

Edição III

Clínica Médica & Cirurgia

Capítulo 25

DIABETES MELLITUS E DOENÇA RENAL DIABÉTICA: NOVAS PERSPECTIVAS PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

PEDRO HENRIQUE MORETTI PEPATO¹
JÚLIA FERREIRA ROCHA¹
ANDRE KIYOSHI MIYAHARA¹
BRUNO PELLOZO CERQUEIRA¹

¹Discente – Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Doença Renal Diabética, Doença Renal Crônica.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) consolidou-se como uma das principais pautas de saúde pública global, com grande impacto na sociedade e serviços públicos de saúde (GENITSARIDI *et al.*, 2026). Impulsionado pelo envelhecimento populacional, pela urbanização acelerada e por mudanças profundas no estilo de vida, marcadas pelo sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares inadequados, o crescimento da prevalência global do DM tem recebido projeções maiores das agências internacionais de saúde para as próximas décadas (GENITSARIDI *et al.*, 2026). Levantamentos epidemiológicos estimam uma prevalência acima de 10% na população adulta mundialmente, um cenário que impõe uma sobrecarga socioeconômica e assistencial sem precedentes aos sistemas de saúde, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (GENITSARIDI *et al.*, 2026).

Mais do que uma desordem puramente metabólica caracterizada pela hiperglicemia crônica associada à deficiência ou resistência à ação da insulina, o diabetes atua como um gatilho para uma cascata de complicações vasculares sistêmicas. Entre as manifestações microvasculares, a lesão renal destaca-se como uma das mais graves e debilitantes (THOMAS *et al.*, 2015). Historicamente descrita sob o termo "Nefropatia Diabética", a compreensão da injúria renal associada ao diabetes expandiu-se significativamente. Hoje, a designação mais abrangente e clinicamente aceita é Doença Renal Diabética (DRD). Essa mudança conceitual não é meramente semântica; ela reflete o reconhecimento de que o acometimento renal no paciente com diabetes vai além da clássica lesão glomerular progressiva acompanhada de proteinúria massiva, englobando também alterações túbulo-intersticiais complexas e fenótipos clínicos heterogêneos, variando tanto à progressão

da perda de função renal quanto à albuminúria significativa (KDIGO DIABETES WORK GROUP, 2022; PORRINI *et al.*, 2015).

Do ponto de vista epidemiológico, a DRD representa a principal causa de Doença Renal Crônica (DRC) e a causa primária de ingresso em programas de Terapia Renal Substitutiva (TRS) mundialmente, com tendência crescente de prevalência no território brasileiro nos últimos anos (NERBASS *et al.*, 2026). Estima-se que aproximadamente 40% dos indivíduos diagnosticados com DM tipo 1 ou tipo 2 evoluirão com algum grau de disfunção renal ao longo do curso da doença (KDIGO DIABETES WORK GROUP, 2022). A coexistência da DRD eleva de forma exponencial o risco cardiovascular desses pacientes. A taxa de mortalidade por eventos ateroscleróticos ou insuficiência cardíaca crônica é substancialmente maior nesse grupo do que naqueles indivíduos com diabetes que mantêm a função renal preservada. De fato, a grande maioria dos pacientes com DRD falece devido a morbidade cardiovascular antes mesmo de atingir os estágios terminais da falência renal (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2025; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES, 2026; KDIGO CKD WORK GROUP, 2024).

O impacto da DRD estende-se também à qualidade de vida do indivíduo e à sustentabilidade financeira dos sistemas de saúde (GENITSARIDI *et al.*, 2026). O manejo do paciente com diabetes e DRC avançada envolve polifarmácia complexa, internações frequentes por descompensações hemodinâmicas e o custo associado às terapias dialíticas. Diante desse panorama desafiador, a abordagem clínica da DRD exigiu uma ruptura com os modelos terapêuticos tradicionais do passado, que se limitavam ao controle glicêmico estrito e ao bloqueio

convencional do sistema renina-angiotensina-aldosterona (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024).

