seu efeito na evolução da insuficiência

Em curso

renal, o tabagismo também é um fator de risco importante em pacientes com doença renal crônica.[105]

» Cigarros eletrônicos também não são recomendados como uma alternativa ao tabagismo ou para facilitar o abandono do hábito de fumar.[26]

adjunto estatina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **atorvastatina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rosuvastatina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

» Os pacientes com doença renal diabética têm 5 a 10 vezes mais chances de morrer de causas cardiovasculares que de atingir a DRET que requer uma terapia renal substitutiva (diálise e/ou transplante).[114]

» As estatinas são provavelmente benéficas em virtude das suas propriedades anti-inflamatórias e da correlação da inflamação na doença renal crônica (DRC) com a morbidade cardiovascular associada.

» Um estudo envolvendo pacientes sem diálise com DRC diabética mostrou que a atorvastatina oferece efeito benéfico tanto na TFG quanto na doença cardiovascular.[96] No entanto, um estudo envolvendo pacientes submetidos a hemodiálise não foi capaz de mostrar qualquer benefício das estatinas sobre os desfechos cardiovasculares.[97] No estudo SHARP, a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sinvastatina associada a ezetimiba reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos graves em uma grande quantidade de pacientes com DRC avançada.[98]

» Atualmente, está em debate se há um limite inferior recomendado para o colesterol LDL. Estudos têm mostrado que, quanto menor o colesterol LDL, maior o benefício cardiovascular. Diretrizes prévias recomendam que a LDL deve ser mantida em pelo menos <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) e provavelmente <1.81 mmol/L (<70 mg/dL).[115] No entanto, muitas diretrizes agora

Em curso

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

mais

recomendam que o tratamento lipídico (por exemplo, com estatinas) seja conduzido por risco cardiovascular em vez de por níveis de LDL.[26] [93] [94] Por exemplo, a organização Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda terapia com estatina (por exemplo, com atorvastatina ou rosuvastatina) para todos os pacientes com DRC sem diálise com 50 anos ou mais; não é oferecida nenhuma meta de tratamento.[94] Em pacientes em diálise, a KDIGO recomenda continuação da terapia com estatina caso o paciente já esteja recebendo esses agentes, mas que não se inicie a terapia devido à falta de evidência de benefícios na DRET.

tratamento diurético adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroclorotiazida**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **clortalidona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **furosemida**: 20-160 mg por via oral duas vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **espironolactona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Os diuréticos são considerados a terapia de segunda linha para a hipertensão na doença renal diabética.

» Juntamente com os IECAs e os BRAs, eles proporcionam maior capacidade de atingir os

Em curso

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético

mais

níveis de PA recomendados. Os diuréticos de alça costumam ser necessários quando a TFG cai para $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.^[116] A insuficiência renal é uma complicação que requer uso agressivo de diuréticos de alça.

» Os betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio podem então ser adicionados, se necessário.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80 \text{ mmHg}$.^[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,^[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso).^[66]

betabloqueador adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: 3.125 a 50 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **propranolol**: 40-240 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **metoprolol**: 25-200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **atenolol**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Betabloqueadores poderão ser adicionados se a PA não for controlada por um diurético em combinação com um inibidor da ECA ou BRA.

» O carvedilol é melhor que o metoprolol na estabilização do controle glicêmico e na redução da resistência insulínica. É geralmente usado com insuficiência cardíaca congestiva coexistente.^[87]

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento.

Em curso

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético + betabloqueador

mais

Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso).[66]

bloqueador dos canais de cálcio adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **verapamil**: 40-120 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **diltiazem**: 30-90 mg por via oral (liberação imediata) quatro vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» Os bloqueadores dos canais de cálcio não derivados da di-hidropiridina serão preferíveis se a frequência cardíaca permitir. Os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da di-hidropiridina não devem ser usados como terapia única porque podem agravar a proteinúria e a lesão renal; contudo, podem ser usados juntamente com inibidores da ECA ou BRAs.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso).[66]

em diálise peritoneal ou hemodiálise

1a

controle glicêmico

» Em todos os pacientes com diabetes do tipo 1, independentemente de estarem em diálise ou não, o tratamento com insulina é necessário. Pacientes com diabetes do tipo 2 que estão em diálise (por exemplo, devido a DRET) são tratados preferencialmente com insulina. A

Em curso

insulina geralmente é administrada por via subcutânea.

» Há evidências que sugerem que glipizida em baixa dose ou sitagliptina possam ser usadas em pacientes com diabetes do tipo 2. Esses agentes hipoglicêmicos por via oral podem ser usados no lugar da insulina ou adicionados à insulina. Não há evidências que deem suporte ao uso de repaglinida em pacientes em diálise.

» Pacientes diabéticos com doença renal crônica (DRC) correm o risco de desenvolver hipoglicemia em virtude da depuração comprometida de medicamentos como a insulina e diversos agentes hipoglicêmicos por via oral, e em decorrência da gliconeogênese renal comprometida.

» Diretrizes atuais recomendam manter a HbA1c em $\leq 7\%$, exceto em pacientes com história de hipoglicemia grave, expectativa de vida limitada, complicações diabéticas avançadas e comorbidade, ou diabetes de longa duração em que uma meta menos rigorosa possa ser apropriada (por exemplo, $< 8\%$). [26] [33] Os objetivos do tratamento precisam ser separados, levando em consideração idade, progressão da doença e risco macrovascular, assim como o estilo de vida do paciente e habilidades de manejo da doença. [47]

» O benefício do controle glicêmico intensivo em nefropatias permanece sob escrutínio. Em um estudo, comparado a cuidados de rotina, o manejo intensivo de pacientes com diabetes do tipo 2 detectada por rastreamento (incluindo controle da glicose) não foi associado a reduções significativas na frequência de eventos microvasculares em 5 anos. [51] O tratamento intensivo da hiperglicemia pode impedir o desenvolvimento de microalbuminúria bem como a evolução para macroalbuminúria, embora haja poucas evidências de que ela retarde a progressão da doença renal crônica estabelecida. [5] [46] [17]

mais

inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **captopril**: 25-50 mg por via oral três vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

Em curso

OU

» **enalapril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **lisinopril**: 2.5 a 40 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **ramipril**: 2.5 a 20 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **trandolapril**: 0.5 a 8 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **losartana**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **candesartana**: 4-32 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» O tratamento da hipertensão retarda a progressão da doença renal diabética.[6] A PA deve ser provavelmente mantida a $\leq 130/80$ mmHg em pacientes com proteinúria evidente.[64] [66] [68] No entanto, algumas diretrizes recomendam uma meta de PA menos rigorosa de $<140/90$ mmHg.[26] [66] que se baseia em achados do teste de PA da ACCORD.[67] Uma análise do ensaio VANEPHRON D dá suporte a uma meta de PA de $<140/80$ mmHg.[69]

Em curso

» Demonstrou-se que os IECAs retardam a progressão da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 1 com microalbuminúria.[73] Em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria, demonstrou-se que os IECAs e BRAs retardam a progressão de doença renal diabética.[74] [108]

» Os IECAs e os BRAs têm se mostrado igualmente protetores contra a evolução da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 2 com microalbuminúria.[109] Há achados parecidos em pacientes com macroalbuminúria para os IECAs no diabetes do tipo 1[110] e para os BRAs no diabetes do tipo 2.[111] No entanto, há poucos dados sobre a eficácia da inibição da ECA em pacientes com diabetes do tipo 2 com macroalbuminúria e sobre a eficácia dos BRAs em pacientes com diabetes do tipo 1 com macroalbuminúria.

