

Inovações Terapêuticas para a Doença Renal Crónica: Um Olhar sobre os novos medicamentos

Ana Margarida de Jesus Augusto

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Mestrado Integrado em Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Catarina Cecília Pinheiro Reis Santos

junho de 2025

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ana Margarida de Jesus Augusto, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43569 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 26/06/2025

Assinatura

Ana Margarida de Jesus Augusto

Dedicatória

À minha família, pilar incondicional em todos os momentos. Pelo amor, pela paciência e pelo exemplo constante de força e dedicação, o meu mais profundo agradecimento.

Aos meus amigos, que com palavras, sorrisos e presenças silenciosas ajudaram a tornar este percurso mais leve.

A todos vós, que estiveram ao meu lado nos dias bons e, sobretudo, nos dias difíceis — esta conquista também é vossa.

Folha em branco

Agradecimentos

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, por me apoiarem incondicionalmente, por nunca deixarem de acreditar em mim, e por me fornecerem, com amor, as bases e valores que fazem de mim a pessoa que sou hoje e profissional que serei brevemente. Ao meu irmão, pela paciência e apoio de sempre.

Ao Gonçalo, por estar sempre presente e pelo apoio incondicional.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Catarina Reis Santos, pela orientação atenta, pela disponibilidade constante e pelo apoio ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores e funcionários da Faculdade de Ciências da Saúde, expresso a minha gratidão pelos conhecimentos transmitidos, pelo profissionalismo e pelo contributo essencial na minha formação académica e pessoal ao longo destes anos.

Aos meus amigos e colegas de curso, por tornarem este percurso mais feliz e memorável. Obrigada por cada partilha, cada desafio ultrapassado em conjunto e cada momento de companheirismo vivido ao longo desta jornada.

A todos, o meu sincero obrigada.

Folha em branco

Resumo

Introdução: A doença renal crónica é um problema de saúde crescente a nível mundial, estando, muitas vezes, interligada com outras doenças crónicas como diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial. Nas últimas décadas, após a descoberta dos bloqueadores do sistema renina angiotensina, o tratamento desta condição esteve estagnado, até o surgimento revolucionário dos inibidores do recetor SGLT-2. Para além destes, outras classes vieram contribuir para complementar o tratamento destes doentes, nomeadamente os agonistas do recetor GLP-1 e os antagonistas do recetor mineralocorticoide, mais concretamente a finerenona.

Objetivos: pretende-se com este trabalho realizar uma revisão bibliográfica sobre o tratamento da DRC, com especial enfoque nas classes farmacológicas mais recentes usadas para esse efeito como os inibidores do recetor SGLT-2, Agonistas do recetor GLP-1 e Antagonistas do Recetor Mineralocorticoide.

Metodologia: foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrónica Pubmed®, considerando apenas artigos escritos em inglês e sem restrições quanto à região e ano de publicação. A data da última pesquisa foi 10 de abril de 2025. Foram selecionados artigos sobre a DRC e artigos sobre o tratamento da mesma, nomeadamente os das classes de fármacos que me propus a analisar.

Previamente à pesquisa, foram definidas as palavras-chave: DRC, Tratamento, Inibidores do recetor SGLT-2, Agonistas do Recetor GLP-1, Finerenona

Conclusões: A descoberta dos efeitos renoprotetores e introdução destes fármacos na abordagem dos doentes com doença renal crónica veio melhorar a progressão da doença e a qualidade de vida destes. No entanto, é necessária mais investigação destas classes noutras etiologias da doença renal e em doentes com doença mais avançada, que tendencialmente são menos representados nos ensaios clínicos. Para além disso, há também estudos em curso que visam avaliar a combinação de alguns destes medicamentos, podendo o futuro passar por aí e, com a contínua investigação, pelo surgimento de outras classes farmacológicas.

Palavras-chave

Doença Renal Crónica; Tratamento; Inibidores do Recetor SGLT-2; Agonistas do Recetor GLP-1; Finerenona.

Folha em branco

Abstract

Introduction: Chronic kidney disease is a growing health problem worldwide and is often linked to other chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus and high blood pressure. In recent decades, following the discovery of renin-angiotensin system blockers, treatment for this condition stagnated until the revolutionary emergence of SGLT-2 receptor inhibitors. In addition to these, other classes have contributed to complementing the treatment of these patients, namely GLP-1 receptor agonists and mineralocorticoid receptor antagonists, more specifically finerenone.

Objectives: The aim of this study is to conduct a literature review on the treatment of CKD, with a special focus on the most recent pharmacological classes used for this purpose, such as SGLT-2 receptor inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and mineralocorticoid receptor antagonists.

Methodology: A search was conducted in the Pubmed® electronic database, considering only articles written in English and without restrictions on region and year of publication. The date of the last search was 10 April 2025. Articles on CKD and articles on its treatment were selected, namely those on the classes of drugs I proposed to analyse.

Prior to the search, the following keywords were defined: CKD, Treatment, SGLT-2 receptor inhibitors, GLP-1 receptor agonists, Finerenone

Conclusions: The discovery of the renoprotective effects and introduction of these drugs in the treatment of patients with chronic kidney disease has improved disease progression and quality of life. However, further research is needed on these classes in other aetiologies of kidney disease and in patients with more advanced disease, who tend to be underrepresented in clinical trials. In addition, there are also ongoing studies aimed at evaluating the combination of some of these drugs, which may be the way forward, and, with continued research, the emergence of other pharmacological classes.

Keywords

Chronic kidney disease;Treatment;SGLT-2 receptor inhibitors;GLP-1 receptor agonists;;Finerenone

Folha em branco

Índice

Introdução	1
Objetivos	1
Metodologia	2
Capítulo 1: Doença Renal Crónica	3
1.1 Definição	3
1.2 Epidemiologia	3
1.3 Fisiopatologia	3
1.4 Fatores de Risco	4
1.5 Diagnóstico e Classificação	5
1.6 Complicações	9
1.7 Prognóstico	10
Capítulo 2: Tratamento da Doença Renal Crónica	12
2.1 Tratamento Geral da DRC	12
2.1.1 Gestão da pressão arterial	12
2.1.2 Gestão dos Lípidos	14
2.1.3 Controlo glicémico	15
2.1.4 Controlo do peso e atividade física	16
2.1.5 Dieta	16
2.1.6 Cessaçãotabágica	17
2.2 DRC: Uma Nova Era Terapêutica	18
2.2.1 Era dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina	18
2.2.2 Surgimento dos iSGLT-2	19
2.2.3 Antagonistas do recetor mineralocorticoide	19
2.2.4 Agonistas do Recetor GLP-1	20
2.2.5 Outras classes farmacológicas	21
2.3 Doença Renal em Estadio Terminal	21
2.3.1 Terapêutica de Substituição Renal	22
2.3.2 Preparação para a Terapêutica de Substituição Renal	22
2.3.3 Cuidados Paliativos	23
Capítulo 3: Inibidores SGLT-2	24
3.1 O que são os recetores SGLT-2 e onde se encontram?	24
3.2 Mecanismo de ação e efeitos fisiológicos	24

