

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM NEFROLOGIA**

**PROTOCOLO DE MANEJO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA
COM FOCO EM MEDIDAS FARMACOLÓGICAS DE NEFROPROTEÇÃO DO
SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HCPA**

Amanda Martins de Melo

Orientadora: Andrea Carla Bauer

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica, do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Nefrologia.

Porto Alegre, RS

Janeiro, 2023

CIP - Catalogação na Publicação

Melo, Amanda
PROTOCOLO INSTITUCIONAL DE MANEJO DA PROGRESSÃO DE
DOENÇA RENAL CRÔNICA COM FOCO EM MEDIDAS
FARMACOLÓGICAS DE NEFROPROTEÇÃO / Amanda Melo. --
2023.
24 f.
Orientadora: Andrea Carla Bauer.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Nefrologia, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Doença Renal Crônica. 2. Nefroproteção. I.
Bauer, Andrea Carla, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

PROTOCOLO DE MANEJO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA COM FOCO EM MEDIDAS FARMACOLÓGICAS DE NEFROPROTEÇÃO DO SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HCPA.

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é uma epidemia mundial que ocorre principalmente como consequência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade, aumentando o risco de morbimortalidade para os pacientes. Estilo de vida, alimentação balanceada e prática de exercícios físicos são a base do tratamento não-farmacológico do doente renal crônico. Em relação ao tratamento farmacológico, novas drogas surgiram na última década com significativo benefício na redução do risco cardiovascular e progressão da DRC. Já os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, desde os anos 2000, tem sua indicação bem reconhecida como droga nefroprotetora e eficaz no controle pressórico e da albuminúria. O objetivo deste estudo foi desenvolver um protocolo de manejo da progressão da DRC do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre para auxiliar no manejo e tomada de decisões nos ambulatórios de Nefrologia. O protocolo foi elaborado com base nas melhores evidências científicas e com foco em nefroproteção e redução da progressão da DRC. Os principais ensaios clínicos randomizados foram revisados e estão descritos neste manuscrito. Elaboramos um fluxograma e um check list a partir desta revisão.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	3
2 TEMA	5
3 JUSTIFICATIVA	6
4 OBJETIVO	7
5 METODOLOGIA	8
5.1 Tipo de Estudo	8
5.2 Coleta de Dados	8
6 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
6.1 Evidências científicas para embasamento do protocolo	10
6.1.1 Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	10
6.1.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2	12
6.1.3 Antagonistas dos receptores mineralocorticoides não-esteroidais	16
7 PROTOCOLO	19
7.1 Fluxograma	19
7.2 Check List de Manejo de Progressão da Doença Renal Crônica	20
7.3 Aspectos práticos do uso dos iSGLT2	21
7.3.1) Dose recomendada	21
7.3.2) Contra-indicações	21
7.3.3) Precauções e Orientações de uso	21
8 CONCLUSÃO	22
7 REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial por ter alta prevalência e incidência estar correlacionada com outras doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e obesidade, se caracterizando por elevada morbimortalidade.¹

O diagnóstico precoce da DRC é de extrema importância, assim como o controle intensivo de seus fatores de risco com o objetivo de retardar o declínio da função renal e minimizar os riscos de evolução para doença renal crônica terminal com necessidade de terapia renal substitutiva.

O diagnóstico de DRC se dá através da medida da creatinina sérica e cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio de equações (CKD-EPI, MDRD) e pela medida da excreção urinária de albumina por meio da razão albuminúria/creatinúria (RAC) em amostra de urina. Valores de TFGe < 60ml/min/1,73m² e/ou albuminúria (RAC) > 30mg/g que persistem por mais do que três meses confirmam o diagnóstico de DRC.¹

As principais etiologias de DRC são HAS e DM. O tratamento dos fatores de risco e da doença de base são os principais pilares para o manejo da doença renal crônica na tentativa de reduzir a progressão da doença. Medidas de nefroproteção como controle de pressão arterial e dos níveis glicêmicos, redução de proteinúria, orientações nutricionais, evitar uso de medicações nefrotóxicas e controle de peso e dislipidemia são a base do tratamento visando nefroproteção.