Este capítulo tem como objetivo central apresentar e discutir as novas perspectivas que estão redefinindo o diagnóstico e o tratamento da DRD. Nos tópicos seguintes, serão abordados os novos mecanismos fisiopatológicos que transcendem a hemodinâmica glomerular clássica, a emergência de biomarcadores moleculares capazes de identificar a lesão renal em fases pré-clínicas e, fundamentalmente, as novas classes farmacológicas que demonstraram, por meio de robustos ensaios clínicos, a capacidade de alterar a história natural da doença, oferecendo uma nefroproteção real e redução dos desfechos cardiovasculares e evolução para terapia renal substitutiva.

Fisiopatologia: além da hiperfiltração glomerular

Compreender a fisiopatologia da DRD requer uma imersão que vai muito além da simples observação dos níveis elevados de glicose no sangue (THOMAS *et al.*, 2015). Durante décadas, a visão médica tradicional focou quase exclusivamente nos fatores hemodinâmicos, isto é, nas alterações de pressão e fluxo sanguíneo que ocorrem dentro dos rins. No entanto, a ciência contemporânea estabeleceu que a doença é o resultado de uma interação complexa, crônica e multifatorial entre distúrbios metabólicos, estresse mecânico, inflamação celular de baixo grau e vias de sinalização fibróticas que, de maneira sinérgica, destroem progressivamente a arquitetura funcional do néfron (ALICIC *et al.*, 2017; VALLON & KOMERS, 2011).

O ponto de partida de toda a injúria tecidual reside no estresse metabólico celular desencadeado pela hiperglicemia crônica. Ao contrário de outros tecidos corporais, as células renais

não dependem da insulina para internalizar a glicose, o que significa que elas ficam expostas diretamente às oscilações glicêmicas do plasma. Quando saturadas pelo excesso de glicose, as vias metabólicas fisiológicas tornam-se insuficientes, forçando a ativação de rotas alternativas prejudiciais, como a via dos polióis. Nessa rota, a enzima aldose redutase converte o excesso de glicose em sorbitol, um processo que consome intensamente o NADPH celular, um cofator essencial para a regeneração dos antioxidantes naturais do organismo. A consequência direta desse desvio metabólico é a geração de espécies reativas de oxigênio, consolidando um estado de estresse oxidativo severo que danifica lipídios, proteínas e o DNA das células renais (ALICIC *et al.*, 2017; VALLON & KOMERS, 2011).

Simultaneamente, a alta concentração de glicose favorece a ligação irreversível desse açúcar a proteínas e aminoácidos estruturais presentes no rim, dando origem aos chamados produtos de glicação avançada. Essas moléculas modificadas ligam-se a receptores específicos na superfície celular e alteram permanentemente as propriedades físicas da membrana basal glomerular, tornando-a mais rígida e permeável, além de dispararem cascatas intracelulares que ativam genes ligados à síntese de fatores inflamatórios (ALICIC *et al.*, 2017; BROWNLEE, 2005).

Além do dano metabólico direto, ocorrem as profundas alterações na dinâmica circulatória que caracterizam o modelo hemodinâmico clássico da doença. Nas fases iniciais do diabetes, o aumento da carga de glicose filtrada pelo glomérulo faz com que os túbulos renais reabsorvam uma quantidade muito maior de sódio e glicose de forma acoplada, utilizando os cotransportadores SGLT2 localizados no túbulo proximal. Esse aumento da reabsorção precoce faz com que uma quantidade significativamente

menor de sódio chegue até a mácula densa, a estrutura sensora que monitora o fluxo urinário no final do néfron. Interpretando erroneamente a escassez de sódio como um sinal de baixa perfusão renal, a mácula densa desativa o feedback tubuloglomerular normal, o que provoca uma intensa vasodilatação da arteríola aferente (HEERSPINK *et al.*, 2020a; VALLON & KOMERS, 2011). Como o meio diabético também estimula a produção local de Angiotensina II, ocorre uma vasoconstrição simultânea da arteríola eferente. Esse desequilíbrio dinâmico, caracterizado por uma porta de entrada amplamente aberta e uma porta de saída estreitada, eleva drasticamente a pressão hidrostática no interior dos capilares glomerulares, gerando o fenômeno da hiperfiltração glomerular. Embora esse mecanismo sustente uma taxa de filtração falsamente elevada ou normal nas fases iniciais dessa patologia, a longo prazo essa força mecânica contínua prejudica as barreiras capilares e induz a cicatrização do glomérulo (ALICIC *et al.*, 2017; THOMAS *et al.*, 2015; VALLON & KOMERS, 2011).