3.2.1 Mecanismo Primário: Ativação do Feedback Tubuloglomerular e Redução da Pressão Intraglomerular	24
3.2.3 Efeitos Metabólicos	25
3.2.4 Efeitos Renais Diretos (Celulares e Moleculares)	25
3.2.5 Sinergia com Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina	27
3.3 Principais Ensaios Clínicos dos iSGLT-2 na DRC	27
3.3.1 <i>Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)</i>	27
3.3.2 <i>Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)</i>	29
3.3.3 <i>Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD)</i>	30
3.3.4 <i>Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY)</i>	31
3.4 Recomendações terapêuticas atuais dos iSGLT-2	36
3.4.1 Indicações para pessoas diabéticas	36
3.4.2 Indicações para pessoas sem diabetes	36
3.4.3 Que fármaco escolher?	36
3.5 Efeitos adversos e contraindicações dos iSGLT-2	36
3.5.1 Efeitos adversos	37
3.5.1.1 Infecções micóticas genitais	37
3.5.1.2 Infecções do trato urinário	37
3.5.1.3 Efeitos relacionados com o volume e pressão arterial	38
3.5.1.4 Cetoacidose Diabética	38
3.5.1.5 Risco de amputação de membros inferiores	38
3.5.1.6 Risco de hipoglicemia	39
3.4.2 Contraindicações ao uso de iSGLT-2	39
Capítulo 4: Agonistas GLP-1	40
4.1 GLP-1: Fisiologia, recetores e mecanismo de ação dos aGLP-1	40
4.2 Do controlo glicémico à proteção renal: trajetória dos agonistas do aGLP-1 na DRC	41
4.3 Principais ensaios clínicos dos aGLP-1	43
4.3.1 <i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)</i>	43
4.3.2 <i>Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)</i>	45
4.3.3 <i>Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly (FLOW)</i>	47

4.4	Recomendações terapêuticas atuais	54
4.4.1	Escolha do fármaco a usar	54
4.5	Efeitos adversos e contraindicações	54
4.5.1	Efeitos adversos	54
4.5.2	Contraindicações ao uso de aGLP-1	55
Capítulo 5:	Antagonistas do recetor mineralocorticoide	56
5.1	O que são os recetores mineralocorticoides (RM) e onde se encontram?	56
5.2	Mecanismo de ação e efeitos dos ARMs	57
5.3	ARMs esteroides e não-esteroides: Diferenças e perspectiva histórica	57
5.3.1	ARMs esteroides	58
5.3.2	ARMs não esteroides	59
5.4	Estudos clínicos mais relevantes	61
5.4.1	<i>Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease</i> (FIDELIO-DKD)	61
5.4.2	<i>Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease</i> (FIGARO-DKD)	63
5.5	Recomendações terapêuticas atuais	67
5.5.1	Escolha do fármaco específico	67
5.6	Principais efeitos adversos e contraindicações dos ARMs	67
5.6.1	Efeitos adversos	67
5.6.2	Contraindicações ao uso dos ARMs	69
Capítulo 6:	Conclusão e perspectivas futuras	70
	Referências bibliográficas	73

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1- Aspectos gerais do tratamento da DRC.

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da DRC

Tabela 2: Prognóstico da DRC de acordo com a TFGe e albuminúria.

Tabela 3: Indicação para fazer testes genéticos segundo a *European Renal Association and European Rare Kidney Disease Reference Network*.

Tabela 4: Efeitos Renais Diretos (Celulares e Moleculares).

Tabela 5: Características dos principais ensaios clínicos dos iSGLT-2 na DRC.

Tabela 6: Resultados dos principais ensaios clínicos dos iSGLT-2 na DRC.

Tabela 7: Condições em que os iSGLT-2 não são recomendados pela evidência limitada nessas populações.

Tabela 8: Características dos principais ensaios clínicos dos aGLP-1 na DRC.

Tabela 9: Resultados dos principais ensaios clínicos dos aGLP-1 na DRC.

Tabela 10: Principais diferenças entre ARMs esteróides e não-esteróides.

Tabela 11: Características dos principais ensaios clínicos da finerenona na DRC.

Tabela 12: Resultados dos principais ensaios clínicos da finerenona na DRC.

Folha em branco

Lista de Acrónimos

ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation</i>
aGLP-1	Agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagom tipo 1
AMPLITUDE-O	<i>Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes</i>
ARAs	Antagonistas do recetor da angiotensina II
ARMs	Antagonistas do recetor mineralocorticoide
ARNIs	Inibidores do recetor da angiotensina-neprilisina
AVC	Acidente vascular cerebral
BSRAs	Bloqueadores do sistema renina-angiotensina
CAD	Cetoacidose diabética
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CANVAS-R	CANVAS Renal
CKD-EPI 2021	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021</i>
Cr	Creatinina
CREDENCE	<i>Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation</i>
CV	Cardiovascular
CVOTs	Ensaio de resultados cardiovasculares
Cys	Cistatina C
DAPA-CKD	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Díalise peritoneal
DRC	Doença Renal Crónica

DRD	Doença renal diabética
DRET	Doença Renal em Estadio Terminal
DRP	Doença Renal Poliquística
DRC	Doença Renal Crónica
EAM	Enfarte do miocárdio
ELIXA	<i>Evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome</i>
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EMPA-KIDNEY	<i>Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease</i>
ERO	Espécies reativas de oxigénio
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIDELIO-DKD	<i>Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease</i>
FIGARO-DKD	<i>Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease</i>
FLOW	<i>Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly</i>
GESF	Glomeruloesclerose Segmentar e Focal
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HbA1c	Hemoglobina glicada
HD	Hemodiálise
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IDNT	<i>Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial</i>
IECAs	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
ITUs	Infeções do trato urinário
iSGLT-2	Inibidores do recetor
HTA	Hipertensão arterial
KDIGO 2022	<i>Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease</i>
KDIGO 2024	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2024</i>

KFRE	<i>Kidney Failure Risk Equation</i>
LRA	Lesão renal aguda
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
LEADER	<i>Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results</i>
MACE	Eventos adversos cardiovasculares major
MALE	Eventos adversos major nos membros
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Número necessário para tratar
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
RACU	Relação albumina/creatinina na urina
RENAAL	<i>Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
REWIND	<i>Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes</i>
rGCG	Recetor do glucagon
rGLP-1	Recetor GLP-1
SCORE	<i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>
SRA	Sistema renina-angiotensina
SUSTAIN-6	<i>Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes</i>
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração Glomerular estimada
TFGe cr	TFGe baseada na creatinina
TFGe cys	TFG baseada na cistatina C
TFGe cr-cys	TFGe baseada na creatinina e na cistatina C
TR	Transplante renal
TSR	Terapêutica de Substituição Renal

Folha em branco

Introdução

A Doença Renal Crónica (DRC) é definida como uma anormalidade na estrutura ou função dos rins, presente por pelo menos três meses (1,2). É um problema de saúde pública crescente, sendo a 12^a principal causa de morte global em 2017 (3,4).