» A combinação de inibidores da ECA e BRAs pode reduzir a proteinúria ainda mais em pessoas com diabetes do tipo 1[112] e diabetes do tipo 2.[113] No entanto, essa combinação não é comumente usada na prática clínica por conta do risco de hipercalcemia. Além disso, diversos estudos envolvendo pacientes diabéticos com proteinúria manifesta foram encerrados precocemente em razão de questões de segurança com essa terapia combinada.[83] [84]

mais

nutrição

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dieta pobre em gorduras/proteínas:** máximo de 0.8 g/kg/dia

-e-

» **dieta pobre em sódio:** máximo de 2.3 g/dia

-e-

» **dieta pobre em gordura saturada:**

» De acordo com a American Diabetes Association, recomenda-se terapia médica nutricional realizada por um nutricionista registrado para pessoas com diabetes do tipo 1 ou do tipo 2.[99] Uma série inicial de 3 a 4 encontros resulta em desfechos positivos, incluindo reduções na HbA1c, lipídios e peso, ajuste positivo nos medicamentos e redução de comorbidades. Além disso, os pacientes devem passar por uma consulta de acompanhamento anual.[99]

Em curso

» Alguns dados dão suporte à afirmação de que dietas pobres em proteínas podem evitar o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e reduzir a evolução da proteinúria.[16] Sugere-se a restrição de proteína alimentar para 0.8 g/kg de peso corporal ideal por dia.[16] Dietas ricas em proteínas devem ser evitadas. No entanto, outra pesquisa sugeriu que uma dieta pobre em proteínas não melhora a função renal na doença renal diabética do tipo 1 ou do tipo 2.[100] As diretrizes da American Diabetes Association não recomendam restrição de proteína.[26] Além disso, uma revisão sistemática foi incapaz de mostrar o benefício da restrição proteica na insuficiência renal.[101] É benéfico o consumo limitado de gordura saturada, colesterol e sal (2.3 g/dia).[102] A restrição de sal pode prevenir o início da doença renal diabética no diabetes[103] e potencializa os efeitos protetores renais e cardiovasculares dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRAs).[86] Embora um polivitamínico seja recomendado, altas doses de vitaminas B resultam em maior incidência de eventos vasculares.[104]

mais

abandono do hábito de fumar

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O abandono do hábito de fumar é altamente recomendado, visto que estudos documentam uma relação entre o tabagismo e a perda da TFG. Os mecanismos subjacentes aos efeitos renais adversos do tabagismo ainda não são completamente compreendidos. Além do seu efeito na evolução da insuficiência renal, o tabagismo também é um fator de risco importante em pacientes com doença renal crônica.[105]

» Cigarros eletrônicos também não são recomendados como uma alternativa ao tabagismo ou para facilitar o abandono do hábito de fumar.[26]

adjunto

estatina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **atorvastatina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **rosuvastatina**: 5-10 mg por via oral uma vez ao dia

Em curso

» Os pacientes com doença renal diabética têm 5 a 10 vezes mais chances de morrer de causas cardiovasculares que de atingir a DRET que requer uma terapia renal substitutiva (diálise e/ou transplante).^[114]

» As estatinas são provavelmente benéficas em virtude das suas propriedades anti-inflamatórias e da correlação da inflamação na doença renal crônica (DRC) com a morbidade cardiovascular associada.

» Um estudo envolvendo pacientes sem diálise com DRC diabética mostrou que a atorvastatina oferece efeito benéfico tanto na TFG quanto na doença cardiovascular.^[96] No entanto, um estudo envolvendo pacientes submetidos a hemodiálise não foi capaz de mostrar qualquer benefício das estatinas sobre os desfechos cardiovasculares.^[97] No estudo SHARP, a redução do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com sinvastatina associada a ezetimiba reduziu a incidência de eventos ateroscleróticos graves em uma grande quantidade de pacientes com DRC avançada.^[98]

» Atualmente, está em debate se há um limite inferior recomendado para o colesterol LDL. Estudos têm mostrado que, quanto menor o colesterol LDL, maior o benefício cardiovascular. Diretrizes prévias recomendam que a LDL deve ser mantida em pelo menos <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) e provavelmente <1.81 mmol/L (<70 mg/dL).^[115] No entanto, muitas diretrizes agora recomendam que o tratamento lipídico (por exemplo, com estatinas) seja conduzido por risco cardiovascular em vez de por níveis de LDL.^{[26] [93] [94]} Por exemplo, a organização Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recomenda terapia com estatina (por exemplo, com atorvastatina ou rosuvastatina) para todos os pacientes com DRC sem diálise com 50 anos ou mais; não é oferecida nenhuma meta de tratamento.^[94] Em pacientes em diálise, a KDIGO recomenda continuação da terapia com estatina caso o paciente já esteja recebendo esses agentes, mas que não se inicie a terapia devido à falta de evidência de benefícios na DRET.

adjunto

consideração para transplante de pâncreas e rim

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O diabetes é a causa mais comum de DRET que requer terapia renal substitutiva (TRS).

Em curso

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA)

mais

A TRS demanda tempo e é repleta de efeitos colaterais desconfortáveis como câibras, fadiga e estenose venosa central, mas também está associada a morbidade e mortalidade significativas. O transplante de pâncreas e rim libera o paciente da necessidade de TRS, mas também tem um benefício de sobrevida significativo. Com protocolos cirúrgicos e imunossupressores modernos, a sobrevida do paciente em 5 anos é de 95%, a sobrevida do rim é de 90% e a sobrevida do pâncreas é superior a 80%.[106] Nos EUA, em 2013, 760 transplantes simultâneos pâncreas-rim (TSPR), 127 transplantes de pâncreas isolados (TPI) e 107 transplantes de pâncreas após rim (TPAR) foram realizados.[107]

» Os receptores de TSPR costumam ser mais jovens (60 anos ou menos) que os receptores de transplante de rim (70 anos ou menos). Pacientes com diabetes do tipo 2 podem ser considerados se não tiverem resistência insulínica significativa (peptídeo C >2 e IMC <30). Além disso, os receptores devem ter TFG <20 ou depender de diálise. Eles devem passar por rigoroso clearance cardiovascular, psicossocial e anatômico (angiotomografia).[106]

» Outras estratégias de manejo devem ser continuadas conforme necessário.

tratamento diurético adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidroclorotiazida**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **clortalidona**: 12.5 a 50 mg por via oral uma vez ao dia

Opções secundárias

» **metolazona**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia ou uma vez em dias alternados; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **furosemida**: 20-160 mg por via oral duas vezes ao dia; a dose deve ser ajustada de

Em curso

acordo com o nível de comprometimento renal

OU

» **espironolactona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Os diuréticos são considerados a terapia de segunda linha para a hipertensão na doença renal diabética.

» Juntamente com os IECAs e os BRAs, eles proporcionam maior capacidade de atingir os níveis de PA recomendados. Os diuréticos de alça costumam ser necessários quando a TFG cai para $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. [116] A insuficiência renal é uma complicação que requer uso agressivo de diuréticos de alça.

» Os betabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio podem então ser adicionados, se necessário.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80 \text{ mmHg}$. [64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria, [65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso). [66] Nos pacientes em diálise, a meta da PA geralmente deve ser $<140/90$ pré-diálise com um valor pós-diálise de $<130/80$. Se as PAs domiciliares forem medidas, uma PA média de $<135/85$ será razoável.