O ponto chave no entendimento moderno da doença foi a descoberta de que a progressão da lesão renal é mediada por processos inflamatórios e fibróticos crônicos que perpetuam o dano mesmo quando os níveis glicêmicos e pressóricos são controlados. O estresse mecânico gerado pela hiperfiltração e a toxicidade molecular provocada pelos produtos de glicação avançada e pelo estresse oxidativo atuam como sinais de perigo tecidual que ativam o sistema imune inato. Células endoteliais, mesangiais e epiteliais tubulares passam a secretar ativamente citocinas inflamatórias, como o TNF-alfa e as interleucinas, além de quimiocinas que recrutam macrófagos e linfócitos circulantes para o parênquima renal. Esse infiltrado infla-

matório estabelece um microambiente de destruição tecidual subclínica crônica (ALICIC *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2022).

O principal elo entre essa inflamação sustentada e a perda definitiva da função renal é a ativação exacerbada da via TGF-Beta. Este fator estimula a transdiferenciação de células residentes em miofibroblastos ativos, que passam a produzir e depositar colágeno e matriz extracelular de forma descontrolada no espaço intersticial. Esse tecido cicatricial substitui gradualmente os néfrons funcionais, resultando em fibrose intersticial e atrofia tubular, alterações histológicas que se correlacionam de forma direta com o declínio irreversível da função filtrante do órgão.

Na falência da barreira de filtração glomerular, a questão central é o acometimento do podócito, célula terminal altamente especializada que entremeia os capilares glomerulares por meio de prolongamentos celulares chamados pedicelos. Os podócitos possuem uma capacidade de regeneração praticamente nula e, sob o impacto do estresse mecânico da hiperfiltração e da glicotoxicidade, sofrem modificações estruturais profundas. Inicialmente, ocorre o apagamento e a fusão dos pedicelos, o que desorganiza a fenda de filtração e compromete a retenção de proteínas. À medida que a injúria celular avança, os podócitos perdem sua capacidade de adesão à membrana basal e sofrem processos de apoptose ou destacamento celular, sendo eliminados na urina. A perda progressiva dessas células deixa áreas da membrana basal glomerular desnudas, favorecendo o colapso estrutural do glomérulo e a formação de aderências com a cápsula de Bowman, um processo que consolida a glomeruloesclerose e se manifesta clinicamente através da transição da microalbuminúria para a proteinúria franca e a progressão da perda de função renal (THOMAS *et al.*, 2015; ZHONG *et al.*, 2024).

Novas perspectivas de diagnóstico e rastreamento

O modelo tradicional de rastreamento e diagnóstico da DRD fundamentou-se, por décadas, em dois pilares clínicos amplamente acessíveis: a estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (TFGe), calculada a partir dos níveis de creatinina sérica, e a avaliação da albuminúria, expressa pela relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina. Embora essa abordagem clássica tenha sido crucial para estabelecer as primeiras diretrizes de triagem, a prática clínica contemporânea e as evidências científicas acumuladas revelaram limitações severas nessa metodologia puramente funcional. O maior desafio reside no fato de que tanto a elevação da albuminúria quanto a queda na taxa de filtração baseada na creatinina podem ser manifestações tardias de um processo de injúria tecidual que já se desenvolve de forma silenciosa há anos ou mesmo décadas no parênquima renal (KDIGO DIABETES WORK GROUP, 2022; PORRINI *et al.*, 2015; WANI *et al.*, 2025).

A dependência exclusiva da albuminúria como o marcador inicial de lesão renal tem sido fortemente questionada devido à identificação crescente do fenótipo conhecido como Doença Renal Diabética não albuminúrica. Um contingente significativo de pacientes com diabetes apresenta um declínio progressivo e linear da função renal mantendo níveis normais de excreção urinária de albumina. Nesses indivíduos, as alterações patológicas predominam no compartimento túbulo-intersticial e nos vasos, poupando parcialmente a barreira de filtração glomerular clássica nas fases iniciais. Portanto, classificar a ausência de albuminúria como ausência de doença renal ativa induz a um falso senso de segurança, retardando a introdução de

terapias nefroprotetoras cruciais em um momento em que a perda de néfrons ainda poderia ser mitigada. Além disso, a própria creatinina sérica sofre interferências importantes de fatores extrarrenais, como a massa muscular, a dieta e a idade, além de manifestar uma limitação diagnóstica nas fases iniciais, uma vez que o rim ativa mecanismos de compensação e hiperfiltração que mascaram a perda real de tecido funcional até que mais de metade da capacidade renal já tenha sido comprometida (PORRINI *et al.*, 2015; WANI *et al.*, 2025).