Nos últimos anos, novas classes terapêuticas de medicamentos foram testadas em ensaios clínicos randomizados bem desenhados e robustos evidenciando benefícios na redução do risco cardiovascular e progressão da DRC em pacientes com e sem DM. Entre

eles estão os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), os agonistas do GLP-1 e os antagonistas dos receptores mineralocorticóides.

2 TEMA

Protocolo institucional de manejo de progressão da Doença Renal Crônica com foco em medidas farmacológicas de nefroproteção.

3 JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica (DRC) é uma condição crônica que afeta milhões de pessoas em todo mundo, sendo mais comum em idosos, mulheres e portadores de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. É uma importante causa de morbimortalidade, sendo assim, de grande relevância o conhecimento de seus fatores de risco e medidas para preveni-los. Mesmo em pacientes com doença estabelecida, há medidas a serem tomadas que impedem ou retardam a progressão da DRC e devem ser de conhecimento do médico internista e nefrologista.

Nos últimos anos, novas drogas foram testadas em ensaios clínicos randomizados (ECR) robustos e demonstraram redução de risco cardiovascular e de progressão de DRC. Portanto, um protocolo atualizado sobre o manejo farmacológico da progressão da DRC se faz necessário, auxiliando na tomada de decisão clínica e na uniformização das condutas nos ambulatórios do Serviço de Nefrologia do HCPA.

4 OBJETIVO

Elaborar um protocolo institucional sobre manejo da progressão da doença renal crônica com foco em medidas farmacológicas de nefroproteção.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de Estudo

Protocolo institucional

5.2 Coleta de Dados

Para elaboração deste protocolo foram revisadas as principais evidências científicas através de artigos, guidelines e diretrizes sobre o manejo da progressão da doença renal crônica com foco em nefroproteção.

6 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma importante causa de morbimortalidade na população mundial. Sua incidência e prevalência vêm crescendo nos últimos anos, o que se associa ao crescimento de seus fatores de risco. O diagnóstico de DRC é estabelecido através de testes laboratoriais que estimam a taxa de filtração glomerular, como creatinina e cistatina C e exame comum de urina com presença de albuminúria e/ou proteinúria. É classificada em cinco estágios de acordo com sua evolução. A cronicidade da doença se caracteriza quando essas alterações perduram por mais que três meses.²

A DRC tem maior incidência em idosos, mulheres, obesos e diabéticos, com uma prevalência média global em pacientes maiores que 20 anos de 10,4% entre os homens e 11,8% nas mulheres. Diabetes mellitus (DM) é considerada a principal causa de DRC ao redor no mundo e Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco muito associado com DRC. A taxa de mortalidade global atribuída a DRC aumentou 41,5% entre os anos de 1990 e 2017.²

O diagnóstico de DRC se dá através da medida da creatinina sérica e cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) por meio de equações (CKD-EPI, MDRD) e pela medida da excreção urinária de albumina por meio da razão albuminúria/creatinúria (RAC) em amostra de urina. Valores de TFGe $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ e/ou albuminúria (RAC) $> 30\text{mg/g}$ que persistam por mais do que três meses fazem o diagnóstico de DRC¹. Qualquer medida de albuminúria fora do valor da normalidade deve ser confirmada em 2 de 3 amostras, em 3 a 6 meses, pela variabilidade que pode ocorrer. A albuminúria é classificada em: normal: $<30\text{mg/g}$, moderadamente aumentado (microalbuminúria): entre 30mg/g e 299mg/g e muito aumentado (macroalbuminúria): $\geq 300\text{mg/g}$.¹

O manejo da DRC deve se basear no tratamento e controle da doença de base e de medidas de nefroproteção. Buscar controle glicêmico e de pressão arterial adequados,

utilizar medicações antiproteinúricas quando necessário, tratar dislipidemias e evitar agentes nefrotóxicos, como antiinflamatórios não esteroidais, contraste iodado e antibióticos nefrotóxicos são medidas indispensáveis.³

O DM é a principal causa de doença renal em estágio final com necessidade de terapia renal substitutiva no mundo. Na maioria das vezes, o quadro de doença renal associado ao DM se inicia com quadro de albuminúria, porém essa evolução nem sempre acontece. Há casos de doença renal do diabetes (DRD) sem albuminúria; esses casos geralmente estão associados a múltiplos fatores como hipertensão, dislipidemia, obesidade e idade. O rastreamento de DRC no paciente com DM2 deve iniciar no momento do seu diagnóstico e, nos pacientes com DM1, após 5 anos do seu diagnóstico. O rastreamento deve ser realizado anualmente.⁴

