

Doença Renal do Diabetes Mellitus

Epidemiologia e Relevância Clínica

Contexto Global do Diabetes Mellitus como Problema de Saúde Pública

O **diabetes mellitus (DM)** representa um problema de saúde pública de alcance mundial, notabilizado por sua elevada prevalência. Nas últimas décadas, tem-se observado um incremento progressivo na incidência desta condição, um fenômeno atribuído à interação complexa de múltiplos fatores. Elementos associados ao desenvolvimento socioeconômico, tais como a urbanização acelerada, alterações nos padrões alimentares e o aumento do sedentarismo, exercem contribuição significativa. Como consequência, verifica-se um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade, condições intrinsecamente ligadas ao desenvolvimento do DM. Adicionalmente, um componente genético relevante, frequentemente sob a forma de **herança poligênica**, predispõe determinados indivíduos ao diabetes. Este conjunto de fatores configura a atual epidemia global de diabetes.

Complicações Sistêmicas do Diabetes e o Papel da Nefrologia

O **DM** está associado ao desenvolvimento de diversas complicações sistêmicas. Embora o manejo inicial e o tratamento da doença sejam primariamente da esfera da endocrinologia, as complicações que afetam múltiplos órgãos demandam uma abordagem multidisciplinar. A **nefropatia diabética**, uma das principais causas de **doença renal crônica (DRC)** tanto no Brasil quanto globalmente, posiciona a nefrologia como especialidade fundamental no cuidado integral do paciente com diabetes. A análise da distribuição das etiologias da DRC em diferentes países demonstra consistentemente a alta prevalência do DM como causa primária, reforçando a importância da nefrologia neste contexto.

Prevalência da Doença Renal do Diabetes no Brasil

Dados epidemiológicos nacionais corroboram o cenário internacional. Informações da Sociedade Brasileira de Nefrologia, com dados até 2018, indicam que o **diabetes mellitus** persiste como uma das

causas mais frequentes de **doença renal crônica terminal** no país, disputando a liderança etiológica com a hipertensão arterial sistêmica. Esta realidade situa a nefrologia na linha de frente do manejo dos pacientes diabéticos com comprometimento renal.

Doença Renal Crônica: Definição e Estratificação

Critérios Diagnósticos da Doença Renal Crônica

Para a compreensão da **doença renal do diabetes (DRD)**, é primordial definir a **doença renal crônica (DRC)**. A DRC é caracterizada pela presença de alterações na **taxa de filtração glomerular (TFG)**, especificamente uma $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, ou pela presença de marcadores de dano renal, como a **albuminúria** (relação albumina/creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$), que persistem por um período mínimo de três meses. A constatação de qualquer uma dessas condições por um período igual ou superior a três meses estabelece o diagnóstico de DRC.

Estratificação de Risco na Doença Renal Crônica

A gravidade e o prognóstico da **DRC** são estratificados com base em dois parâmetros principais: o nível da **TFG** e o grau de **albuminúria**. Existe uma correlação direta entre a redução da TFG e o aumento da albuminúria com o risco de progressão da doença renal e de eventos cardiovasculares adversos. A classificação utiliza um sistema de cores (verde para baixo risco; amarelo, laranja e vermelho para riscos progressivamente maiores), indicando que pacientes com menor TFG e maior albuminúria apresentam um prognóstico mais reservado, tanto do ponto de vista renal quanto cardiovascular.

Risco Cardiovascular Associado à Doença Renal Crônica no Diabetes

Pacientes com **diabetes mellitus** estão particularmente expostos a um risco elevado de desenvolver **doença renal crônica**. A DRC, independentemente de sua etiologia, atua como um multiplicador de risco cardiovascular. Consequentemente, pacientes diabéticos com DRC enfrentam um risco substancialmente aumentado de eventos cerebrovasculares, cardiovasculares e de mortalidade geral. A compreensão da interação entre o rim e outros sistemas orgânicos é crucial, seja o rim como órgão-alvo de doenças sistêmicas (como o lúpus) ou como fonte de complicações sistêmicas secundárias à sua disfunção.