Para preencher essas lacunas diagnósticas, a medicina de precisão direcionou seus esforços para a busca de biomarcadores moleculares capazes de sinalizar a injúria celular ativa muito antes da falência funcional do órgão. No âmbito da lesão tubular, duas moléculas ganham destaque na literatura científica recente: a molécula de lesão renal 1 (KIM-1) e a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL). O KIM-1 é uma proteína transmembrana cujos níveis de expressão no tecido renal normal são praticamente indetectáveis, mas que sofre uma regulação positiva drástica nas células do túbulo proximal após estímulos isquêmicos ou toxicidade induzida pela glicose. A detecção de fragmentos de KIM-1 na urina parece atuar como um sinalizador precoce do estresse tubular. De forma semelhante, a NGAL é rapidamente organizada, sintetizada e secretada pelo epitélio tubular em resposta ao dano celular, servindo como um indicador sensível de sofrimento metabólico renal de fase aguda e crônica, o que permite identificar o componente de injúria tubular que frequentemente precede o dano glomerular no paciente diabético (CONCEPCIÓN *et al.*, 2024; WANI *et al.*, 2025).

Outra fronteira diagnóstica promissora reside na avaliação das vias de sinalização inflamatória sistêmica que repercutem diretamente no rim. Os receptores circulantes do fator de necrose tumoral, especificamente o TNFR1 e o TNFR2, apontam como possíveis preditores de progressão renal na Doença Renal Diabética. Estudos clínicos de acompanhamento de longo prazo demonstraram que pacientes com diabetes que apresentam níveis plasmáticos elevados de TNFR1 e TNFR2 possuem um risco significativamente maior de sofrer um declínio acelerado da taxa de filtração glomerular e de evoluir para a necessidade de terapia substitutiva renal, independentemente dos níveis basais de albuminúria. Esses receptores funcionam como marcadores da atividade inflamatória crônica de baixo grau e da ativação imune que, conforme visto na fisiopatologia, são os principais motores da transição para a fibrose tecidual irreversível (ALICIC *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2022).

Por fim, os avanços mais recentes no mapeamento molecular da DRD envolvem a integração das chamadas tecnologias ômicas, com especial ênfase na proteômica e na metabolômica urinária. Ao analisar o conjunto completo de proteínas e metabólitos excretados na urina, essas ferramentas avançadas conseguem traçar uma assinatura molecular única do paciente. Painéis proteômicos específicos já demonstraram a capacidade de prever o desenvolvimento de microalbuminúria e a perda de função renal com anos de antecedência em relação aos testes convencionais. Essa mudança do paradigma diagnóstico, migrando de uma avaliação puramente retrospectiva de falência funcional para um modelo preditivo baseado em biologia molecular, pode abrir as portas para uma intervenção terapêutica transformadora, permitindo que

a equipe médica trate a injúria renal em seu estágio pré-clínico e altere permanentemente o prognóstico do paciente com diabetes (SARI-AK *et al.*, 2025).

Manejo e tratamento: o bloqueio neuro-humoral e nefroproteção

O manejo terapêutico da DRD passou por duas eras históricas. A primeira delas fundamentou-se no entendimento de que a progressão da lesão renal dependia quase exclusivamente do controle estrito da pressão arterial e da atenuação das forças hemodinâmicas intraglomerulares. Sob essa lógica, o bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) emergiu como o padrão-ouro de tratamento, respaldado por grandes ensaios clínicos que demonstraram que o uso de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou de Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) reduzia a proteinúria e retardava o declínio da função renal. No entanto, apesar de indispensável, o bloqueio neuro-hormonal clássico exibiu uma limitação terapêutica importante: mesmo sob doses máximas toleradas dessas medicações, os pacientes mantinham um risco residual considerável, continuando a evoluir de forma lenta e persistente para a falência renal terminal (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; PERKOVIC *et al.*, 2019; VALLON & KOMERS, 2011).