6.1 Evidências científicas para embasamento do protocolo

6.1.1 Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A DRC é um problema de saúde pública mundial, principalmente como consequência da epidemia de hipertensão, diabetes e obesidade. Conforme ocorre a perda de função renal, o risco de doença cardiovascular aumenta progressivamente, ainda mais quando há presença de albuminúria associada. Inúmeros guidelines conhecidos na literatura médica indicam o uso preferencial de bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como primeira opção para tratamento de hipertensão arterial sistêmica em pacientes com DRC. O aumento da atividade do SRAA contribui para progressão de dano renal. A angiotensina II aumenta o tônus vascular das arteríolas eferente, aumentando a pressão intraglomerular. Isso, a longo prazo, cursa com atrofia e fibrose glomerular.⁵

Diversos trials mostraram que o menor risco de progressão de DRC ocorre em pacientes com melhor controle pressórico e menor albuminúria, mostrando a importância que o controle dessas variáveis tem na predição de desfechos renais. O estudo RENAAL (A Research Study to Evaluate the Renal Protective Effects of Losartan in Patients With Non-insulin Dependent Diabetes)⁶, publicado de 2001, comparou o uso de losartana 50 a 100mg versus placebo em mais de 1500 pacientes com diabetes tipo 2, nefropatia e hipertensão, durante 3,4 anos. O uso de losartana foi associado a redução de 16% no risco de duplicação da creatinina, progressão para doença renal crônica em estágio final ou morte e redução de 35% em taxas de albuminúria, quando comparada com placebo.

O estudo IDNT (The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics)⁷, publicado no mesmo ano, analisou 1715 pacientes também com diabetes tipo 2, hipertensão e nefropatia, comparando o uso de Irbesartan 300mg versus anlodipino ou placebo, tendo como desfechos morte por todas as causas, duplicação da creatinina ou progressão para DRC terminal. O uso de Irbesartan esteve associado com redução dessas variáveis em 20% quando comparado com placebo e 23% em comparação com anlodipino. Além de redução de 33% nos níveis de proteinúria. Estes achados foram independente do controle pressórico.

Outros três trials, DROP (Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus)⁸, SMART (Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease)⁹ e ROAD (A Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency)¹⁰ analisaram pacientes com bom controle pressórico, porém mantendo níveis elevados de albuminúria. Estes estudos trouxeram evidências de que a dose utilizada para controle pressórico nem sempre bloqueia totalmente o SRAA. Sendo assim, para melhor controle da albuminúria, recomenda-se que seja utilizada a dose máxima tolerada de inibidor do SRAA, com objetivo de otimizar o efeito nefroprotetor

destas drogas. Nesses casos, sempre deve-se observar possíveis efeitos colaterais, como hipercalcemia e, se necessário, deve-se reduzir a dose da medicação.⁵

6.1.2 Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2

Em 2019 foi publicado o primeiro ECR dedicado a Doença Renal do Diabetes (DRD), o estudo CREDENCE (Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy)¹¹. Estudo duplo cego, randomizado, multicêntrico que incluiu 4401 pacientes com pelo menos 30 anos, diabetes tipo 2 e doença renal crônica com albuminúria recebendo canagliflozina 100mg ou placebo. Todos os pacientes tinham TFGe entre 30 e < 90ml/min/1,73² e albuminúria >300 até 5000mg/g creatinina. Para inclusão, todos os pacientes deveriam estar recebendo alguma droga bloqueadora do SRAA por pelo menos 4 semanas antes da randomização, em dose estável e máxima tolerável. Foram excluídos pacientes em uso de inibidores da inibidor da enzima conversora de angiotensina (iECA) associados a bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA), inibidores diretos da renina ou antagonistas do receptor de mineralocorticoides. Pacientes com doença renal não diabética, diabetes mellitus tipo 1, uso prévio de imunossupressão para tratamento renal ou transplante renal também foram excluídos. Os pacientes foram acompanhados por 2,62 anos.