■ com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + diurético

mais

betabloqueador adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **carvedilol**: 3.125 a 50 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **propranolol**: 40-240 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

Em curso

» **metoprolol**: 25-200 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **atenolol**: 25-100 mg por via oral uma vez ao dia; a dose deve ser ajustada de acordo com o nível de comprometimento renal

» Betabloqueadores podem ser adicionados se a PA não for controlada com um IECA ou BRA.

» O carvedilol é melhor que o metoprolol na estabilização do controle glicêmico e na redução da resistência insulínica. É geralmente usado com insuficiência cardíaca congestiva coexistente.[87]

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso).[66] Nos pacientes em diálise, a meta da PA geralmente deve ser $<140/90$ pré-diálise com um valor pós-diálise de $<130/80$. Se as PAs domiciliares forem medidas, uma PA média de $<135/85$ será razoável.

- com a pressão arterial (PA) não controlada abaixo de 130/80 a 140/90 por um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)/ bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) + betabloqueador

mais

bloqueador dos canais de cálcio adicional

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **verapamil**: 40-120 mg por via oral (liberação imediata) três vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

OU

» **diltiazem**: 30-90 mg por via oral (liberação imediata) quatro vezes ao dia; 120-360 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia

» Os bloqueadores dos canais de cálcio não derivados da di-hidropiridina serão preferíveis se a frequência cardíaca permitir. Os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da di-hidropiridina não devem ser usados

Em curso

como terapia única porque podem agravar a proteinúria e a lesão renal; contudo, podem ser usados juntamente com inibidores da ECA ou BRAs.

» O monitoramento da PA em casa pode auxiliar no monitoramento da resposta ao tratamento. Em recomendações prévias, indicava-se manter a PA em $\leq 130/80$ mmHg.[64] A redução intensiva da pressão arterial oferece proteção contra insuficiência renal, particularmente entre aqueles com proteinúria,[65] embora, na ausência de proteinúria evidente, acredite-se atualmente que a meta da PA possa ser mais flexível (isto é, $\leq 140/90$ ou abaixo disso).[66] Nos pacientes em diálise, a meta da PA geralmente deve ser $<140/90$ pré-diálise com um valor pós-diálise de $<130/80$. Se as PAs domiciliares forem medidas, uma PA média de $<135/85$ será razoável.

Novidades

Antagonistas da endotelina

A avosentana, um antagonista da endotelina A, em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA)/bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), melhora a proteinúria em pacientes com doença renal diabética e macroalbuminúria.[118] No entanto, em altas doses, tem sido relatada uma alta incidência de efeitos adversos graves, às vezes com risco de vida, incluindo edema pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva.[119] Ainda não se sabe se a avosentana é segura em doses mais baixas na doença renal diabética. Antagonistas da endotelina mais seletivos, como a atrasentana, estão sendo estudados.[120]

Antagonistas da aldosterona

A espironolactona, que é um antagonista da aldosterona, deveria teoricamente ser promissora no tratamento da doença renal diabética. No entanto, faltam dados e há preocupações com relação à hipercalemia na presença da função renal diminuída.[121] Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou BRAs devem ser considerados agentes de primeira linha; a espironolactona pode ser usada como um medicamento de segunda ou terceira linha, especialmente na presença de insuficiência cardíaca, desde que o potássio sérico esteja normal e esteja sendo acompanhado de perto. Em um estudo no qual alguns sujeitos apresentaram disfunção renal, observou-se potássio sérico >6 mmol/L (>6 mEq/L) em 52% dos pacientes tratados com combinação de alta dose de inibidores da ECA e baixa dose de espironolactona.[122] Em um grande estudo com pacientes microalbuminúricos com função renal geralmente preservada, eplerenona em combinação com o inibidor da ECA lisinopril diminuiu a albuminúria em torno de 40%, mas 8% dos pacientes tratados com a dose maior de eplerenona tiveram de ser retirados do estudo devido a hipercalemia.[123] Não há dados em longo prazo que demonstrem efeitos benéficos na combinação de inibidores da ECA ou BRA com bloqueio de aldosterona na desaceleração do índice de perda de taxa de filtração glomerular (TFG). Entretanto, os antagonistas da aldosterona são benéficos em pacientes intolerantes aos IECAs ou BRAs, por motivos alérgicos ou outros.

Alisquireno

Uma pesquisa recente focou no uso de alisquireno em conjunto com um inibidor da ECA ou BRA; contudo, em dezembro de 2011, o fabricante recomendou aos médicos não mais prescrever produtos contendo alisquireno com essas duas classes de medicamentos, com base nos resultados e no subsequente encerramento precoce do ensaio clínico ALTITUDE.[83] O ensaio clínico estava testando o efeito do alisquireno (em combinação com IECAs ou BRAs) em pessoas com diabetes do tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares e renais e encontraram aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) não fatal, complicações renais, hipercalemia e hipotensão nos pacientes que estavam tomando o medicamento por 18-24 meses. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA atualmente recomenda que a combinação de alisquireno com inibidores da ECA ou BRAs seja contraindicada em pacientes com diabetes, devido ao risco de comprometimento renal, hipotensão e hipercalemia. A FDA também recomenda que essa combinação de medicamentos seja evitada em pacientes com comprometimento renal moderado a grave (ou seja, TFG <60 mL/min/1.73 m²). Pesquisas adicionais são necessárias em relação ao seu uso como monoterapia, uma vez que ele mostrou reduzir a relação albumina:creatinina independentemente de seu efeito redutor da pressão arterial (PA).[124] [125] Um estudo não mostrou efeitos em desfechos renais severos (definidos como uma duplicação sustentada da creatinina sérica, doença renal em estágio terminal [DRET] ou morte renal). Demonstrou-se evolução tardia para micro e macroalbuminúria, além de regressão melhorada para micro e normoalbuminúria.[126]

Pentoxifilina

Vários estudos pequenos sugeriram que a pentoxifilina pode diminuir a proteinúria e possivelmente desacelerar o declínio da função renal na doença renal diabética. Uma metanálise e revisão Cochrane sobre a pentoxifilina na doença renal diabética concluiu que há evidências insuficientes para dar suporte ao uso de pentoxifilina, porém os autores da revisão enfatizaram a necessidade de ensaios clínicos randomizados multicêntricos de grande escala, desenvolvidos rigorosamente para avaliar melhor seu uso na doença renal diabética.[127] O estudo PREDIAN relatou que o tratamento com pentoxifilina retardou a progressão

da doença renal diabética em pacientes com diabetes do tipo 2 em estágio 3 a 4 da doença renal crônica (DRC) que recebiam cuidados médicos padrão, incluindo bloqueio máximo do sistema renina-angiotensina (SRA).^[128] A pentoxifilina diminuiu a proteinúria e a concentração urinária de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e retardou o declínio da TFG em 4.3 mL/min/1.73 m² em comparação com os cuidados médicos padrão (P = 0.001). Nenhum evento adverso grave foi relatado. Os eventos adversos mais comuns no braço de tratamento em comparação com o placebo foram, principalmente, sintomas digestivos (por exemplo, desconforto abdominal, gases, dispepsia, náuseas e vômitos). O perfil de segurança favorável da pentoxifilina é respaldado por sua extensa experiência e uso clínicos no tratamento de doença vascular periférica.

Paricalcitol

Um análogo ativo da vitamina D, o paricalcitol foi relatado como capaz de reduzir a albuminúria em pacientes com diabetes e pode ser renoprotetor.^{[129] [130]} Um estudo demonstrou que o paricalcitol em conjunto com restrição de sal reduz a albuminúria.^[131] No entanto, ensaios clínicos adicionais que usam desfechos definitivos são necessários antes que essa terapia seja amplamente recomendada.