A descoberta dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) inovou novamente o manejo da DRD. Originalmente desenvolvidos como agentes hipoglicemiantes para o tratamento do diabetes tipo 2, atuando no túbulo proximal para bloquear a reabsorção de glicose e promover a sua eliminação através da urina, esses medicamentos revelaram efeitos protetores que transcendem o controle metabólico. Foi observado, inclusive, que o benefício renal oferecido por essa classe farmacológica

era independente da redução nos níveis de hemoglobina glicada, sugerindo a existência de mecanismos diretos de proteção tecidual (HEERSPINK *et al.*, 2020; THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2023).

O mecanismo da nefroproteção exercida pelos iSGLT2 reside no restabelecimento do feedback tubuloglomerular, revertendo o principal distúrbio hemodinâmico da DRD. Conforme discutido na fisiopatologia, o meio diabético induz uma reabsorção excessiva de sódio e glicose no início do néfron, privando a mácula densa de sódio e gerando uma vasodilatação reflexa da arteríola aferente que eleva a pressão dentro do glomérulo. Ao bloquear especificamente os transportadores SGLT2, essas drogas interrompem esse ciclo nocivo. O sódio que deixa de ser reabsorvido precocemente flui através do túbulo até alcançar novamente a mácula densa. Ao detectar as concentrações fisiológicas de sódio, esse sensor renal restaura os sinais químicos que promovem a vasoconstrição da arteríola aferente. Ao restringir o fluxo de sangue, a medicação alivia a hiperfiltração e reduz a pressão interna no glomérulo, protegendo as barreiras celulares contra o estresse mecânico crônico (HEERSPINK *et al.*, 2020; VALLON & KOMERS, 2011).

Além do resgate hemodinâmico, os iSGLT2 promovem uma melhora profunda na oxigenação tecidual do rim. Ao diminuir a carga de trabalho de reabsorção de solutos no túbulo proximal, há uma redução drástica na demanda de oxigênio e no consumo de energia pelas células epiteliais tubulares. Esse repouso metabólico atenua o estado de hipóxia celular crônica e minimiza o sofrimento tubular, que é um dos principais gatilhos para a transição inflamatória e fibrótica. Somam-se a isso efeitos sistêmicos valiosos, como a redução moderada da pressão arterial devido ao efeito diurético osmótico e a perda de peso, que juntos reduzem a sobrecarga

sobre o sistema cardiovascular (ALICIC *et al.*, 2017; HEERSPINK *et al.*, 2020; VALLON & KOMERS, 2011).

A validação científica dessa revolução ocorreu por meio de ensaios clínicos robustos desenhados especificamente para avaliar desfechos renais duros. O estudo *CREDENCE*, utilizando a canagliflozina, foi o primeiro a ser interrompido precocemente devido a uma eficácia relevante na redução do risco relativo de falência renal e morte cardiovascular em pacientes com diabetes e doença renal estabelecida. Posteriormente, os estudos *DAPA-CKD* (com a dapagliflozina) e *EMPA-KIDNEY* (com a empagliflozina) expandiram seu uso (HEERSPINK *et al.*, 2020; PERKOVIC *et al.*, 2019; THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2023). Eles demonstraram que os benefícios protetores não apenas eram significativos no paciente diabético, mas estendiam-se também a indivíduos com doença renal crônica de outras etiologias, mesmo naqueles sem diabetes e com níveis variados de albuminúria. Essas evidências consolidaram os iSGLT2 não mais como simples antidiabéticos, mas como verdadeiros modificadores do curso natural da doença renal, estabelecendo um novo pilar que, associado ao bloqueio clássico do SRAA, redefiniu o ponto de partida do tratamento contemporâneo (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; KDIGO DIABETES WORK GROUP, 2022).