O desfecho primário avaliado foi um composto de doença renal em estágio final (diálise por pelo menos 30 dias, transplante renal ou TFGe sustentada <15ml/min/1,73m² por pelo menos 30 dias), duplicação da creatinina em relação ao seu basal sustentada por ao menos 30 dias ou morte por causa renal ou cardiovascular. Os resultados mostraram que, em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal, o risco de falência renal ou eventos cardiovasculares foram menores no grupo em uso de canagliflozina em relação ao grupo placebo, com redução do risco relativo (RR) de 30% (RR 0.70, 95% CI 0.59-0.82, p=0.00001).

Além disso, pacientes do grupo canagliflozina também tiveram menor risco de desenvolver vários dos desfechos secundários analisados. Houve diferença significativa em desfechos secundários, com redução do RR de 31% para morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0.69, 95% CI 0.57-0.83, $p<0.001$), 20% para morte cardiovascular, infarto ou acidente vascular encefálico (RR 0.80, 95% CI 0.67-0.95, $p=0.01$) e 39% em hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0.61, 95% CI 0.47-0.80, $p<0.001$). O risco relativo do composto de doença renal em estágio final, duplicação dos níveis de creatinina sérica ou morte renal, foram menores em 34% no grupo da canagliflozina (RR 0.66, 95% CI 0.53-0.81, $p<0.001$). As taxas de eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos.

Com base neste estudo, estima-se que a cada 1000 pacientes tratados por 2,5 anos, o desfecho composto primário de evolução para DREF, duplicação da creatinina ou morte renal ou cardiovascular ocorre em 47 pacientes a menos no grupo canagliflozina em relação ao grupo placebo. Este estudo demonstrou, pela primeira vez, que o uso de iSGLT2 (canagliflozina) teve efeito de proteção renal, com retardo na progressão da DRD.¹¹

Em 2020, o estudo DAPA-CKD (Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)¹², avaliou, pela primeira vez, o uso de dapagliflozina em pacientes com DRC independente da presença de DM. Foi um ECR, duplo-cego e multicêntrico que incluiu 4304 pacientes com > 18 anos, com (67,5%) e sem (35,2%) diagnóstico de diabetes tipo 2, com TFGe entre 25-75ml/min/1,73m² e albuminúria (mg/g creatinina) de 200 a 5000 e que estivessem em uso de bloqueadores do SRAA em dose otimizada por pelo menos 4 semanas. Os participantes foram randomizados a receber dapagliflozina 10mg uma vez ao dia ou placebo. A randomização era estratificada tendo ou não diagnóstico de diabetes tipo 2 ou albuminúria (menor ou igual ≤ 1000 ou >1000 mg/g).

Os critérios de exclusão eram diabetes mellitus tipo 1, doença renal policística, nefrite lúpica, vasculites associadas ao anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e pacientes que tivessem recebido imunoterapia nos últimos 6 meses antes da randomização. O desfecho primário foi um desfecho composto renal: declínio de 50% da TFGe (conforme nova dosagem de creatinina no 28º dia de acompanhamento), instalação de doença renal em estágio final (manutenção em diálise por 28 dias ou mais, transplante renal ou TFGe <15ml/min/1,73m²), ou morte por causa renal ou cardiovascular.

Os resultados evidenciaram uma redução do risco relativo de 39% para o desfecho composto renal no grupo dapagliflozina (RR 0.61, 95% CI 0.51-0.72, p<0.001). Em relação aos desfechos secundários, houve diferença significativa no desfecho composto de declínio de 50% da TFGe, instalação de doença renal em estágio final ou morte por causa renal de 44% (RR 0.56, 95% CI 0.45-0.68, p<0.001). Além disso, os participantes que receberam dapagliflozina também tiveram menos morte de causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,71, 95% CI 0.55-0.92, p=0.009) e maior sobrevida (RR 0,69, 95% CI 0.53-0.88, p=0.004). A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Não houve relato de cetoacidose diabética no grupo da dapagliflozina e houveram dois casos de cetoacidose diabética e um caso de gangrena de Fournier no grupo placebo. Efeitos adversos renais graves foram raros e sem diferença entre os grupos.