A fisiopatologia da DRC é complexa e multifacetada, envolvendo diversos mecanismos que causam anormalidades persistentes na estrutura e função renal, o que leva a diversas complicações a longo prazo (5,6).

Existem vários fatores de risco associados à DRC, sendo a Hipertensão Arterial (HTA) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) os mais associados ao desenvolvimento e progressão da doença (1,7).

O diagnóstico da DRC é feito através da avaliação da função renal e da procura de sinais de lesão renal (8). Após o diagnóstico, a DRC é classificada utilizando o sistema "CGA", que avalia a etiologia (C), a Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (G) e o grau de albuminúria (A), correspondendo a um risco relativo de resultados adversos (2,8).

O tratamento da DRC visa sobretudo travar a progressão da doença e reduzir as suas complicações, através de uma abordagem abrangente que inclui a modificação de fatores de risco, controlo de comorbilidades e adoção de hábitos de vida saudáveis (2,6,8).

A abordagem terapêutica da DRC evoluiu significativamente nas últimas décadas, desde os bloqueadores do sistema renina-angiotensina (BSRAs) até à introdução de novas classes como os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2), agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagom tipo 1 (aGLP-1), antagonistas do recetor mineralocorticoide (ARMs), e outras terapias emergentes, marcando um avanço na prevenção da progressão da doença e na proteção renal. (9-11) No entanto, é necessária mais investigação, nomeadamente para outros subgrupos de DRC como os não diabéticos (2,6,12).

Objetivos

Pretende-se com a realização deste trabalho uma revisão bibliográfica do tratamento da DRC, com especial enfoque nos fármacos usados nos últimos anos. Os objetivos do trabalho são:

- a) Abordar a DRC e o seu tratamento de forma geral;
- b) Explorar as classes de fármacos que surgiram nos últimos anos para o tratamento da DRC, nomeadamente os inibidores do recetor SGLT-2, agonistas do recetor GLP-1 e antagonistas do recetor mineralocorticoide (finerenona);
- c) Descrever alguns dos estudos mais relevantes desses fármacos na população com DRC e as indicações terapêuticas atuais dos mesmos;
- d) Analisar as perspetivas futuras no tratamento da doença renal crónica, com enfoque em terapias emergentes e potenciais avanços científicos.

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrónica PubMed®.

Previamente à pesquisa, foram definidas as palavras-chave: doença renal crónica, tratamento, inibidores do recetor SGLT-2, agonistas do recetor GLP-1, finerenona.

Os critérios estabelecidos para a pesquisa e seleção de artigos incluíram:

- Idioma: foram incluídos apenas artigos publicados em inglês.
- Data de publicação: os artigos selecionados não tiveram restrição quanto à data de publicação
- Conteúdo: foram selecionados artigos que abordassem alguns aspetos gerais da DRC e artigos mais específicos das classes de fármacos escolhidas e do seu impacto na DRC.

A data da última pesquisa foi 10 de abril de 2025.

O presente trabalho está organizado em 6 capítulos.

O primeiro capítulo aborda a doença renal crónica de forma mais global.

O segundo capítulo debruça-se no tratamento mais geral da doença.

O terceiro capítulo foca-se nos iSGLT-2.

O quarto diz respeito aos aGLP-1.

O quinto capítulo aborda os ARMs, com especial enfoque na finerenona.

Por fim, o sexto capítulo pretende concluir o trabalho e analisar as perspetivas futuras no tratamento da DRC.

Capítulo 1: Doença Renal Crônica

1.1 Definição

A Doença Renal Crônica é definida como uma anormalidade na estrutura ou função dos rins, presente por pelo menos três meses. É uma doença grave que, tendencialmente, se caracteriza por uma perda gradual e insidiosa da função renal (1,2).

1.2 Epidemiologia

A DRC é um problema de saúde pública crescente (4). Desde 1990, a prevalência da DRC aumentou 29,3% (3). Em 2017, a prevalência global de DRC foi de 9,1% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 8,5 a 9,8), o que correspondia a aproximadamente 700 milhões de casos (3,6).

A prevalência da DRC aumenta com a idade (9). Assim sendo, o envelhecimento da população está a impulsionar o aumento e a carga da DRC, com implicações importantes para a alocação de recursos em saúde (4). Atualmente estima-se que mais de 10% da população mundial sofra de DRC (8).

Para além disso, observou-se um aumento substancial na incidência da Doença Renal em Estadio Terminal (DRET), tratada por terapia de substituição renal (TSR), com a diálise e o transplante renal a aumentarem 43,1% (95% UI 40,5 a 45,8) e 34,4% (29,7 a 38,9), respetivamente (3).

Em relação à mortalidade, a taxa de mortalidade global não está a diminuir, ao contrário da de outras doenças não transmissíveis. O aumento da mortalidade por DRC desde 1990 foi de 41,5% (95% UI 35,2 a 46,5), de tal forma que a mortalidade por DRC e mortes por doenças cardiovasculares (DCV) associadas à disfunção renal causaram 4,6% (4,3 a 5,0) das mortes globais em 2017, sendo a DRC a 12^a principal causa de morte global em 2017 (3). O *Global Burden Of Disease Consortium* prevê que a DRC seja a quinta principal causa de mortalidade até 2040. (8).

1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da Doença Renal Crônica é complexa e multifacetada, envolvendo diversos mecanismos que causam anormalidades persistentes na estrutura e função renal, o que leva a diversas complicações a longo prazo (5,6).

A destacar há a inflamação crónica e a ativação plaquetária. Estas são apontadas como os principais impulsionadores do risco cardiorrenal em pacientes com DRC. A ativação plaquetária está fortemente associada a eventos cardiovasculares (CV) trombóticos, enquanto a inflamação crónica desempenha um papel mais relevante na progressão da DRC. No entanto, há vários fatores que podem determinar o efeito destes mecanismos, como as características basais do paciente e a genética do mesmo (6).