Novas fronteiras farmacológicas

A consolidação do bloqueio do SRAA e dos inibidores de SGLT2 como a base do tratamento da DRD abriu caminho para uma compreensão ainda mais ambiciosa: a necessidade de neutralizar diretamente os processos de inflamação e fibrose tecidual que perpetuam a perda de néfrons. É nesse cenário de evolução científica que emergem os antagonistas não es-

teroides do receptor mineralocorticoide, representado principalmente pela finerenona. Diferentemente dos antagonistas esteroides clássicos, como a espironolactona, a finerenona possui uma estrutura química que se liga ao receptor mineralocorticoide de maneira seletiva e com uma distribuição equilibrada entre o tecido cardíaco e o renal, sendo importante monitorar efeitos colaterais como a hipercalcemia grave (BAKRIS *et al.*, 2020; PITT *et al.*, 2021).

O papel da finerenona reside no bloqueio da hiperativação do receptor mineralocorticoide, um fenômeno induzido de forma crônica pelo ambiente metabólico do diabetes. Quando esse receptor permanece ativado de maneira patológica, ele atua como um potente promotor de estresse oxidativo, recrutamento de células inflamatórias e proliferação de fibroblastos dentro do rim. Ao antagonizar essa via de forma precisa, a finerenona interrompe diretamente a cascata que leva à substituição do tecido renal funcional por cicatrizes fibróticas (ALICIC *et al.*, 2017).

A eficácia clínica dessa nova abordagem foi chancelada por um robusto programa de ensaios clínicos que incluiu os estudos *FIDELIO-DKD* e *FIGARO-DKD*. Juntos, esses trabalhos avaliaram pacientes com diabetes tipo 2 e DRC em diferentes estágios de gravidade. Os resultados demonstraram que a adição da finerenona ao tratamento padrão reduziu significativamente o risco de progressão para a falência renal terminal, diminuiu a taxa de declínio da filtração glomerular e atenuou de forma expressiva a albuminúria. Além dos benefícios estritamente renais, a droga revelou uma robusta proteção cardiovascular, promovendo uma redução marcante nas taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca e de eventos isquêmicos maiores (BAKRIS *et al.*, 2020; PITT *et al.*, 2021).

Paralelamente, outra classe farmacológica promissora para o avanço da nefroproteção na

DRD são os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Inicialmente consagrados pelo seu excelente perfil no controle glicêmico, na indução de perda de peso e na redução de eventos cardiovasculares macrovasculares, os análogos de GLP-1 demonstraram possuir propriedades renais diretas também (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES, 2026). Os receptores de GLP-1 estão expressos em diversas estruturas renais, incluindo as células endoteliais glomerulares, as células mesangiais e o epitélio tubular proximal. A ativação desses receptores desencadeia vias de sinalização intracelular que atenuam a produção de citocinas inflamatórias, bloqueiam a atividade de enzimas produtoras de radicais livres de oxigênio e inibem a expressão de fatores pró-fibróticos, como o TGF-beta (ALICIC *et al.*, 2017; PERKOVIC *et al.*, 2024).

O impacto clínico dos agonistas do GLP-1 na progressão da doença renal foi avaliado recentemente com a publicação do estudo *FLOW*. Este ensaio clínico foi desenhado especificamente para avaliar desfechos renais primários em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC utilizando a semaglutida injetável semanal. O estudo demonstrou uma redução importante no risco de desfechos renais compostos, que incluíam a perda persistente da taxa de filtração glomerular, a evolução para a necessidade de diálise ou transplante e a mortalidade por causas renais ou cardiovasculares (COOPER & VAN RAALTE, 2025; PERKOVIC *et al.*, 2024).

Diante de todos esses avanços, o algoritmo terapêutico farmacológico da DRD organiza-se, quando há os recursos disponíveis, em torno de quatro pilares sinérgicos fundamentais. O primeiro pilar baseia-se no bloqueio hemodinâmico e neuro-hormonal clássico com o uso de IECA ou BRA em doses máximas toleradas. O segundo pilar introduz os iSGLT2 de forma

precoce, garantindo o resgate do feedback tubuloglomerular e o alívio da hiperfiltração. O terceiro pilar acrescenta a finerenona para neutralizar os componentes inflamatórios e fibróticos mediados pelo receptor mineralocorticoide. O quarto pilar incorpora os agonistas do GLP-1 para otimizar o controle metabólico, conferir proteção macrovascular e potencializar o bloqueio inflamatório intrarrenal. A implementação oportuna e coordenada dessa estratégia multimodal é essencial na definição da história natural da evolução da nefrologia diabética, permitindo não apenas desacelerar, mas em muitos casos retardar substancialmente a trajetória do paciente à falência renal terminal (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2025; KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; KDIGO DIABETES WORK GROUP, 2022).