Sevelamer

A inflamação aumentada e o estresse oxidativo podem ser causados por proteínas e lipídios modificados por produtos finais da glicação avançada (AGEs) citotóxicos presentes nos alimentos. O carbonato de sevelamer, um agente ligador de fosfato usado em pacientes com doença renal crônica (DRC) e doença renal em estágio avançado (ESKD), sequestra os AGEs citotóxicos no intestino, evitando sua captação e, assim, reduzindo as anormalidades induzidas pelos AGEs. Em um estudo cruzado, com intenção de tratamento aberto de 2 meses, randomizado e monocêntrico que comparou os tratamentos com carbonato de sevelamer e carbonato de cálcio na DRC diabética nos estágios 2 a 4, o carbonato de sevelamer reduziu a hemoglobina glicada (HbA1c), o fator de crescimento fibroblástico 23, os lipídios e os marcadores da inflamação e estresse oxidativo; ele também aumentou significativamente os marcadores antioxidantes, independentemente do fósforo em pacientes com diabetes e doença renal precoce. Estudos adicionais são necessários para confirmar se essas mudanças afetam ou não a evolução da DRC diabética precoce.^[132]

Genômica/proteômica/metabolômica

Com o desenvolvimento da espectroscopia de massas, da cromatografia líquida e dos protocolos de microarray, a avaliação do ácido desoxirribonucleico (DNA), do ácido ribonucleico (RNA) ou de proteínas é cada vez mais aplicada a todos os estados patológicos. A genômica tem, por exemplo, se apresentado como uma possível substituição para biópsias de rim no diagnóstico de rejeição celular aguda em pacientes com transplante de rim. Da mesma forma, microRNAs na doença renal diabética prepararão o caminho para o desenvolvimento de futuros biomarcadores e opções terapêuticas.^[133]

Recomendações

Monitoramento

A hemoglobina glicada (HbA1c) deve ser avaliada duas vezes ao ano. A pressão arterial deve ser medida em cada consulta de atenção primária. Os lipídios devem ser avaliados a cada 3 a 6 meses. A proporção albumina:creatinina (ACR) deve ser avaliada anualmente.

Instruções ao paciente

A glicemia e a pressão arterial são monitoradas em casa. O paciente deve ser encorajado a adotar uma dieta pobre em proteínas, gorduras saturadas e sódio; abandonar o tabagismo (incluindo cigarros eletrônicos); exercitar-se regularmente e seguir os medicamentos prescritos. O uso de medicamentos de venda livre ou de medicina complementar deve ser evitado até que isso tenha sido discutido com o médico.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência renal crônica que exige diálise	longo prazo	alta
A doença renal diabética frequentemente evolui para a diálise, mas pacientes com macroalbuminúria geralmente vêm a óbito por causas cardiovasculares antes de atingirem a doença renal em estágio terminal. ^[114]		
hipercalcemia	longo prazo	alta
O rim com insuficiência falha em excretar o potássio. O hipoaldosteronismo hiporreninêmico devido ao diabetes pode estar presente e aumenta o risco de hipercalcemia. Na doença renal crônica (DRC) avançada, uma hipercalcemia não controlada indica a necessidade de diálise.		
eventos cardiovasculares	longo prazo	alta
A doença renal diabética é complicada pela tríade inflamação, disfunção endotelial e estresse oxidativo e está associada a morbidade e mortalidade cardiovascular acentuadas. Os eventos cardiovasculares devem ser tratados como em qualquer outra população de pacientes: com colocação de stent e/ou cirurgia de revascularização miocárdica (CRM).		
A angina pectoris e a doença cardiovascular são comuns na doença renal diabética e são motivos para se tratar agressivamente a doença arterial coronariana com colocação de stent/CRM e para intensificar o tratamento da doença renal diabética. ^[134]		
A dose de 81 mg/dia de aspirina é benéfica e tem um perfil de risco:benefício aceitável na DRC. ^[135] A aspirina tem benefícios cardiovasculares e também é anti-inflamatória. Sangramentos não têm representado uma preocupação.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
cegueira	longo prazo	alta
A doença renal diabética avançada está frequentemente associada com retinopatia diabética por causa da doença microvascular.		
doença vascular periférica	longo prazo	alta
A doença renal diabética está associada com doença vascular periférica progressiva em decorrência da doença micro e macrovascular. A amputação pode ser necessária.		
hipertensão refratária	longo prazo	alta
Com a perda progressiva da função renal, a hipertensão se torna muito difícil de controlar.		
doença óssea	longo prazo	alta
<p>Como em todos os pacientes com DRC, os pacientes diabéticos com DRC frequentemente desenvolvem hiperparatireoidismo secundário devido à hiperfosfatemia e à deficiência de vitamina D. O tratamento inclui restrição de fósforo (e proteína), ligadores de fosfato (incluindo carbonato de cálcio, acetato de cálcio, sevelamer e carbonato de lantano) e reposição de vitamina D, normalmente com ergocalciferol nos estágios iniciais de DRC e calcitriol ou um análogo ativo (como paricalcitol) nos estágios posteriores.</p> <p>Comparados com pessoas não diabéticas, os pacientes com diabetes mellitus têm maior probabilidade de desenvolver doença óssea adinâmica.[136]</p>		
anemia	longo prazo	alta
<p>À medida que a DRC evolui, há um aumento progressivo da prevalência e intensidade da anemia. Os níveis de ferro devem ser examinados, e a deficiência de ferro tratada.</p> <p>Os agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs; por exemplo, alfaepoetina e darbepoetina) são indicados para reduzir a necessidade de transfusões de sangue.</p> <p>Apesar de haver alguma variabilidade nos resultados entre os estudos, os ensaios CHOIR e CREATE indicam desfechos melhores em pacientes com DRC com valores de hemoglobina (Hb) entre 110 e 120 g/L, ou entre 11 e 12 g/dL (isto é, hematócrito [Hct] entre 33% e 36%), comparados aos valores acima desse intervalo.[137] [138] Assim, a normalização dos valores de Hb não é recomendada. No entanto, em outro estudo, a melhora na qualidade de vida foi observada em pacientes diabéticos com DRC com Hb próxima ao normal, portanto, essa questão não está totalmente resolvida.[139]</p> <p>O tratamento inclui componentes do ferro (sulfato ferroso, ferrodextrana, gluconato ferroso e sacarose de ferro) e AEEs. Os AEEs devem ser evitados em uma Hb >130 g/L (13 g/dL) devido ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.</p>		
hipoglicemia	variável	alta
O tratamento intensivo da hiperglicemia pode resultar em hipoglicemia por causa da gliconeogênese prejudicada e porque a insulina e outros hipoglicemiantes orais são deficientemente depurados pelos rins. A redução no tratamento antidiabético é necessária.		