Fatores de Risco e História Natural da Doença Renal do Diabetes

Identificação de Fatores de Risco para Doença Renal do Diabetes

Na avaliação de um paciente com diabetes, é fundamental a identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento da **doença renal do diabetes (DRD)**. Estes fatores podem ser classificados em fatores de suscetibilidade, fatores de início da doença e fatores de progressão. Elementos como sexo masculino, idade mais avançada, etnia, história familiar de diabetes e de DRD, além de condições sistêmicas associadas (ex: hipertensão arterial, dislipidemia), aumentam a suscetibilidade individual. A identificação destes fatores orienta a necessidade de rastreamento e vigilância.

Fatores de Início e Progressão da Doença Renal do Diabetes

Após o diagnóstico de **DRD**, busca-se identificar fatores que podem ter iniciado o processo (como hiperglicemia crônica e hipertensão arterial) e aqueles que contribuem para a sua progressão (como controle glicêmico inadequado, pressão arterial elevada, tabagismo, obesidade). Alguns desses fatores são modificáveis através de intervenções terapêuticas e mudanças no estilo de vida, enquanto outros (como fatores genéticos e idade) não o são. A abordagem terapêutica visa controlar os fatores modificáveis para retardar a progressão da doença renal.

História Natural Clássica da Doença Renal do Diabetes

A compreensão da história natural da **DRD** é relevante por permitir estimar o tempo necessário desde o início do diabetes para o desenvolvimento de comprometimento renal significativo. No **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**, usualmente se espera um período de aproximadamente 5 anos antes do surgimento de lesão renal clinicamente detectável. No **diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, como o momento exato do início da doença é frequentemente desconhecido no momento do diagnóstico, o rastreamento para DRD deve ser iniciado imediatamente. A sequência clássica envolve uma fase inicial de **hiperfiltração glomerular**, seguida pelo desenvolvimento de **microalbuminúria** (albuminúria A2), progressão para **macroalbuminúria** (albuminúria A3, por vezes em níveis nefróticos) e, subsequentemente, um declínio progressivo da **taxa de filtração glomerular (TFG)**.

Apresentações Atípicas e Diagnóstico Diferencial

A história natural clássica da **DRD** não é universal. Uma proporção significativa de pacientes, estimada entre 30-40% dos casos, pode apresentar um **fenótipo não albuminúrico** da DRD, caracterizado pela redução da TFG sem albuminúria significativa. Esta apresentação sugere um padrão de lesão predominantemente túbulo-intersticial e vascular, em contraste com a glomerulopatia diabética clássica que cursa com aumento da permeabilidade da barreira de filtração glomerular e proteinúria. Se um paciente diabético apresenta uma evolução que diverge do padrão esperado (ex: início súbito da disfunção renal, ausência de outras complicações microvasculares como retinopatia, presença de hematuria glomerular significativa), deve-se suspeitar de outra nefropatia sobreposta ou de uma causa não relacionada ao diabetes. Nestes casos, a **biópsia renal** pode ser indicada para elucidação diagnóstica.

Diagnóstico e Rastreamento da Doença Renal do Diabetes

Recomendações para Rastreamento

O rastreamento da **DRD** é essencial para a detecção precoce e manejo adequado. Para pacientes com **DM1**, recomenda-se iniciar o rastreamento anual a partir do quinto ano após o diagnóstico, pois a lesão renal significativa é improvável antes desse período. Em contraste, para pacientes com **DM2**, o rastreamento deve começar no momento do diagnóstico, dado que a duração prévia da doença é incerta. O rastreamento básico inclui a medida da creatinina sérica para cálculo da **TFG estimada (TFGe)**, a avaliação da **albuminúria** (preferencialmente pela relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina) e o exame parcial de urina.

Correlação com Retinopatia Diabética e Outras Complicações Microvasculares

A presença de **retinopatia diabética** é um forte indicador da possibilidade de **DRD** concomitante. A microvasculatura retiniana e a glomerular compartilham semelhanças fisiopatológicas, e alterações em uma frequentemente se correlacionam com alterações na outra. Assim, um paciente com diabetes de longa data, retinopatia diabética estabelecida e alterações da função renal (redução da TFG ou albuminúria) tem alta probabilidade de apresentar DRD. O exame de fundo de olho fornece informações valiosas sobre o estado da microcirculação sistêmica.