Desafios clínicos e comorbidades associadas

A transição para um modelo terapêutico de alta eficácia na DRD traz consigo a necessidade de gerenciar uma série de desafios práticos à beira do leito. O primeiro desafio reside no controle rigoroso da pressão arterial, uma vez que a hipertensão atua em sinergia com o diabetes para acelerar a destruição do parênquima renal. As diretrizes internacionais atuais preconizam metas de pressão arterial mais estritas, buscando idealmente abaixo de 120 de pressão sistólica, se tolerado pelo paciente com DRC estabelecida (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024). Alcançar essas metas exige precisão na escolha dos anti-hipertensivos, priorizando medicamentos que, além de reduzirem a pressão sistêmica, ofereçam benefícios intrínsecos de proteção renal, como os já consolidados inibidores do SRAA.

À medida que a função renal declina, surgem complicações sistêmicas decorrentes da perda de capacidade endócrina e metabólica do rim, exigindo intervenção concomitante. A anemia da doença renal crônica, causada principalmente pela redução da produção de eritropoietina pelas células renais, manifesta-se de forma mais precoce e severa no paciente diabético do que em outras etiologias de lesão renal. O manejo dessa condição requer o monitoramento constante dos estoques de ferro e, quando necessário, a introdução de agentes estimuladores da eritropoiese, sempre ponderando os alvos de hemoglobina para evitar riscos cardiovasculares (TONELLI *et al.*, 2026). Paralelamente, o distúrbio mineral e ósseo da DRC demanda atenção estrita, necessitando do controle dos níveis de fósforo, cálcio e paratormônio por meio do ajuste de dieta e do uso de quelantes de fósforo na dieta e ativadores do receptor de vitamina D, a fim de prevenir a calcificação vascular acelerada, que é uma das maiores causas de mortalidade nesse grupo (KETTELER *et al.*, 2025).

Outro pilar crítico no manejo clínico é a garantia da segurança farmacológica através do ajuste rigoroso de doses de acordo com a Taxa de Filtração Glomerular estimada (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024). Muitos medicamentos amplamente utilizados no tratamento do diabetes sofrem eliminação renal e podem se acumular de forma perigosa à medida que a filtração cai, como a metformina. Além disso, outras terapias tradicionais, como algumas sulfonilureias, aumentam drasticamente o risco de hipoglicemia prolongada e severa em pacientes com insuficiência renal avançada. Portanto, o clínico deve realizar uma revisão contínua da prescrição, adaptando as terapias hipoglicemiantes, reavaliando os limites de segurança de cada classe e priorizando drogas que mante-

nam um perfil de segurança favorável e nefroproteção mesmo nos estágios mais avançados da disfunção renal (SÁ *et al.*, 2025).

Considerações finais e perspectivas para o futuro

A abordagem da DRD passou por mudanças profundas e sem precedentes. O conceito antigo, focado estritamente no controle glicêmico retrospectivo e no bloqueio isolado da pressão arterial, deu lugar a uma estratégia multimodal e sinérgica. Ao combinar o bloqueio clássico do sistema renina-angiotensina com os inibidores de SGLT2, os antagonistas não esteroides do receptor mineralocorticoide e os agonistas do receptor de GLP-1, a prática clínica atual dispõe de ferramentas capazes de intervir ativamente nas vias hemodinâmicas, metabólicas, inflamatórias e fibróticas da doença, retardando significativamente a progressão para a falência renal (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2025; KDIGO CKD WORK GROUP, 2024).

Apesar do entusiasmo com o arsenal terapêutico contemporâneo, a transposição desses

avanços científicos para a realidade populacional ainda enfrenta gargalos complexos. O principal desafio reside na equidade do acesso a essas novas classes de medicamentos, cujos custos elevados limitam a implementação em larga escala nos sistemas de saúde pública e em países em desenvolvimento. Além disso, há uma necessidade urgente de conscientização e capacitação das equipes de atenção primária para a realização de uma triagem precoce e assertiva, incorporando os outros biomarcadores moleculares que precedem a perda funcional do órgão, garantindo que as terapias modificadoras da doença sejam iniciadas no momento oportuno, quando a reserva de néfrons ainda está preservada. O futuro do manejo da DRD aponta para horizontes ainda mais efetivos, impulsionados pela medicina genômica e molecular (GENI-TSARIDI *et al.*, 2026; SARI-AK *et al.*, 2025).