Recentemente, em novembro de 2022, foi publicado o estudo EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease)¹³, mais um estudo que demonstrou os benefícios dos iSGLT2 para pacientes com DRC independente da presença de DM2. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado desenhado para avaliar o efeito de empagliflozina na progressão da doença renal crônica e doença cardiovascular e avaliar o perfil de segurança da droga em pacientes

com DRC. Foi conduzido em 241 centros em oito países e incluiu 6609 pacientes adultos com TFGe 20-45ml/min/1,73m², independente da albuminúria e pacientes com TFGe 45-90ml/min/1,73m² com >200mg/g de albuminúria. Para inclusão os pacientes deveriam estar em uso de um inibidor do SRAA em dose máxima tolerada e foram randomizados para uso de empagliflozina 10mg/dia ou placebo. Foram excluídos pacientes com doença renal policística e pacientes submetidos a transplante renal.

O desfecho primário foi a ocorrência de progressão de DRC ou morte por causas cardiovasculares. A progressão de DRC foi definida como evolução para doença renal em estágio final (DREF, início e manutenção de diálise ou receber transplante de rim), queda sustentada de TFGe para menos que 10ml/min/1,73², queda sustentada da TFGe em relação ao basal em pelo menos 40% ou morte por causas renais. Os desfechos secundários foram um composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares, hospitalização por quaisquer causas (incluindo a primeira e internações subsequentes) e morte por quaisquer causas. Outros desfechos secundários foram progressão da doença renal, morte cardiovascular e composto de DREF e morte de causa cardiovascular.

Os resultados demonstraram 28% de redução no risco de progressão da DRC ou morte cardiovascular (RR 0.72, 95% CI 0.64-0.82, p<0.001) e redução de 14% no risco de hospitalização por quaisquer causas (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.95, p=0.003). O desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares e o desfecho de morte por quaisquer causas não tiveram diferença significativa entre os grupos (p=0.15 e p=0.21, respectivamente). A frequência de eventos adversos foi similar entre os grupos. Houve 6 casos de cetoacidose e 28 casos de amputação de membro inferior no grupo da empagliflozina versus 1 e 19 casos no grupo placebo, respectivamente (p=ns).

Na mesma época da publicação do EMPA-KIDNEY, novembro de 2022, foi publicado no Lancet uma meta-análise robusta sobre o efeito dos iSGLT-2 em desfechos renais.¹⁴ Foram incluídos 13 ECR, incluindo o EMPA-KIDNEY, totalizando 90 409 participantes. Os resultados foram semelhantes entre os pacientes com DM (82,7%) e sem DM (17,3%). Em comparação com placebo, houve redução de 37% do risco de progressão de DRC (RR 0.63, 95% CI 0.58–0.69), redução do risco de Injúria Renal Aguda (IRA) em 23% (RR 0.77, 95% CI 0.70–0.84) e risco de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 23% (RR 0.77, 95% CI 0.74–0.81). Esses resultados reiteram a importância dos iSGLT2 como medicamentos nefroprotetores em pacientes com dano renal, reduzindo risco de progressão de DRC.

6.1.3 Antagonistas dos receptores mineralocorticóides não-esteroidais

Uma nova classe de medicamentos com efeito nefroprotetor para pacientes com doença renal do diabetes (DRD) são os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides não-esteroidais. No momento, apenas a finerenona foi estudada para este fim. Os trials de fase III, FIDELIO-DKD (Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes)¹⁵ e FIGARO-DKD (Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes)¹⁶, mostraram que o uso dessa medicação reduz o risco de eventos cardiovasculares e renais em comparação com placebo em pacientes diabéticos tipo 2 com doença renal crônica estabelecida. Esses estudos analisaram a eficácia e segurança da finerenona em desfechos CV e renais em pacientes com moderada a grave DRC em DM tipo 2.

Existem evidências que a hiperativação do receptor de mineralocorticóide leva à inflamação e fibrose do coração, rins e vasos. Quando essa ativação ocorre em excesso pode estimular a progressão de DCV e renal. A finerenona, apresenta um efeito modelador

no receptor mineralocorticóide e, em estudos pré-clínicos, demonstrou efeitos antiinflamatórios e antifibróticos.¹⁵⁻¹⁷

O estudo FIDELITY combinou e analisou os achados dos dois estudos citados, de fase III, randomizados, duplo cegos, placebo controlados e multicêntricos¹⁷. Os principais desfechos analisados foram composto de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca, juntamente com um composto de falência renal, redução maior ou igual a 57% na TFGe ao longo de 4 semanas ou morte renal.