Indicações para Biópsia Renal em Pacientes Diabéticos

A **biópsia renal** não é realizada rotineiramente em todos os pacientes com suspeita de **DRD**. Sua indicação é reservada para apresentações atípicas ou quando há dúvida diagnóstica significativa. Situações que levantam suspeita de outra etiologia e podem justificar uma biópsia incluem: início súbito ou declínio acelerado da função renal; ausência de **retinopatia diabética** (especialmente no DM1); presença de **hematúria glomerular** significativa ou cilindros hemáticos no sedimento urinário; sintomas ou sinais sistêmicos sugestivos de outra doença (ex: lúpus eritematoso sistêmico); ou desenvolvimento súbito de síndrome nefrótica ou síndrome nefrítica. Nesses cenários, a biópsia é o padrão-ouro para determinar a histologia renal e confirmar ou excluir a DRD como causa primária ou única da lesão.

Achados Histopatológicos na Doença Renal do Diabetes

Alterações Glomerulares Características

A análise histopatológica do tecido renal na **DRD** revela alterações características, embora nem todas sejam exclusivas desta condição. As lesões glomerulares são proeminentes e incluem espessamento da **membrana basal glomerular**, expansão da **matriz mesangial** e, em estágios mais avançados, formação de nódulos acelulares eosinofílicos no mesângio, conhecidos como **nódulos de Kimmelstiel-Wilson**. Embora altamente sugestivos, esses nódulos não são estritamente patognomônicos da DRD. Com a progressão da doença, observa-se **glomeruloesclerose**, que pode ser segmentar ou global.

Lesões Túbulo-Intersticiais e Vasculares

Além das alterações glomerulares, o compartimento túbulo-intersticial também é afetado na **DRD**. São comuns a presença de **fibrose intersticial** e **atrofia tubular**, cuja extensão geralmente se correlaciona com o grau de disfunção renal. Alterações vasculares, como **hialinose arteriolar** (particularmente da arteríola aferente e eferente), também são frequentemente observadas. O diagnóstico histológico final depende da combinação desses achados no contexto clínico e laboratorial do paciente.

Abordagem Terapêutica da Doença Renal do Diabetes

Objetivos Terapêuticos e Medidas Fundamentais

O tratamento da **DRD** visa retardar a progressão da doença renal, reduzir o risco cardiovascular e manejar as complicações associadas. A base da terapia consiste em medidas gerais de modificação do estilo de vida (dieta adequada, atividade física, cessação do tabagismo) e um rigoroso controle metabólico, primariamente o **controle glicêmico**. Estas medidas são fundamentais e devem ser implementadas em todos os pacientes.

Controle Glicêmico e Individualização de Metas

O bom **controle glicêmico** é crucial para prevenir o desenvolvimento e retardar a progressão da **DRD**. Estudos demonstram que o controle intensivo da glicemia reduz a incidência de **albuminúria** e a perda de função renal. A importância do controle metabólico é reforçada por estudos que mostraram reversão parcial de lesões histológicas renais após transplante de ilhotas pancreáticas. Contudo, as metas glicêmicas (geralmente avaliadas pela **hemoglobina glicada - HbA1c**) devem ser individualizadas. Pacientes mais jovens e com menor comorbidade podem se beneficiar de metas mais estritas, enquanto em pacientes idosos ou com doença renal avançada e múltiplas comorbidades, metas menos rigorosas podem ser mais apropriadas para evitar riscos como hipoglicemia.

Controle da Pressão Arterial e Bloqueio do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

O controle rigoroso da **pressão arterial (PA)** é outro pilar fundamental. As diretrizes atuais geralmente recomendam metas de PA < 130/80 mmHg, podendo ser mais baixas (< 120/80 mmHg) em alguns subgrupos, conforme tolerância e risco cardiovascular. Medicamentos que bloqueiam o **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**, como os **inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)** e os **bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA)**, são considerados agentes de primeira linha em pacientes com **DRD**, especialmente na presença de **albuminúria**. Estes fármacos demonstraram oferecer nefroproteção adicional, independente do seu efeito anti-hipertensivo.