Dessa forma, a medicina caminha para um cenário em que a falência renal terminal decorrente do diabetes deixará de ser um destino comum para consolidar-se como uma complicação controlável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALICIC, R.Z.; *et al.* Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, v. 12, n. 12, p. 2032–2045, 7 dez. 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care*, v. 48, n. 1 Suppl 1, p. S239–S251, 1 jan. 2025.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of care in diabetes-2026. *Diabetes Care*, v. 49, n. Suppl 1, p. S216–S245, 1 jan. 2026.

BAKRIS, G.L. *et al.* Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 23, p. 2219–2229, 2 dez. 2020.

BROWNLEE, M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, v. 54, n. 6, p. 1615–1625, 1 jun. 2005.

CHEN, T.K. *et al.* Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and kidney outcomes: results from AASK and VA NEPHRON-D. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v. 33, n. 5, p. 996–1010, maio 2022.

CONCEPCIÓN, M. *et al.* Novel Biomarkers for the diagnosis of diabetic nephropathy. *Caspian Journal of Internal Medicine*, v. 15, n. 3, p. 382–391, 1 ago. 2024.

COOPER, M.E. & VAN RAALTE, D.H. GLP-1 agonists in the treatment of chronic kidney disease in type 2 diabetes and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 135, n. 21, p. e194749, 3 nov. 2025.

GENITSARIDI, I. *et al.* 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 149–156, fev. 2026.

HEERSPINK, H.J.L. *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 15, p. 1436–1446, 7 out. 2020.

KETTELER, M. *et al.* Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, v. 107, n. 3, p. 405–423, mar. 2025.

KDIGO - KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES - CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 Clinical Practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney Disease. *Kidney International*, v. 105, n. 4S, p. S117–S314, abr. 2024.

KDIGO - KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES - DIABETES WORK GROUP. KDIGO 2022 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 102, n. 5S, p. S1–S127, nov. 2022.

NERBASS, F.B. *et al.* Brazilian dialysis survey 2024. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 48, n. 1, p. 70–79, 16 fev. 2026.

PERKOVIC, V. *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 24, p. 2295–2306, 13 jun. 2019.

PERKOVIC, V. *et al.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 2, p. 109–121, 10 jul. 2024.

PITT, B. *et al.* Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 24, p. 2252–2263, 8 dez. 2021.

PORRINI, E. *et al.* Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 3, n. 5, p. 382–391, 1 maio 2015.

SARI-AK, D. *et al.* Exploring the proteomic signature of diabetic nephropathy: implications for early diagnosis and treatment. *Life*, v. 15, n. 8, p. 1312, ago. 2025.

SÁ, J.R. *et al.* Manejo da doença renal do diabetes. In: DIRETRIZ OFICIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2025. DOI: 10.29327/5660187.2025-2. ISBN: 978-65-5941-367-6. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-doenca-renal-do-diabetes/>. Acesso em: 1 jul. 2026

THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP *et al.* Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 388, n. 2, p. 117–127, 12 jan. 2023.

THOMAS, M.C. *et al.* Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 1, n. 1, p. 15018, 30 jul. 2015.

TONELLI, M. *et al.* KDIGO 2026 Clinical practice guideline for the management of anemia in chronic kidney disease (CKD). *Kidney International*, KDIGO 2026 Clinical Practice Guideline for the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease (CKD). v. 109, n. 1, Supplement, p. S1–S99, 1 jan. 2026.

VALLON, V. & KOMERS, R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Comprehensive Physiology*, v. 1, n. 3, p. 1175–1232, jul. 2011.

WANI, Z.A. *et al.* Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 226, p. 112292, 1 ago. 2025.

ZHONG, S. *et al.* Podocyte death in diabetic kidney disease: potential molecular mechanisms and therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 16, p. 9035, 20 ago. 2024.