Por outro lado, à medida que a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminui, a capacidade dos rins de excretar iões de hidrogénio e gerar bicarbonato decresce, resultando em acidose metabólica crónica. Esta acidose está associada a um risco aumentado de catabolismo proteico, perda muscular, inflamação, comprometimento da função cardíaca e mortalidade (2).

Há também estudos de randomização mendeliana que sugerem que genes como do recetor da nocicepção *OPRL1* e do fator de coagulação *F12* estão causalmente associados ao risco de DRC. Isto implica que a sinalização da nocicepção e a cascata da coagulação podem desempenhar um papel na patogénese da DRC, sendo potenciais alvos terapêuticos para restaurar a função renal e tratar a DRC (5).

Para além disso, existe uma elevada heterogeneidade nos doentes com DRC e muitos dos medicamentos usados atualmente parecem não ser igualmente eficazes, o que pode associar-se à complexidade da fisiopatologia da DRC e à sua grande variação entre os indivíduos (6).

1.4 Fatores de Risco

Existem vários fatores de risco associados à DRC. A HTA e a DM2 são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da DRC (1,7). A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal em todo o mundo (13). Em relação às DCV, estas e a DRC estão frequentemente interligadas, aumentando o risco uma da outra (7). Para além disso, episódios prévios de lesão renal aguda (LRA) podem aumentar o risco de desenvolver DRC (1).

Destacam-se, também, fatores genéticos e familiares, como o facto de ter um familiar próximo com DRC aumentar o risco de desenvolver a doença e alguns estudos genéticos têm identificado genes específicos, como *OPRL1* e *F12*, que estão associados ao risco de DRC e variantes nos genes *APOL1* e *HBB*, que se encontram mais em populações africanas e estão associadas a maior risco de DRC (1,5,9).

Há também a realçar fatores ambientais como a exposição ocupacional ao cádmio, mercúrio, hidrocarbonetos policíclicos e pesticidas que parece, também, poder aumentar o risco de DRC (1).

Ademais, pode haver fatores iatrogénicos como nefrotoxicidade induzida por medicamentos ou nefrite por radiação (2). Para além destes, outras condições médicas têm vindo a ser associadas a um risco aumentado de DRC, nomeadamente infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e infeção por hepatite B e C e outras condições inflamatórias crónicas como lúpus eritematoso sistémico, ou vasculites que podem envolver os rins e levar à DRC (2,7).

Realça-se, ainda, condições gestacionais como parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, que são fatores de risco para DRC tanto na mãe quanto no feto (1).

Finalmente, há uma associação entre o envelhecimento natural e a diminuição da função renal e, ainda, as desvantagens socioeconómicas que podem impactar o desenvolvimento e progressão da DRC (8).

É importante notar que muitos destes fatores de risco são modificáveis, o que significa que a adoção de estilos de vida saudáveis e o controlo de condições médicas preexistentes podem ajudar a reduzir o risco de desenvolver DRC (4).

1.5 Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico da DRC é feito através da avaliação da função renal e da procura de sinais de lesão renal (8). Existem vários critérios de diagnóstico, representados na Tabela 1, sendo necessária a presença de pelo menos um deles e por pelo menos três meses (2,8).

Tabela 1: Critérios de diagnóstico da DRC (Adaptada de: Stevens PE, Ahmed SB, Juan Jesus Carrero, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.).

Albuminúria (Rácio albumina/ creatinina na urina > 30mg/g (≥3mg/mmol))

Alterações no sedimento urinário

Hematúria persistente

Marcadores de dano renal (um ou mais)	Alterações eletrolíticas e outras devido a doenças tubulares
	Alterações detetadas na histologia
	Alterações estruturais detetadas na imagiologia
	História de transplante renal
Diminuição da TFG	TFG < 60 mL/min/1,73 m ²

Após o diagnóstico, a DRC é classificada utilizando o sistema "CGA", que avalia a etiologia (C), a TFGe (G), que permite estadiar a doença em 5 graus, relacionados com a gravidade da mesma e o grau de albuminúria (A), que estadia a DRC de A1 a A3 (1,2,5,8). Estes dois últimos parâmetros são representados no “mapa de calor da KDIGO” que ajuda a compreender o risco de várias complicações comuns da DRC, como mortalidade por todas as causas, insuficiência renal, LRA e mortalidade cardiovascular (2). Trata-se de um esquema visual, representado na Tabela 2, com as cores verde, amarelo, laranja e vermelho que correspondem, respetivamente, a risco baixo, risco moderadamente aumentado, risco elevado e risco muito elevado (2,8). Apesar de não fornecer uma predição do risco absoluto a nível individual, apresenta os riscos relativos de resultados adversos para cada categoria de DRC, o que pode auxiliar a orientar decisões clínicas, como a intensidade da monitorização e a necessidade de intervenções terapêuticas (2).

Tabela 2: Prognóstico da DRC de acordo com a TFGe e albuminúria (Adaptado de: Stevens PE, Ahmed SB, Juan Jesus Carrero, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.).

Categorias de TFG (ml/min/1,73 m ²)	Descrição e intervalo	A1	A2	A3
		Albuminúria normal ou levemente aumentada	Albuminúria moderadamente aumentada	Albuminúria severamente aumentada
		<30 mg/g (<3 mg/mmol)	30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	>300 mg/g (>30 mg/mmol)

G1	Normal ou alta (≥90)			
G2	Levemente diminuída (60– 89)			
G3a	Levemente a moderadamente diminuída (45– 59)			
G3b	Moderadamente a severamente diminuída (30– 44)			
G4	Severamente diminuída (15– 29)			
G5	Falência renal (<15)			

A albuminúria é frequentemente o primeiro marcador de lesão renal e a sua deteção tem importantes implicações terapêuticas (8,9). Estima-se que a prevalência de albuminúria em pessoas com diabetes ou HTA seja cerca de 32% e 22%, respetivamente (9). Outros dados apontam que a incidência anual de albuminúria é de cerca de 8% em populações com DM2 ou diabetes mista. Além disso, a albuminúria é considerada um indicador precoce da doença renal diabética (DRD) (7). A relação albumina/creatinina na urina (RACU) é a medida preferencial para definir e classificar a albuminúria na DRC (2). Esta deve ser avaliada numa amostra de urina de jato médio, da primeira urina da manhã, ou através de uma colheita de urina de 24 horas (9). O grau de albuminúria está associado a um aumento gradual do risco de mortalidade, progressão da DRC e insuficiência renal, independentemente da TFGe e mesmo em estadios iniciais da DRC, é um importante fator de risco independente para eventos cardiovasculares (2,4,8). Por tudo isto, é um elemento-chave do sistema de classificação “CGA”, sendo imperativa a sua deteção e tratamento precoce (8).