Prognóstico

A doença renal diabética, comparada a outros tipos de doença renal crônica (DRC), está associada ao agravamento contínuo da proteinúria, ao aparecimento precoce de complicações e à piora do desempenho na diálise. No entanto, a morbidade e a mortalidade podem ser evitadas ou proteladas com o tratamento intensivo da hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia, com uma atenção cuidadosa com a dieta e evitação dos agentes nefrotóxicos. O diabetes mellitus em si é responsável por morbidade e mortalidade significativas, incluindo cegueira, infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, amputações e morte.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Management of diabetes

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2010

Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications

Publicado por: Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programme

Última publicação em:
2005

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2018

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2018

Abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: screening

Publicado por: US Preventive Services Task Force

Última publicação em:
2015

KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: update 2012

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2012

KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Europa

Type 2 diabetes in adults: management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Chronic kidney disease in adults: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Europa

Management of diabetes

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2010

Diagnosis and management of chronic kidney disease

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2008

Diabetes commissioning toolkit

Publicado por: National Diabetes Support Team; Diabetes UK; Primary Care Diabetes Society; Department of Health; Association of British Clinical Diabetologists; Yorkshire and Humber Public Health Observatory

Última publicação em:
2006

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2018

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2018

Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension

Publicado por: Canadian Hypertension Education Program

Última publicação em:
2017

Diabetes mellitus type 1 and 2 evidence-based nutrition practice guideline

Publicado por: Academy of Nutrition and Dietetics (American Dietetic Association)

Última publicação em:
2015

2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee

Publicado por: Eighth Joint National Committee (JNC 8)

Última publicação em:
2014

KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: update 2012

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2012

KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2012

América do Norte

KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease

Publicado por: National Kidney Foundation

Última publicação em:
2007

Artigos principais

- Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD004136. [Texto completo](#)
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41 (Supplement 1):S1-S2. [Texto completo](#)
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):850-86. [Texto completo](#)
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):761-9. [Texto completo](#)
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009122. [Texto completo](#)
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23 Suppl 2:B21-9.
- Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al; ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2068-74. [Texto completo](#)
- Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, et al. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):586-94.
- Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2827-47. [Texto completo](#)
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892-903. [Texto completo](#)
- Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD006763. [Texto completo](#)
- Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#)
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. [Texto completo](#)

- Lee SW, Kim WJ, Kim YH, et al. Preventive strategies of renal insufficiency in patients with diabetes undergoing intervention or arteriography (the PREVENT Trial). *Am J Cardiol.* 2011 May 15;107(10):1447-52.

Referências

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(suppl 2):S1-S179. [Texto completo](#)
2. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes.* 1990 Sep;39(9):1116-24.
3. Costacou T, Orchard TJ, et al. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, and calendar year at onset. *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):426-33.
4. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999 Oct 7;341(15):1127-33.
5. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type I diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *JAMA.* 2003 Oct 22;290(16):2159-67. [Texto completo](#)
6. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000 Sep;36(3):646-61.
7. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3748-54. [Texto completo](#)
8. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, et al. Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1306-1316. [Texto completo](#)
9. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-1911.
10. Antolini F, Valente F, Ricciardi D, et al. Normalization of oxidative stress parameters after kidney transplant is secondary to full recovery of renal function. *Clin Nephrol.* 2004;62:131-137.
11. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol.* 2004;17:512-519.
12. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68:731-738.

13. Shumway JT, Gambert SR. Diabetic nephropathy - pathophysiology and management. *Int Urol Nephrol*. 2002;34:257-264.
14. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2792-2800. [Texto completo](#)
15. Howden EJ, Coombes JS, Strand H, et al. Exercise training in CKD: efficacy, adherence, and safety. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:583-591.
16. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, et al. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):220-8.
17. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):CD010137. [Texto completo](#)
18. Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(12):CD004136. [Texto completo](#)
19. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, et al; Australasian Proteinuria Consensus Working Group. Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust*. 2012 Aug 20;197(4):224-5.
20. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1997 Jun 5;336(23):1657-64.
21. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):431-42.
22. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2014 May;63(5):789-97.
23. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1985 Aug;28(8):590-6.
24. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes*. 1988 Nov;37(11):1499-504.
25. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2014 Feb;18(14):1-128. [Texto completo](#)
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41 (Supplement 1):S1-S2. [Texto completo](#)
27. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. July 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
28. Siu AL; US Preventive Services Task Force. Screening for abnormal blood glucose and type 2 diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015 Dec 1;163(11):861-8. [Texto completo](#)

29. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Pottie K, Jaramillo A, et al. Recommendations on screening for type 2 diabetes in adults. CMAJ. 2012 Oct 16;184(15):1687-96. [Texto completo](#)
30. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
31. American Association of Diabetes Educators (AADE). AADE guidelines for the practice of diabetes self-management education and training (DSME/T). Chicago, IL: American Association of Diabetes Educators; 2010.
32. Diabetes Australia, Royal Australian College of General Practitioners, Australian Diabetes Society, et al. National evidence based guideline for patient education in type 2 diabetes. June 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
33. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012 Nov;60(5):850-86. [Texto completo](#)
34. 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. 2012 Nov;60(5):747-69.
35. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. April 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
36. Hatorp V. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide. Clin Pharmacokinet. 2002;41(7):471-83.
37. Bergman AJ, Cote J, Yi B, et al. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. Diabetes Care. 2007 Jul;30(7):1862-4. [Texto completo](#)
38. Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, et al. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2010 May;55(5):835-47.
39. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71. [Texto completo](#)
40. Heerspink HJ, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. J Am Soc Nephrol. 2017 Jan;28(1):368-75. [Texto completo](#)
41. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Aug;5(8):610-621.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-57. [Texto completo](#)

43. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Oct;16(10):1016-27.
44. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):839-48. [Texto completo](#)
45. Mega C, Teixeira-de-Lemos E, Fernandes R, et al. Renoprotective effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin: a review in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2017;2017:5164292. [Texto completo](#)
46. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, et al. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):761-9. [Texto completo](#)
47. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009122. [Texto completo](#)
48. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int*. 1995 Jun;47(6):1703-20.
49. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Jul 29;329(5):304-9.
50. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
51. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2015-23.
52. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23 Suppl 2:B21-9.
53. Levin SR, Coburn JW, Abaira C, et al; Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Feasibility Trial Investigators. Effect of intensive glycemic control on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000 Oct;23(10):1478-85. [Texto completo](#)
54. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al; ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2068-74. [Texto completo](#)
55. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. [Texto completo](#)

56. Poulter NR. Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE. *J Hypertens Suppl.* 2009 May;27(1):S3-8.
57. Joshi R, de Galan BE, Chalmers J, et al. Routine blood pressure lowering and intensive glucose control in patients with type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009;4:111-118.
58. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):517-23. [Texto completo](#)
59. Mattila TK, de Boer A. Influence of intensive versus conventional glucose control on microvascular and macrovascular complications in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs.* 2010 Dec 3;70(17):2229-45.
60. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010 Aug 7;376(9739):419-30. [Erratum in: *Lancet.* 2010 Oct 30;376(9751):1466.]
61. Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, et al. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(6):586-94.
62. Agrawal L, Azad N, Emanuele NV, et al. Observation on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):2090-4. [Texto completo](#)
63. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. May 2017. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 23 August 2017). [Texto completo](#)
64. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003 Dec;42(6):1206-52. [Texto completo](#)
65. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013 Aug 6;185(11):949-57. [Texto completo](#)
66. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):507-20. [Texto completo](#)
67. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1575-85. [Texto completo](#)
68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337-414. [Texto completo](#)

69. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7;10(12):2159-69.
70. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 Apr 10;358(15):1547-59. [Texto completo](#)
71. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):547-53.
72. 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*. 2014 Jul;174(7):1108-15.
73. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, et al. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA*. 1994 Jan 26;271(4):275-9.
74. Ravid M, Lang R, Rachmani R, et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med*. 1996 Feb 12;156(3):286-9.
75. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):40-51. [Texto completo](#)
76. Agha A, Amer W, Anwar E, et al. Reduction of microalbuminuria by using losartan in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009 May;20(3):429-35.
77. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Apr;20(4):883-92. [Texto completo](#)
78. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, et al. 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*. 2008 Aug;21(8):922-9.
79. Maione A, Navaneethan SD, Graziano G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2827-47. [Texto completo](#)
80. Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2007 May;24(5):486-93.
81. Pham JT, Schmitt BP, Leehey DJ. Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol Therapeut*. 2012;(suppl 2):003. [Texto completo](#)

82. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol*. 2017 May;33(5):557-76. [Texto completo](#)
83. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Dec 6;367(23):2204-13. [Texto completo](#)
84. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013 Nov 14;369(20):1892-903. [Texto completo](#)
85. Hart PD, Bakris GL. Managing hypertension in the diabetic patient. In: Egan BM, Basile JN, Lackland DT, eds. *Hot topics in hypertension*. Philadelphia, PA: Hanley and Belfus; 2004:249-252.
86. 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*. 2012 Aug;82(3):330-7. [Texto completo](#)
87. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2227-36. [Texto completo](#)
88. Lewis JB, Berl T, Bain RP, et al. Effect of intensive blood pressure control on the course of type I diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999 Nov;34(5):809-17.
89. 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*. 2003 Jul 14;163(13):1555-65. [Texto completo](#)
90. Toto RD, Tian M, Fakouhi K, et al. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Oct;10(10):761-9.
91. Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int*. 2008 Jun;73(11):1303-9.
92. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2047-56.
93. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. [Texto completo](#)
94. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:259-305. [Texto completo](#)
95. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 13;60(20):2061-71.

96. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN; CARDS Investigators. 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.* 2009 Nov;54(5):810-9.
97. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):238-48.
98. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.
99. Academy of Nutrition and Dietetics (American Dietetic Association). 2015 Diabetes Types 1 and 2 Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
100. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008 Sep;88(3):660-6. [Texto completo](#)
101. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD002181.
102. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10. [Texto completo](#)
103. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD006763. [Texto completo](#)
104. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Apr 28;303(16):1603-9. [Texto completo](#)
105. Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002 Sep;11(5):483-8.
106. Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, et al. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg.* 2012 Nov;256(5):780-6; discussion 786-7.
107. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, et al. OPTN/SRTR 2013 annual data report: pancreas. *Am J Transplant.* 2015 Jan;15 Suppl 2:1-20. [Texto completo](#)
108. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001 Sep 20;345(12):870-8. [Texto completo](#)
109. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2004 Nov 4;351(19):1952-61.
110. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456-62. [Texto completo](#)

111. 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*. 2001 Sep 20;345(12):851-60. [Texto completo](#)
112. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Apr;14(4):992-9. [Texto completo](#)
113. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1440-4. [Texto completo](#)
114. MacLeod JM, Lutale J, Marshall SM. Albumin excretion and vascular deaths in NIDDM. *Diabetologia*. 1995 May;38(5):610-6.
115. Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#)
116. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 May;43(5 Suppl 1):S1-290. [Texto completo](#)
117. Spiller HA, Sawyer TS. Toxicology of oral antidiabetic medications. *Am J Health Syst Pharm*. 2006 May 15;63(10):929-38.
118. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, et al. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):655-64. [Texto completo](#)
119. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;21(3):527-35.
120. Andress DL, Coll B, Pritchett Y, et al. Clinical efficacy of the selective endothelin A receptor antagonist, atrasentan, in patients with diabetes and chronic kidney disease (CKD). *Life Sci*. 2012 Oct 15;91(13-14):739-42. [Texto completo](#)
121. Wang H, Zhang GL, Zhang QB, et al. Spironolactone for diabetic nephropathy: a systematic review. *Chin J Evid Based Med*. 2009;9(1):71-75.
122. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;20(12):2641-50. [Texto completo](#)
123. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1(5):940-51. [Texto completo](#)

124. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008 Jun 5;358(23):2433-46. [Texto completo](#)
125. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. Aliskiren in patients with diabetes: a systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Mar;10(2):140-6.
126. Heerspink HJ, Persson F, Brenner BM, et al. Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Apr;4(4):309-17.
127. Shan D, Wu HM, Yuan QY, et al. Pentoxifylline for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006800. [Texto completo](#)
128. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan;26(1):220-9.
129. Shepler B, Nash C, Smith C, et al. Update on potential drugs for the treatment of diabetic kidney disease. *Clin Ther*. 2012 Jun;34(6):1237-46.
130. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1543-51.
131. Parvanova A, Trillini M, Podestà MA, et al. Moderate salt restriction with or without paricalcitol in type 2 diabetes and losartan-resistant macroalbuminuria (PROCEED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):27-40.
132. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;7(6):934-42. [Texto completo](#)
133. Simpson K, Wonnacott A, Fraser DJ, et al. MicroRNAs in diabetic nephropathy: from biomarkers to therapy. *Curr Diab Rep*. 2016 Mar;16(3):35. [Texto completo](#)
134. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med*. 1997;157:1413-1418.
135. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:473-484.
136. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int*. 1993;44:159-164.
137. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-2084.

138. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-2098.
139. Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) study. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:194-207.
140. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9. [Texto completo](#)
141. Lee SW, Kim WJ, Kim YH, et al. Preventive strategies of renal insufficiency in patients with diabetes undergoing intervention or arteriography (the PREVENT Trial). *Am J Cardiol*. 2011 May 15;107(10):1447-52.
142. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 7-14;63(1):62-70. [Texto completo](#)