Os dados foram coletados entre fevereiro de 2015 e outubro de 2018, totalizando mais de 33 mil pacientes, sendo que destes, 13026 foram incluídos nas análises. A média de TFGe foi de 57,6ml/min/1,73m² e a albuminúria média foi 515mg/g. O desfecho cardiovascular composto (morte cardiovascular, IAM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por causa cardiovascular) ocorreu em 12,7% dos pacientes usando finerenona e em 14,4% dos pacientes usando placebo (p=0.0030).

A incidência de desfecho renal composto (falência renal, diminuição sustentada maior ou igual a 57% na TFGe durante pelo menos 4 semanas ou morte renal) foi significativamente menor em paciente usando finerenona versus placebo (5,5% versus 7,1%, RR=0.77; 95% CI 0.67–0.88; p=0.0002). O desfecho renal composto de falência renal, queda sustentada de TFG maior ou igual a 40% ou morte renal ocorreu em 13,1% dos pacientes do grupo finerenona e em 15,3% do grupo placebo (RR 0.85; 95% CI, 0.77–0.93, p=0.0004). A média da redução da albuminúria em 4 meses foi de 32% no grupo em uso de finerenona. Pacientes do grupo da finerenona tiveram maior aumento do potássio sérico, mas os níveis se mantiveram estáveis durante o estudo, sem nenhum óbito decorrente disto e um número mínimo de paciente teve que descontinuar o uso da medicação.

O uso de finerenona está indicado para redução de risco de progressão da DRC, morte cardiovascular, IAM não fatal e internação por causa cardiovascular em adultos com DRC e DM2.