A avaliação da TFG é também crucial para o diagnóstico, estadiamento, avaliação do risco de progressão da DRC e para orientar decisões terapêuticas (2). O gold-standard é a medição direta da depuração de um marcador de filtração exógeno como o iohexol ou o iorolamato. No entanto, isso é complexo e raramente é feito na prática clínica. A TFG é, então, um parâmetro estimado através da concentração plasmática ou sérica de marcadores endógenos como a creatinina (cr) ou a Cistatina C (cys), juntando variáveis demográficas (9). A creatinina sérica é o marcador endógeno de filtração sérica mais usado para calcular a TFGe. No entanto, a creatinina tem várias limitações potenciais, não relacionadas com a TFG, como o habitus corporal, a massa muscular, os hábitos alimentares e os medicamentos que alteram a secreção tubular de creatinina (8). Por sua vez, em relação aos condicionantes não relacionados com a TFG da cistatina C destaca-se a obesidade, o hipertiroidismo, o tabagismo e o aumento do cortisol que vão contribuir para o aumento da cistatina C, ao passo que, o hipotiroidismo pode levar à sua diminuição (9). Tendo em conta que os determinantes não relacionados com a TFG são diferentes para a creatinina e a cistatina C, a TFGe baseada na creatinina e na cistatina C (TFGe cr-cys) é uma estimativa mais exata da TFG do que qualquer uma delas isolada (2,9).

Segundo a KDIGO 2024, em adultos em risco de DRC, recomenda-se inicialmente a utilização da TFGe baseada na creatinina (TFGe cr). Se for necessária maior precisão na avaliação da TFG, ou se a TFGe cr for considerada imprecisa devido a fatores não relacionados à TFG, a KDIGO sugere medir a cistatina C para obter a TFGe cr-cys (2).

Existem várias equações para calcular a TFGe, que consideram variáveis como idade, sexo e raça (9). A KDIGO 2024 recomenda o uso da equação da *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration 2021* (CKD-EPI 2021) que não inclui um termo para a raça negra, o que leva a uma melhor precisão em ambos os grupos raciais, com menos diferença entre eles em todas as métricas (2).

A causa da DRC é outra variável de extrema importância pois pode ter implicações no tratamento e prognóstico, uma vez que pode permitir individualizar e direcionar a terapêutica de forma a retardar a progressão para a insuficiência renal (2,8). Por sua vez, a investigação de alvos terapêuticos geneticamente suportados tem vindo a ganhar força, visando abordar as causas subjacentes da doença a nível molecular (5).

Existem diversas doenças renais hereditárias que são causas conhecidas de DRC como a Doença Renal Poliquística (DRP), a doença renal mediada por APOL1 e a Síndrome de Alport. Por isso, determinar a etiologia da DRC pode ajudar as pessoas a comunicar informações sobre uma causa genética ou familiar aos seus parentes, melhorar a

compreensão da sua condição no contexto da autogestão e melhorar a literacia em saúde (2).

Para além disso, a *European Renal Association and European Rare Kidney Disease Reference Network* recomenda a realização de testes genéticos nas situações referidas na Tabela 3 (9).

Tabela 3: Indicação para fazer testes genéticos segundo a *European Renal Association and European Rare Kidney Disease Reference Network* (Adaptado de: Chen TK, Hoenig MP, Nitsch D, Grams ME. Advances in the management of chronic kidney disease. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2023.).

Categoria	Situações para considerar teste genético
Tubulopatias	Maioria das tubulopatias
Glomerulopatias	- Síndrome nefrótica congénita - Síndrome nefrótica refratária à terapia padrão com esteroides - Fenótipos multiorgânicos sugestivos de síndrome nefrótica sindrómica resistente a esteroides
Distúrbios do complemento	- Glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por complexos imunes - Glomerulopatia C3 - Síndrome hemolítico-urémica atípica
Ciliopatias renais	Ciliopatias renais
Anomalias congénitas	Anomalias congénitas dos rins e do trato urinário
Outros casos	- Pacientes com menos de 50 anos com DRC grave de causa desconhecida - Pacientes com mais de 50 anos com início de DRC na idade adulta e histórico familiar de DRC

1.6 Complicações

O risco de eventos adversos aumenta com o agravamento da função renal (5).

A DRC está associada a diversas complicações, nomeadamente anemia, acidose metabólica e distúrbios do metabolismo mineral ósseo (8). É também comum os doentes com DRC terem hipercaliemia, que tende a aumentar com a diminuição da TFGe e com níveis mais elevados de albuminúria (2).

De igual modo, a progressão da DRC está associada a um aumento das complicações cardiovasculares, nomeadamente eventos cerebrovasculares, enfarte do miocárdio (EAM) e insuficiência cardíaca (IC) (4). Assim sendo, as DCV são a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC (3).

A DRC pode, ainda, levar a outras complicações, como distúrbios geniturinários com alterações estruturais e nefrolitíase recorrente (1).

De notar também que o envelhecimento da população está a impulsionar um aumento na prevalência da DRC, fazendo com que a proporção de pessoas afetada com mais de 65 anos seja relativamente alta e em crescendo, o que torna essa população mais vulnerável a comorbilidades e complicações específicas da DRC (4).

1.7 Prognóstico

A avaliação do prognóstico individual é fundamental para a personalização dos cuidados e a tomada de decisões partilhada entre o doente e o profissional de saúde. Esta avaliação vai além da classificação baseada na TFGe e na RACU, que nos dão apenas um risco relativo (2).

Para calcular o risco absoluto de um indivíduo para desfechos adversos é necessário o uso de equações de previsão de risco específicas para esse evento, isto porque as pessoas dentro da mesma categoria de classificação da DRC podem ter uma vasta gama de riscos absolutos, com variabilidade substancial (2,9).

Assim sendo, para avaliar o prognóstico individual, a KDIGO 2024 recomenda utilizar equações de risco validadas (2).

Existem equações de risco específicas para algumas causas de DRC, nomeadamente a *Mayo Clinic Classification tool* ou o *Predicting Renal Outcomes in Polycystic Kidney Disease* usados para prever a progressão da doença em pacientes com Doença Renal Poliquística Autossómica Dominante ou, no caso da Nefropatia IgA, podem ser usados o *International IgA Nephropathy Prediction Tool* ou o score MEST (2,9).