Imagens

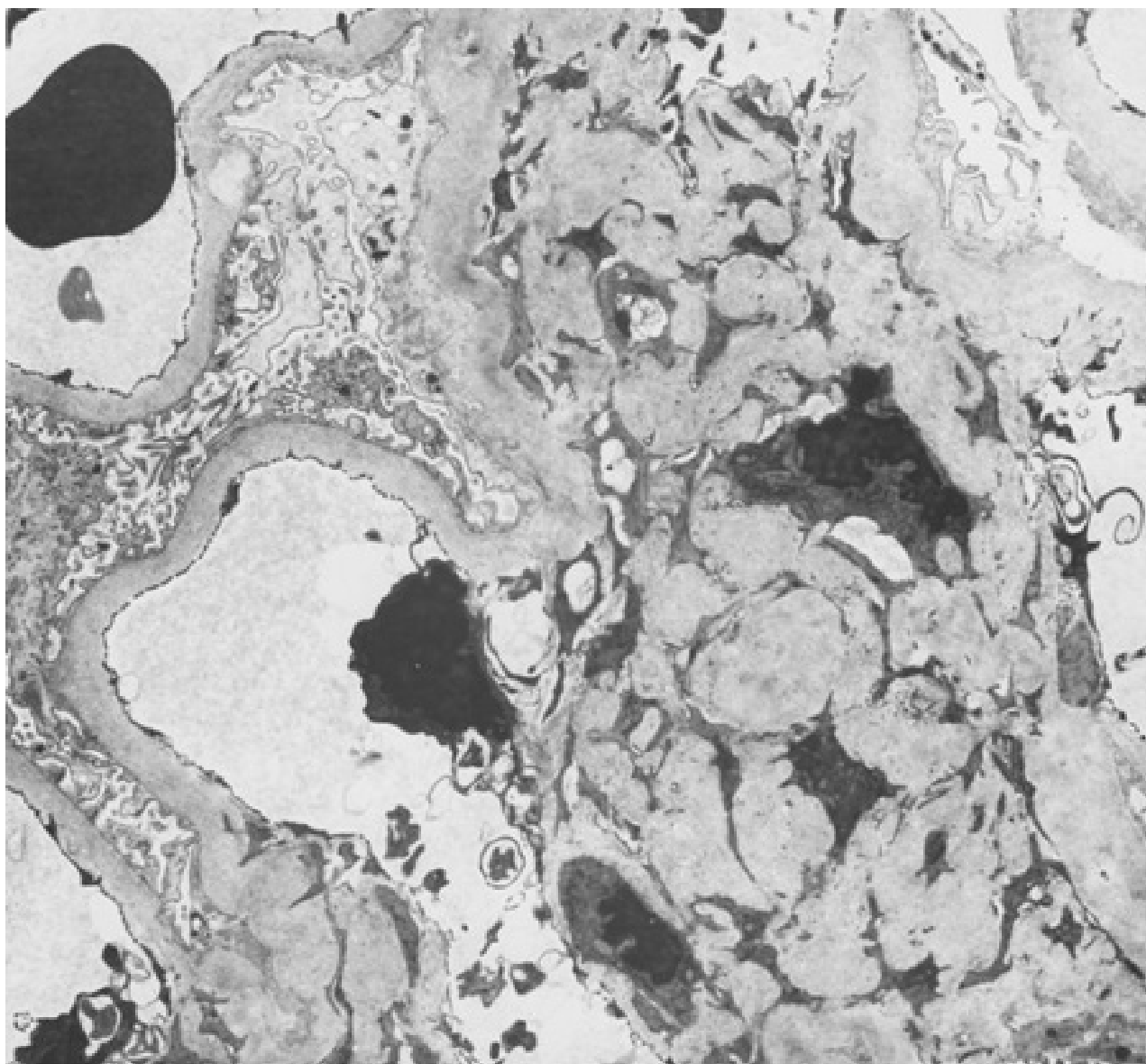


Figura 1: Doença renal diabética: expansão mesangial decorrente do aumento da matriz mesangial e da redução da degradação do colágeno glicosilado

Do acervo do Dr. Raoul Fresco; usado com permissão

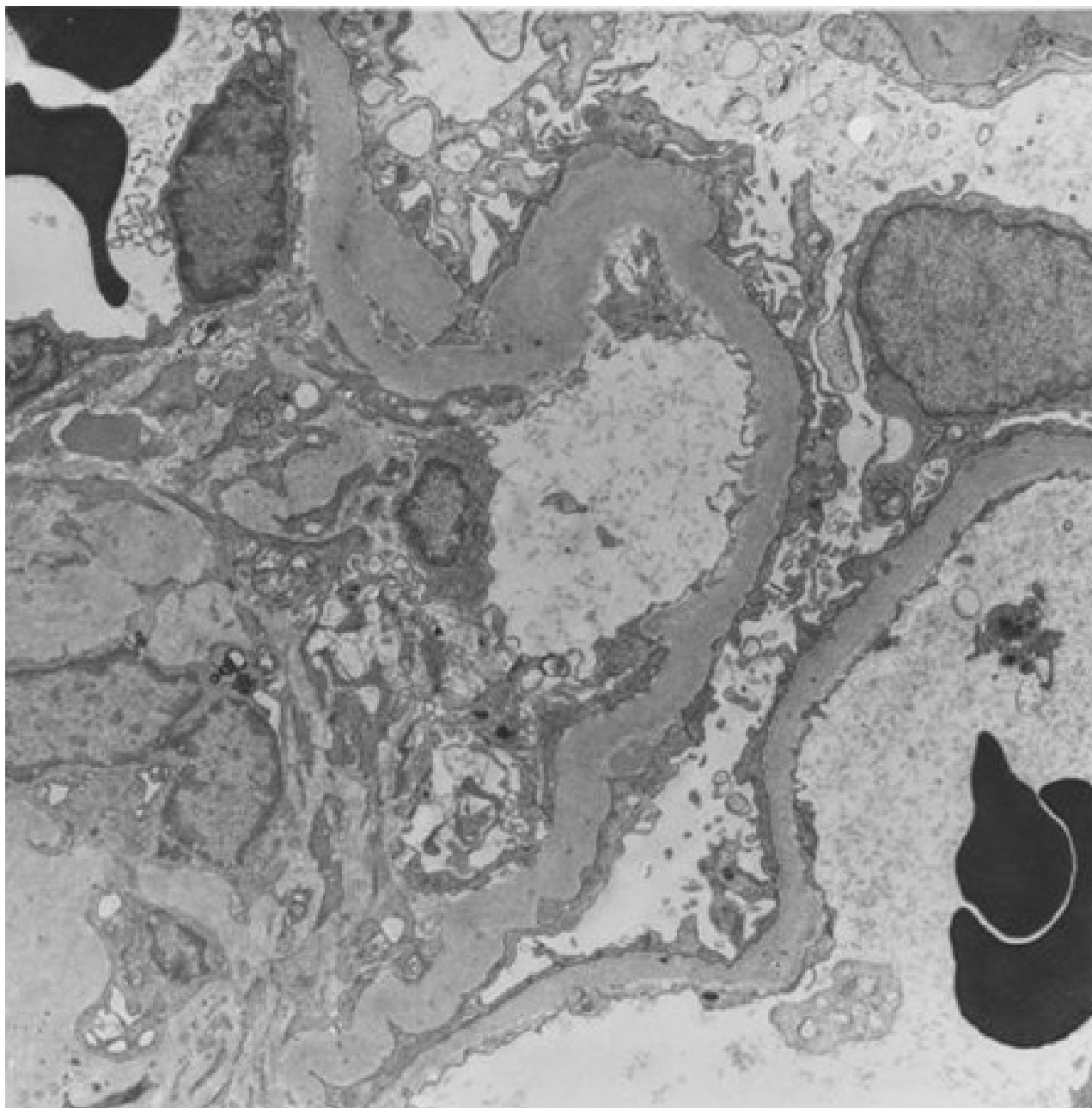


Figura 2: Doença renal diabética: a expansão mesangial é geralmente reconhecida quando excede 1.5 vez a matriz mesangial normal