7 PROTOCOLO

7.1 Fluxograma

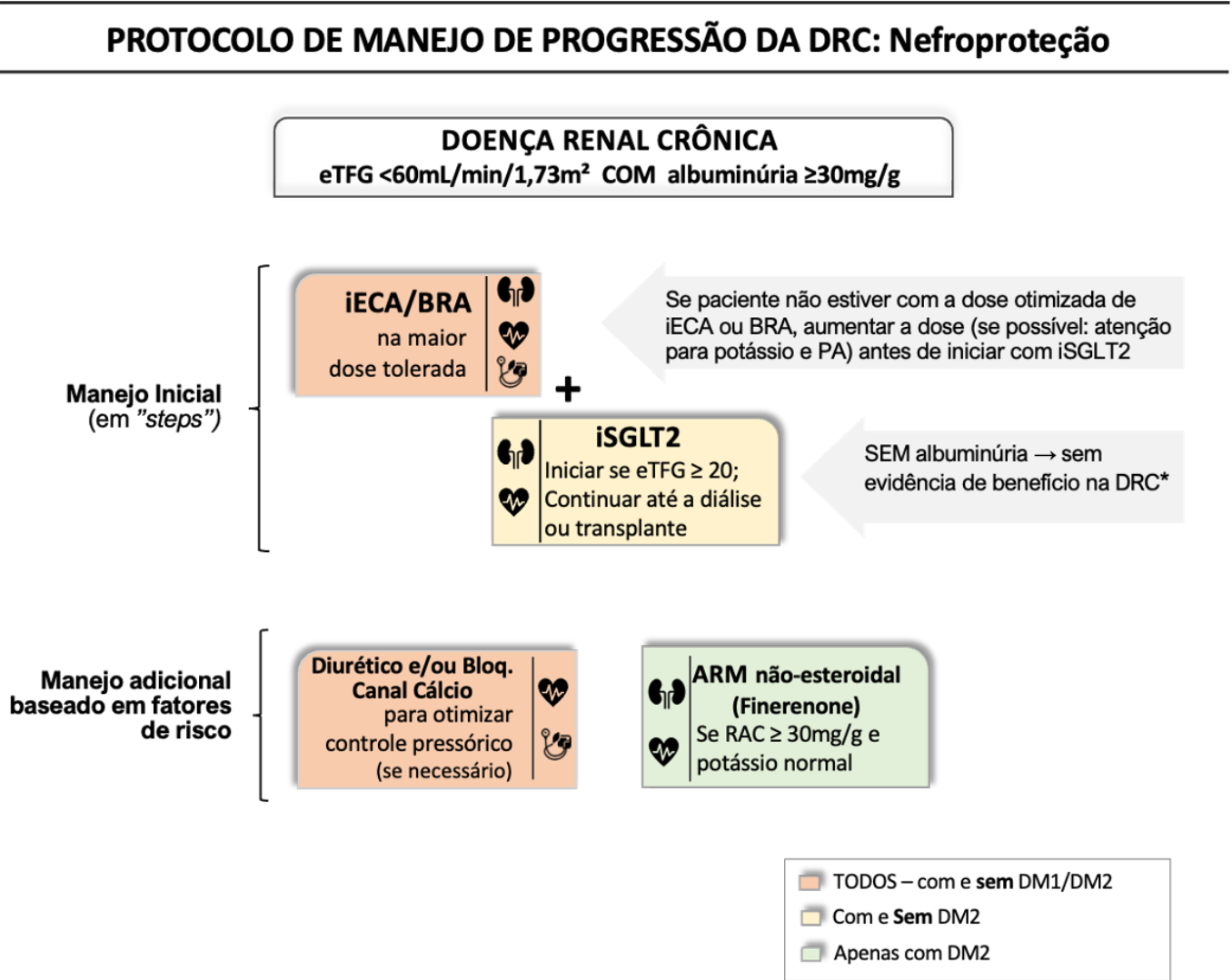


FIGURA 1. Fluxograma de manejo de progressão da DRC.

iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; TFG: taxa de filtração glomerular; MRA: antagonista do receptor mineralocorticóide não esteroidal.

* O estudo CREDENCE e o DAPA-CKD incluíram apenas pacientes com albuminúria >200mg/g. O estudo EMPA-KIDNEY foi o único a incluir 36% de pacientes com albuminúria <200mg/g e eTFG <45mL/min/1,73m². Estudos adicionais nesta população são necessários para definir o benefício dos iSGLT2 em pacientes com DRC não-albuminúrica.

7.2 Check List de Manejo de Progressão da Doença Renal Crônica



CHECK LIST

Manejo de Progressão da Doença Renal Crônica

	SIM	NÃO	NÃO ABORDADO
Medidas não-farmacológicas			
Atividade física (mínimo 150min/sem)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cessação do tabagismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controle do peso (abordagem sobre obesidade/dieta)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Medidas farmacológicas			
Controle da HAS → PA no ALVO (PA < 130/80mmHg)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescriç�o de iECA ou BRA (na <u>maior dose tolerada</u>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prescriç�o de iSGLT2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Controle dislipidemia/ glicemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7.3 Aspectos práticos do uso dos iSGLT2^{12,13,18,19}

7.3.1) Dose recomendada

- Dapaglifozina: 10 mg/dia
- Empaglifozina 10mg/dia (com a possibilidade de aumentar para 25 mg/dia se necessário melhor controle glicêmico)

7.3.2) Contra-indicações

- Pacientes com DM1
- Rins Policísticos
- Nefrite lúpica em uso de imunossupressão
- Transplantados renais
- Uso prévio (nos últimos 6 meses) de imunossupressão para tratamento de doença renal primária ou secundária
- Vasculites associada ao ANCA

7.3.3) Precauções e Orientações de uso

- Risco de infecção fúngica genital → orientação de higiene adequada após urinar e explicar sobre sintomas de candidíase genital.
- “*Sick day*” → orientação sobre suspensão da medicação no dia que o paciente estiver com algum sintoma clínico sugestivo de infecção ou desidratação (febre, diarreia e vômitos, sintomas gripais moderados). Retornar com a medicação assim que melhora do sintomas.
- Cetoacidose euglicêmica em pacientes com DM2 → caracterizada por acidose metabólica, com ânion gap aumentado, em paciente euglicêmico, sem cetonúria, em paciente diabético em uso de algum iSGLT2. Os iSGLT2 possuem efeito de redução dos níveis séricos da glicose com redução dos níveis circulantes de insulina. Com isso ocorre um aumento das taxas de lipólise e cetogênese hepática e, conseqüentemente, elevação dos níveis circulantes de corpos cetônicos. Ainda existem efeitos adicionais que poderiam contribuir para os níveis mais altos de corpos cetônicos, como uma possível reabsorção de acetoacetato pelos túbulos renais (efeito secundário à diferença de potencial elétrico causada pela maior concentração de sódio – carga positiva – no fluido tubular renal).
- Avaliação do estado volêmico → importante avaliar o estado volêmico, especialmente em paciente em uso de diuréticos e idosos frágeis. Se necessário, reduzir a dose de diuréticos para permitir o uso dos iSGLT2.
- Suspensão da medicação → não existe recomendação formal para a suspensão dos iSGLT2, entretanto um declínio na eTFG >30% do seu basal deve ser motivo de reavaliação das medicações associadas e condições clínicas para ajuste e, se necessário, suspensão temporária ou definitiva do iSGLT2.