A previsão de risco individualizado também está disponível para populações mais gerais de DRC, sendo a mais conhecida e validada, a *Kidney Failure Risk Equation (KFRE)*, que é utilizada em doentes com TFG < 60mL/min/1,73 m² (ou seja, G3-G5) e que fornece uma probabilidade de insuficiência renal aos dois anos e cinco anos (9). As versões incluem uma de 4 variáveis (idade, sexo, TFGe, RACU) e uma de 8 variáveis (que adiciona albumina sérica, fosfato, cálcio e bicarbonato) (2).

Outros exemplos de equações validadas para esse efeito incluem o modelo Veterans Affairs e o modelo Kaiser Permanente Northwest, originários dos EUA que preveem a insuficiência renal com alta precisão num horizonte de 5 anos, e, ainda, o Z6 Score, que é o único modelo validado que utiliza a cistatina C. No entanto, a KFRE é destacada pela sua ampla validação em diversas populações em todo o mundo (2). Para além disso, foi também validada para recetores de transplante renal (9).

De notar que as equações de risco desenvolvidas para pessoas com DRC G3–G5 podem não ser válidas para pessoas com DRC G1–G2, pelo que é importante ter isso em conta na avaliação de cada doente (2).

Por fim, a diretriz da KDIGO 2024 também sugere estimar o risco cardiovascular usando uma ferramenta de risco validada para ajudar na decisão terapêutica. É referido, por exemplo, o QRISK3, que estima a probabilidade de um indivíduo ter um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (AVC) nos próximos 10 anos. Para além disso, são mencionadas modificações de scores que incluem a albuminúria e a TFGe, nomeadamente a *Pooled Cohort Equations* com o CKD patch, que permite a calibração risco de doença cardiovascular aterosclerótica ou o Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) com a TFGe patch, que melhora a previsão da mortalidade cardiovascular usando o SCORE (2).

Capítulo 2: Tratamento da Doença Renal Crónica

2.1 Tratamento Geral da DRC

O tratamento da DRC tem como principal objetivo a redução do risco de progressão da doença e minimizar as complicações da mesma (2,6,8).

Para isso são necessárias estratégias de tratamento abrangentes e holísticas com enfoque na modificação dos fatores de risco para a progressão da doença renal, DCV e outras complicações. Esta abordagem integra vários aspetos, resumidos na Figura 1, nomeadamente medidas de estilo de vida, como dieta, atividade física e cessação tabágica, controlo da pressão arterial, gestão da glicemia e dos lípidos e gestão de complicações como anemia, distúrbios minerais e ósseos, acidose e anomalias do potássio (2).



Figura 1: Aspetos gerais do tratamento da DRC (2).

2.1.1 Gestão da pressão arterial (PA)

A HTA é um fator de risco major que leva à progressão da doença renal (13).

Vários estudos, como por exemplo o Systolic Blood Pressure Intervention Trial, avaliaram o objetivo ideal da PA na DRC. Em geral, o controlo intensivo da pressão arterial não pareceu abrandar o declínio global da TFG. No entanto, esses estudos apoiam benefícios cardiovasculares relevantes aquando do controlo intensivo da PA (2,9).

O Grupo de Trabalho da KDIGO 2024 concorda com a Diretriz de Prática Clínica KDIGO 2021 para a Gestão da Pressão Arterial na Doença Renal Crónica, que incentiva metas de PA individualizadas e o uso de agentes de acordo com a idade, doença cardiovascular ou outras comorbilidades coexistentes, risco de progressão da DRC e tolerância aos tratamentos (2).

Deste modo, a KDIGO 2024 sugere que adultos com hipertensão e DRC sejam tratados com uma meta de pressão arterial sistólica (PAS) <120 mmHg, quando tolerado. No entanto, também aconselha a considerar uma terapêutica de redução da PA menos intensiva em pessoas com fragilidade, alto risco de quedas e fraturas, esperança de vida muito limitada ou hipotensão postural sintomática (2,8).

Por sua vez, as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendam uma meta de PA <140/90 mmHg, ou <130/80 mmHg se a RACU for ≥ 70 mg/mmol e as do American College of Cardiology, da American Heart Association, da European Society of Cardiology e da European Society of Hypertension recomendam uma PAS alvo <130 mmHg como melhor prática (9).

Na escolha de agentes anti-hipertensores, aqueles que atuam através do bloqueio do sistema renina-angiotensina, ou seja, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou antagonistas do receptor da angiotensina II (ARAs) têm particular relevância na DRC, sendo a primeira linha recomendada (2,9).

Em doentes com DRD e HTA, a utilização de um IECA ou ARA é mandatária (10).

Deste modo, a KDIGO recomenda iniciar um BSRA, nos seguintes casos (2):

- Doentes sem diabetes, com:
 - Albuminúria acentuadamente aumentada (A3), TFGe entre G1 e G4;
 - Albuminúria moderadamente aumentada (A2), TFGe entre G1 e G4.
- Doentes com diabetes, com:
 - Albuminúria moderada a acentuadamente aumentada (A2 ou A3), TFGe entre G1 e G4.

Além disso, o início de IECAs ou ARAs pode ser considerado em pessoas com albuminúria normal a ligeiramente aumentada (A1), se houver outras indicações clínicas, como HTA ou IC com fração de ejeção reduzida (2).

Importa ainda referir que algumas destas recomendações são válidas mesmo na ausência de hipertensão (2).

Para além disso, a terapêutica com um BSRA mostrou benefício mesmo na DRC avançada, devendo ser continuada mesmo quando a TFGe desce abaixo de 30 ml/min por 1,73 m² (2,9).

2.1.2 Gestão dos Lípidos

A avaliação do perfil lipídico é recomendada em doentes com DRC recém-identificada (2).

O ensaio Study of Heart and Renal Protection avaliou a eficácia da terapêutica combinada de ezetimibe e sinvastatina em doentes com DRC moderada a grave (33% em diálise; 67% sem diálise) com TFGe média de 27 mL/min/1,73 m². O tratamento com estes agentes redutores do colesterol lipoproteínas de baixa densidade (LDL) conduziu a uma redução de 17% do risco de desenvolvimento de um primeiro evento aterosclerótico grave em comparação com o placebo, embora este benefício só tenha sido observado nos doentes que não necessitavam de diálise de manutenção (9).