Do acervo do Dr. Raoul Fresco; usado com permissão

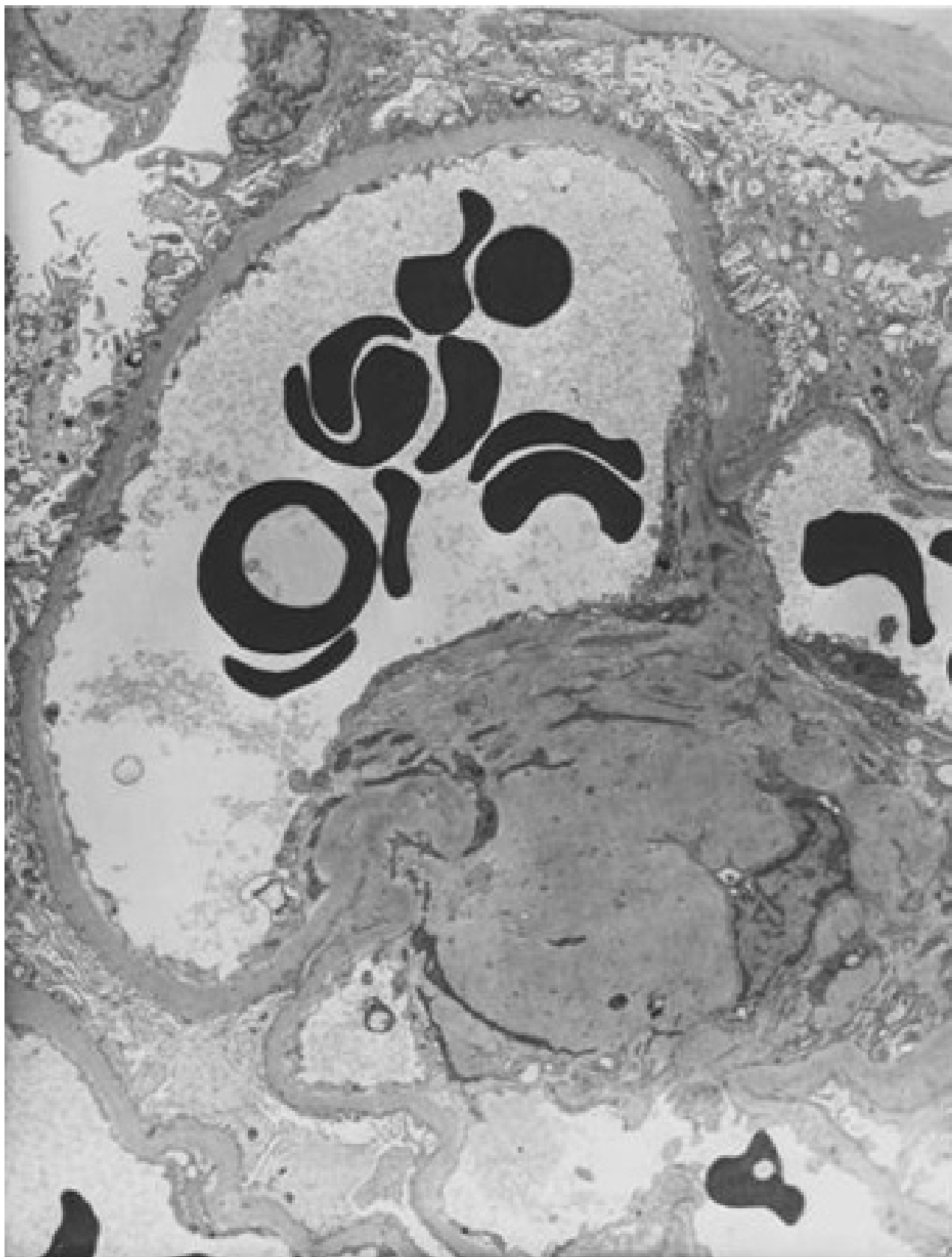


Figura 3: Doença renal diabética: na posição de 5 horas - nódulo de Kimmelstiel-Wilson no início, um aumento arredondado na matriz mesangial que provavelmente foi originado em relação a um microaneurisma

Do acervo do Dr. Raoul Fresco; usado com permissão

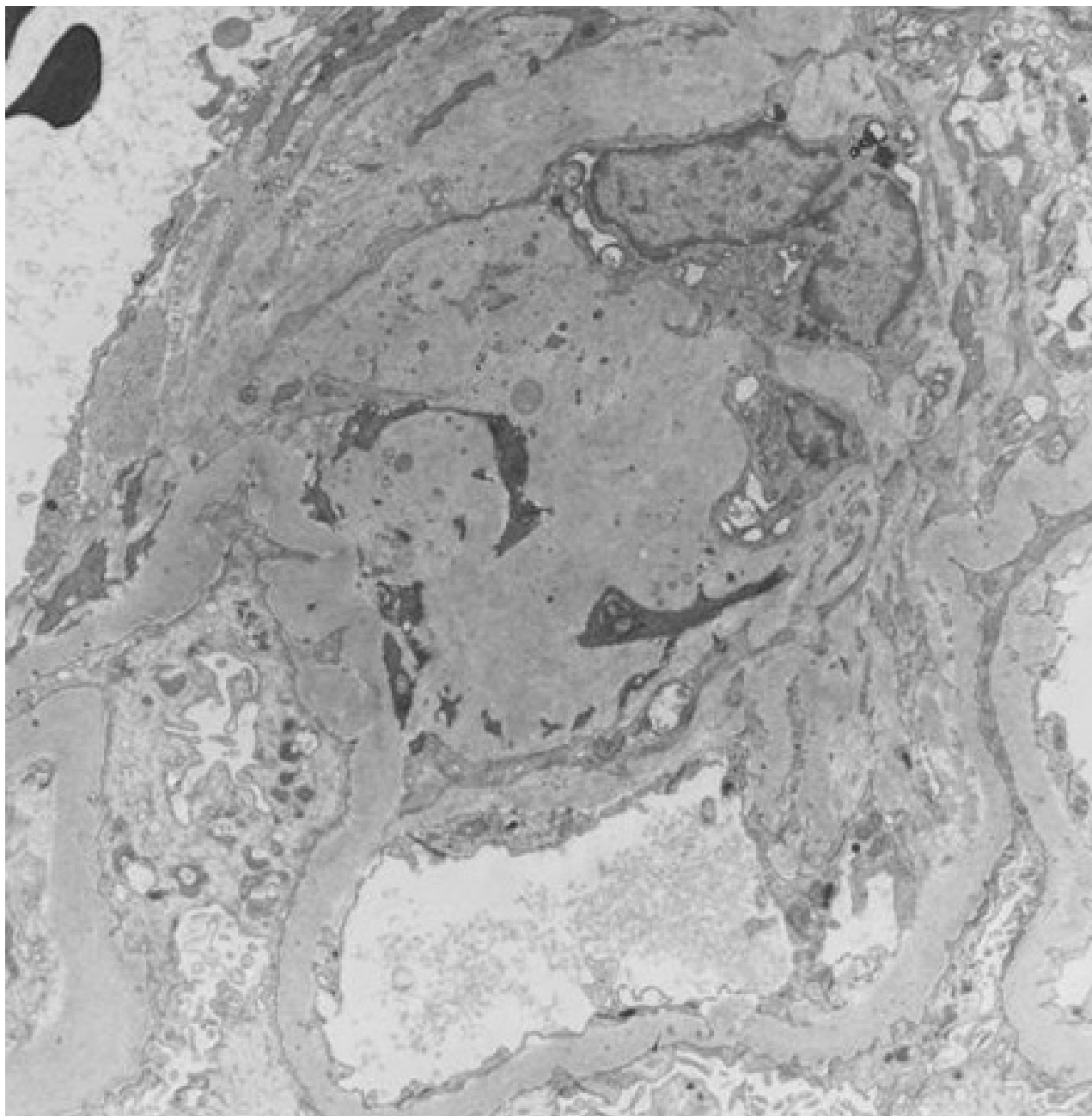


Figura 4: Doença renal diabética: na posição de 12 horas - nódulos de Kimmelstiel-Wilson no início, uma forma arredondada de expansão mesangial

Do acervo do Dr. Raoul Fresco; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

David J. Leehey, MD, FACP

Professor of Medicine

Division of Nephrology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, Associate Chief of Staff for Clinical Affairs and Education, Veterans Affairs Hospital, Hines, IL

DIVULGAÇÕES: DJL declares that he has no competing interests.

Irfan Moinuddin, MD

Assistant Professor of Medicine

Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, IL

DIVULGAÇÕES: IM declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Rajiv Agarwal, MD

Professor of Medicine

Department of Medicine, Division of Nephrology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN

DIVULGAÇÕES: RA declares that he has no competing interests.

Merlin C. Thomas, PhD

Associate Professor

Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

DIVULGAÇÕES: MCT has received honoraria for speaking and educational sessions conducted by Sanofi-Aventis, Servier, Boehringer-Ingelheim, Abbott, Amgen, and Jansen-Cilag.

Damian Fogarty, BSc, MD, FRCP

Consultant/Senior Lecturer in Renal Medicine

Belfast City Hospital and Queen's University Belfast, Belfast City Hospital, Belfast, Northern Ireland, UK

DIVULGAÇÕES: DF has no share options, research support, or employment with pharmaceutical companies. He has received one-time speaking fees to cover his time preparing educational talks in the broad areas of diabetic nephropathy and chronic kidney disease, promoting early recognition and evidence-based or best practice management.