8 CONCLUSÃO

Este protocolo teve como foco a abordagem de medidas farmacológicas associadas à redução da progressão da DRC. Entretanto, vale ressaltar a importância das medidas não farmacológicas associadas à mudança de estilo de vida como dieta saudável, atividade física regular, exercícios, controle adequado do peso e cessação do tabagismo. Além disso, o controle pressórico e da dislipidemia também são fundamentais para o manejo da DRC.¹

Estudos consolidados mostram a importância do uso de inibidores do SRAA na dose máxima tolerada para controle pressórico e de proteinúria, com resultados significativos no controle da progressão de DRC.

Estudos mais recentes têm nos apresentado novas classes de drogas com efeito nefroprotetor. Os iSGLT2, antes utilizados apenas para pacientes diabéticos, mostraram benefício importante no controle de progressão de DRC tanto em pacientes com DM2 como em pacientes não diabéticos.

Mais recentemente, mas ainda não aprovado no Brasil, estudos de fase III mostraram que o finerenone, um antagonista dos receptores mineralocorticoides não-esteroidais também possuem benefício no manejo de DRC em pacientes com DM2, através de mecanismos antifibróticos e antiinflamatórios ainda pouco compreendidos. Esta classe já aparece com recomendação de uso para manejo do paciente com doença renal do diabetes, no consenso atualizado conjuntamente da ADA (American Diabetes Association) e KDIGO 2022.¹⁹ Como existe previsão de liberação do finerenone para o primeiro semestre de 2023, já incluímos esta medicação em nosso protocolo.

7 REFERÊNCIAS

1. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. (2013).
2. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int. Suppl.* **12**, 7–11 (2022).
3. Veronese, F. V., Manfro, R. C., Thomé, F. S. & Barros, E. *Nefrologia na Prática Clínica*. (Livraria Balieiro, 2019).
4. de Sá, J. R. *et al.* The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. *Diabetol. Metab. Syndr.* **14**, 81 (2022).
5. Giovanna, L., Francesca, V. & Roberto, P. RAAS Inhibition and Renal Protection. *Curr. Pharm. Des.* **18**, 971–980 (2012).
6. Eijkelkamp, W. B. A. *et al.* Albuminuria Is a Target for Renoprotective Therapy Independent from Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy: *Post Hoc* Analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1540–1546 (2007).
7. Rodby, R. A. *et al.* The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.* **15**, 487–497 (2000).
8. Hollenberg, Norman Ka *et al.* Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Hypertension* (2007)
doi:10.1097/HJH.0b013e328277596e.
9. Burgess, E. *et al.* Supramaximal Dose of Candesartan in Proteinuric Renal Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 893–900 (2009).
10. Hou, F. F. *et al.* Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: A

- Randomized Controlled Study of Benazepril and Losartan in Chronic Renal Insufficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 1889–1898 (2007).
11. Perkovic, V. *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **380**, 2295–2306 (2019).
 12. Heerspink, H. J. L. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1436–1446 (2020).
 13. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2204233 (2022)
doi:10.1056/NEJMoa2204233.
 14. Baigent, C. *et al.* Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet* **400**, 1788–1801 (2022).
 15. Bakris, G. L. *et al.* Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2219–2229 (2020).
 16. Pitt, B. *et al.* Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **385**, 2252–2263 (2021).
 17. Agarwal, R. *et al.* Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur. Heart J.* **43**, 474–484 (2022).
 18. Kidney Health Australia. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. (2020).
 19. Boer, I. H. de *et al.* Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* **1** (2022)
doi:https://doi.org/10.2337/dci22-0027.