A diretriz da KDIGO 2024 remete para a KDIGO Clinical Practice Guideline de 2013 para a Gestão Lipídica na Doença Renal Crónica, sendo recomendado o seguinte (2):

- em adultos com 50 anos ou mais e uma TFGe de 60 ml/min por 1,73 m² ou superior (categorias G1–G2) recomenda-se o tratamento com uma estatina.
- em adultos com 50 anos ou mais e com uma TFGe inferior a 60 ml/min por 1,73 m² (categorias G3a–G5), que não estão a fazer diálise ou não receberam um transplante renal, recomenda-se o tratamento com uma estatina ou uma combinação de estatina/ezetimibe
- em adultos com idades entre 18 e 49 anos, que não estão a fazer diálise ou não receberam um transplante renal, sugere-se o tratamento com estatina em pessoas com pelo menos um dos seguintes fatores de risco: doença coronária conhecida; diabetes mellitus; AVC isquémico prévio; incidência estimada a 10 anos de morte coronária ou EAM não fatal superior a 10%.

Há vários regimes intensivos de estatina, feitos uma vez por dia, que mostraram ser seguros em pessoas com DRC (incluindo em diálise), nomeadamente atorvastatina 20 mg, rosuvastatina 10 mg ou sinvastatina 20 mg combinada com ezetimibe 10 mg (2).

Além das estatinas e da combinação estatina/ezetimibe, doentes com risco muito elevado (por exemplo, com eventos cardiovasculares ateroscleróticos major prévios), podem beneficiar de terapias adicionais para reduzir o colesterol LDL (9). Exemplos mencionados incluem o evolocumab e o alirocumab, anticorpos monoclonais para a pro-teína convertase subtilisina/kexina tipo 9, que aumentam os recetores de LDL e, portanto, a sua depuração (2,9).

2.1.3 Controlo glicémico

A hiperglicemia é o fator que mais contribui para o desenvolvimento da DRD, e uma vez estabelecida a doença renal, o mau controlo glicémico induz várias alterações fisiopatológicas que causam dano renal. A hiperglicemia leva a um feedback tubuloglomerular disfuncional, hipoxia renal, lipotoxicidade, lesão dos podócitos, albuminúria, inflamação, disfunção mitocondrial, autofagia prejudicada e aumento da atividade do permutador de sódio-hidrogénio. Todas estas alterações contribuem para uma diminuição da TFG e glomeruloesclerose (13).

Embora a normalização dos níveis médios de glicose no sangue em doentes já diagnosticados com DRD possa retardar a sua progressão, não a impede completamente (13). Apesar disso, o controlo glicémico é um componente importante dos cuidados abrangentes para doentes com diabetes e DRC (9).

O ensaio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) foi o maior ensaio de controlo glicémico intensivo a envolver doentes com DRC. Entre os 11140 participantes no ensaio, 19% tinham uma TFGe $<60\text{mL}/\text{min}1,73\text{ m}^2$ e 31% tinham albuminúria na linha de base. Em comparação com o controlo glicémico padrão, o controlo glicémico intensivo foi associado a risco 9% menor de RACU entre 30-300 mg/g, risco 30% menor de RACU $>300\text{mg}/\text{g}$ e risco 65% menor de DRET (9).

Para informações específicas sobre o controlo glicémico na DRC, a KDIGO 2024 remete para a *Clinical practice guideline for diabetes management in chronic Kidney Disease* (KDIGO 2022) (2). Esta recomenda uma meta de hemoglobina glicada (HbA1c) individualizada que varia de $<6.5\%$ a $<8.0\%$ em doentes com diabetes e DRC não tratados com diálise. Para aqueles com múltiplas comorbilidades ou um aumento do risco de hipoglicemia, uma meta de HbA1c mais alta, por exemplo, $<7.5\%$ ou $<8.0\%$, pode

ser preferível. Por outro lado, um alvo de HbA1c inferior a 6.0% pode aumentar a mortalidade por todas as causas em comparação com alvos mais elevados (14).

Existem várias classes farmacológicas aprovadas e usadas como redutoras de glicose. A metformina é o fármaco preferido para o controlo glicémico em doentes com DM2 e DRC com uma TFG_e ≥30 ml/min/1.73m². Tem sido comprovado que é segura, eficaz, barata e com baixo risco de hipoglicemia. As diretrizes da Food and Drug Administration (FDA) permitem a sua utilização na DRC moderada. A dose é ajustada com base no nível da função renal. Pode estar associada a efeitos protetores cardiovasculares, embora a evidência em doentes com TFG_e reduzida seja menos consistente (14).

Por outro lado, importa destacar os iSGLT-2 e os aGLP-1 devido aos seus benefícios renais e cardiovasculares, para além do controlo glicémico. Os iSGLT2 são fortemente recomendados em doentes com DM2 e DRC com TFG_e ≥20 ml/min/1,73 m², pois reduzem a progressão da doença renal e o risco de eventos cardiovasculares. Quando as metas glicémicas não são atingidas com metformina e iSGLT2, ou estes não são adequados, recomenda-se a utilização de um aGLP-1 de ação prolongada (2,14).

2.1.4 Controlo do peso e atividade física

Um Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 25 kg/m² em adultos está associado a um risco aumentado de múltiplas doenças crónicas, incluindo DRC (2).

Para doentes com obesidade, a perda de peso pode reduzir o risco de progressão da DRC. Isto foi observado tanto em intervenções intensivas de estilo de vida, como no ensaio Action for Health in Diabetes, quanto em estudos observacionais sobre cirurgia bariátrica, que foi associada à melhoria nos resultados renais (9).

Deve, portanto, aconselhar-se e incentivar os doentes com obesidade e DRC a perder peso, de modo que alcancem um IMC ideal (2).

Em relação à atividade física, vários pequenos ensaios aleatórios relataram que os programas de exercício físico em doentes com DRC moderada a grave são seguros, viáveis e eficazes para melhorar os níveis de atividade física, a função cardiorrespiratória e a qualidade de vida. Apesar de estes estudos não permitirem determinar se isso tem influência na progressão da DRC, parecem ser benéficos para a qualidade de vida destes doentes (9).

Deste modo, a KDIGO recomenda as pessoas com DRC a praticar atividade física de intensidade moderada durante uma duração cumulativa de, pelo menos, 150 minutos por semana, ou a um nível compatível com a sua tolerância cardiovascular e física (2).

2.1.5 Dieta

As pessoas com DRC devem manter uma dieta saudável e variada, que limite a ingestão de sódio (<2 g por dia), dê prioridade a alimentos de origem vegetal e limite os alimentos ultraprocessados (2,8).