Evidências para o Uso de IECA e BRA

Estudos pivotais, como o que avaliou o captopril (IECA) em pacientes com DM1 e nefropatia (publicado em 1993) e estudos posteriores com BRAs como a losartana (estudo RENAAL) e irbesartana em pacientes com DM2, demonstraram consistentemente que estas classes de medicamentos retardam a progressão da doença renal (avaliada por desfechos como duplicação da creatinina sérica, doença renal terminal ou morte) e reduzem a proteinúria, comparados a placebo ou outros anti-hipertensivos. O benefício foi observado mesmo com controle similar da PA, indicando um efeito renoprotetor intrínseco.

Risco Residual e Limitações do Bloqueio Isolado do SRAA

Apesar do benefício comprovado dos **IECA** e **BRA**, muitos pacientes continuam a apresentar progressão da doença renal, indicando a existência de um risco residual significativo. A terapia combinada de IECA e BRA foi investigada com o racional de obter um bloqueio mais completo do **SRAA**. No entanto, estudos demonstraram que esta combinação não oferece benefício adicional em termos de desfechos renais e cardiovasculares, e está associada a um risco aumentado de efeitos adversos, como piora aguda da função renal e hipercalemia. Portanto, a combinação de IECA e BRA não é recomendada, devendo-se optar por um IECA ou um BRA.

Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (SGLT2)

Os **inibidores do SGLT2 (glicflozinas)** emergiram como uma classe terapêutica fundamental na **DRD** na última década. Atuam bloqueando a reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal, o que leva a um aumento da oferta de sódio à mácula densa. Isso restaura o **feedback túbulo-glomerular**, reduzindo a pressão intraglomerular e a hiperfiltração. Estudos pivotais demonstraram que os inibidores do SGLT2, adicionados à terapia padrão (frequentemente incluindo IECA ou BRA), reduzem significativamente a progressão da DRD (avaliada por declínio da TFG, necessidade de diálise ou transplante, morte renal) e eventos cardiovasculares, além de promoverem redução adicional da **albuminúria** (em torno de 30%).

Antagonistas do Receptor Mineralocorticoide Não Esteroidais

Mais recentemente, os **antagonistas seletivos do receptor mineralocorticoide (ARM) não esteroidais**, como a **finerenona**, demonstraram benefícios renais e cardiovasculares em pacientes com **DRD**. Estudos clínicos mostraram que a finerenona, adicionada ao tratamento com IECA ou BRA,

reduz o risco de progressão da DRC e eventos cardiovasculares em comparação com placebo. Esta classe representa outra opção terapêutica para otimizar a nefroproteção e cardioproteção.

Agonistas do Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 (GLP-1)

Os **agonistas do receptor do GLP-1** são outra classe de medicamentos com evidências crescentes de benefício na **DRD**. Embora primariamente utilizados para controle glicêmico e redução de peso, estudos como o FLOW (publicado em 2024) demonstraram que alguns agentes desta classe também conferem proteção renal significativa, reduzindo a progressão da **albuminúria** e o declínio da **TFG**. Estes achados posicionam os agonistas do GLP-1 como potenciais componentes da terapia multifacetada da DRD.

Abordagem Multifatorial e Terapia Combinada Emergente

A abordagem terapêutica atual da **DRD** evoluiu para um modelo baseado em múltiplos pilares, visando maximizar a nefroproteção e a cardioproteção. Frequentemente, considera-se uma combinação de:

- Bloqueio do **SRAA** (IECA ou BRA)
- Inibidor do **SGLT2**
- Controle glicêmico otimizado (incluindo agonistas do GLP-1, se indicado)
- Antagonista seletivo do **receptor mineralocorticoide** (como finerenona), em pacientes selecionados.

Dados de prática clínica começam a sugerir que a combinação dessas terapias (por exemplo, IECA/BRA + SGLT2 + ARM) pode conferir proteção adicional. Esta evolução terapêutica representa uma mudança de paradigma em relação às opções limitadas disponíveis até poucas décadas atrás.

Considerações Específicas no Tratamento

Uso da Metformina na Doença Renal Crônica

A **metformina**, um agente de primeira linha para DM2, requer atenção especial em pacientes com **DRC**. **Algo frequentemente cobrado em provas é o risco aumentado de acidose láctica** com o uso de metformina quando a **TFG** está significativamente reduzida, particularmente abaixo de 30

mL/min/1.73m². Nestes casos, a metformina geralmente deve ser suspensa. Quando a TFG está entre 30 e 45 mL/min/1.73m², a dose deve ser reduzida (geralmente pela metade) e a função renal monitorada de perto. Se a metformina for contraindicada ou insuficiente, outras opções incluem ajuste da dose de insulina ou uso de outras classes de hipoglicemiantes com perfil de segurança renal adequado.

Acesso Terapêutico e Disparidades no Tratamento

É importante ressaltar a questão do acesso às terapias. Enquanto alguns medicamentos como a **dapagliflozina** (inibidor do SGLT2) e IECA/BRA estão disponíveis no **Sistema Único de Saúde (SUS)** no Brasil, outras classes mais recentes podem ter custo proibitivo para muitos pacientes, criando disparidades no tratamento da **DRD**.

Avaliação da Resposta Individual e Aderência ao Tratamento

No seguimento clínico de pacientes com **DRD**, é importante monitorar não apenas a eficácia das intervenções, mas também a **aderência do paciente** ao regime terapêutico prescrito. Uma mudança inesperada no curso da doença, como uma aceleração súbita da perda de função renal ou um aumento inexplicado da proteinúria em um paciente previamente estável e com tratamento otimizado, deve levantar suspeitas. Além da possibilidade de uma doença renal sobreposta, é fundamental verificar a aderência terapêutica. Falhas na adesão às medicações ou às recomendações de estilo de vida podem mimetizar uma falha terapêutica ou a progressão natural da doença, sendo um fator crucial a ser considerado na avaliação clínica.

Sumário, Impacto Clínico e Perspectivas Futuras

Pontos Essenciais no Manejo da Doença Renal do Diabetes

O manejo eficaz da **DRD** requer a compreensão de sua história natural, fatores de risco e apresentações clínicas. O rastreamento sistemático com creatinina (para estimar a **TFG**) e avaliação da **albuminúria** é crucial (anual a partir do 5º ano no DM1, anual desde o diagnóstico no DM2). A **biópsia renal** é reservada para casos atípicos ou com dúvida diagnóstica. A abordagem terapêutica evoluiu significativamente, baseando-se atualmente em múltiplos pilares que incluem modificações do estilo de vida, controle glicêmico e pressórico rigorosos, e o uso de classes de medicamentos com comprovada nefroproteção e cardioproteção: bloqueadores do **SRAA** (IECA ou BRA), inibidores do **SGLT2**, antagonistas seletivos do **receptor mineralocorticoide** e, potencialmente, agonistas do **GLP-1**.

Impacto Histórico das Terapias e Perspectivas Futuras

A perspectiva histórica do tratamento da **DRD** ilustra o impacto significativo dos avanços terapêuticos na modificação da história natural da doença. Em décadas passadas, como nos anos 80, a ausência de terapias específicas com comprovada capacidade de retardar a progressão da nefropatia diabética resultava em um declínio relativamente rápido e inexorável da função renal para muitos pacientes. Com a introdução e ampla utilização de estratégias nefroprotetoras, como o bloqueio do **SRAA** a partir dos anos 90, e mais recentemente com os inibidores do **SGLT2**, antagonistas do **receptor mineralocorticoide** e agonistas do **GLP-1**, observa-se uma alteração na inclinação da curva de perda de função renal. As terapias atuais propiciam uma progressão mais lenta da doença, retardando ou prevenindo a necessidade de terapia renal substitutiva. A implementação desta abordagem multifatorial tem o potencial de melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes com diabetes e doença renal, embora o acesso equitativo às medicações eficazes permaneça um desafio.