Na DRC, o consumo excessivo de proteínas na dieta não pode ser armazenado no organismo. As proteínas são catabolizadas, o que vai levar ao aumento e acumulação de produtos residuais como a ureia e outras toxinas urémicas (2). Isto contribui para o aumento da pressão intraglomerular e da hiperfiltração glomerular, o que, por sua vez, pode levar à glomeruloesclerose e à lesão túbulo-intersticial (2,9).

Deste modo, a KDIGO 2024 recomenda manter uma ingestão de proteína de 0,8 g/kg/dia, mas não superior a 1,3 g/kg/dia (2,9). Contudo, dados observacionais de grandes estudos de coorte sugerem que o tipo de proteína pode ser importante, isto porque uma dieta rica em proteína animal pode ser prejudicial, enquanto a proteína de fontes vegetais pode ser mais bem tolerada, já que as dietas à base de plantas estão associadas a uma menor progressão da DRC (9).

Para além disso, estão também a surgir evidências que sugerem que o aumento da ingestão de fibras beneficia o microbioma intestinal, diminui a inflamação e, possivelmente, retarda a progressão da DRC (9).

Sabe-se, portanto, que uma dieta baseada em alimentos integrais e vegetais, com baixo teor de alimentos de origem animal e ultraprocessados, pode ser útil para retardar a progressão da DRC e adiar a necessidade de diálise, reduzindo os fatores de risco cardiometabólicos, como a hipertensão, as DCV, a diabetes e a obesidade. Por tudo isto, dietas como a Dietary Approaches to Stop Hypertension e a Dieta Mediterrânica são mencionadas pela KDIGO como exemplos de padrões alimentares por serem ricos em frutas, vegetais, cereais integrais e com consumo moderado de outros grupos alimentares (2).

Realça-se, por fim, a importância de um aconselhamento personalizado por dietistas renais, de acordo com as necessidades individuais, gravidade da DRC e outras comorbilidades, com comunicação eficaz e que respeite os valores culturais e preferências de cada doente (2).

2.1.6 Cessação tabágica

A cessação tabágica é um fator de estilo de vida importante a ser abordado em doentes com DRC (2).

Tanto as diretrizes da KDIGO como do NICE recomendam aconselhar todas as pessoas com DRC que consomem tabaco a abandonar o seu uso (9).

O objetivo da cessação tabágica é reduzir o risco de mortalidade prematura por doença cardiovascular, bem como o risco de doenças respiratórias e cancro. Para apoiar a cessação, sempre que possível, deve-se referenciar os doentes para programas específicos para cessação tabágica (2).

Os programas intensivos liderados por enfermeiros parecem eficazes no apoio à abstinência tabágica e podem ser combinados com intervenção farmacológica para melhorar a abstinência tabágica (2).

2.2 DRC: Uma Nova Era Terapêutica

2.2.1 Era dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina

Os estudos *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)* e *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL)*, ambos publicados em 2001, foram marcos fundamentais na gestão da DRD inaugurando a chamada “era dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina”. Estes ensaios demonstraram pela primeira vez que os ARAs poderiam reduzir desfechos renais duros, como a duplicação da creatinina sérica, evolução para doença renal terminal e morte (9,10)

No IDNT, doentes com nefropatia diabética foram aleatorizados para receber irbesartan, amlodipina ou placebo. O irbesartan reduziu o risco do desfecho renal composto em 20% comparado com o placebo e em 23% face à amlodipina. Estes efeitos ocorreram sem diferenças significativas no controlo da pressão arterial, sugerindo um efeito nefroprotetor independente da PA (10).

Já no RENAAL, o losartan foi comparado com placebo. Reduziu a duplicação da creatinina em 25%, a progressão para DRET em 28% e as hospitalizações por IC em 32%. Houve, também, redução significativa da proteinúria (35%). No entanto, não se observou redução da mortalidade por todas as causas (10).

O efeito dos IECA/ARA na progressão da DRC deve-se à redução da pressão arterial e da proteinúria por inibição da angiotensina II e diminuição da aldosterona. No entanto, persistem limitações como o fenómeno de reascensão da aldosterona em até 50% dos doentes, o aumento reflexo da renina plasmática e efeitos adversos como hipercaliemia, tosse, angioedema e LRA que levam à descontinuação do tratamento em 5–20% dos doentes (11).

Ambos os estudos revelaram um risco residual importante e uma proporção significativa de doentes com DRC ainda progride para a doença renal em fase terminal, evidenciando que, embora eficazes, estes fármacos isolados não são suficientes para travar a progressão da DRD (10,11).

2.2.2 Surgimento dos iSGLT-2

Entre 2001 e 2018, diversas combinações e novas classes farmacológicas foram testadas para tratar a DRD, sem sucesso. Após quase duas décadas de resultados desapontantes, uma nova esperança surgiu em 2019 com o aparecimento dos iSGLT-2 (10,13).

Inicialmente desenvolvidos como antidiabéticos orais, os iSGLT2 ganharam destaque após os ensaios como EMPA-REG OUTCOME, *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) e DECLARE-TIMI 58 demonstrarem benefícios cardiovasculares e renais inesperados, ainda que os desfechos renais nesses estudos fossem apenas exploratórios (9,10,11).

A confirmação veio com o ensaio *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE), desenhado especificamente para avaliar a nefroproteção, que mostrou que a canagliflozina reduziu em 30 % o desfecho renal composto e em 32 % a progressão para DRET (10,11,15).

A ação nefroprotetora dos iSGLT-2 resulta de múltiplos mecanismos, incluindo a restauração do feedback tubuloglomerular, redução da pressão intraglomerular, efeitos metabólicos e hemodinâmicos (13,16,17). A evidência do benefício expandiu-se a doentes com DRC sem diabetes, como demonstrado no *Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease* (DAPA-CKD) e *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease* (EMPA-KIDNEY), e a populações com IC, reforçando o seu papel abrangente (11,18,19).

A descoberta dos efeitos nefroprotetores destes fármacos foi uma mudança de paradigma na abordagem da DRC (10,16). Atualmente, as principais diretrizes recomendam o uso de iSGLT2 em associação com bloqueadores do sistema renina-angiotensina como abordagem de primeira linha na proteção renal (11).

2.2.3 Antagonistas do recetor mineralocorticoide

Os ARMs clássicos como a espironolactona mostraram redução significativa da albuminúria na DRC. No entanto, a sua principal limitação reside nos efeitos adversos,

nomeadamente hipercaliemia e ginecomastia, e à falta de evidência conclusiva na prevenção da progressão para DRET (10).

A finerenona, um ARM não esteroide, com maior seletividade e afinidade pelo recetor mineralocorticoide (RM), apresenta distribuição equilibrada entre os tecidos cardíacos e renais, reduzindo o risco de hipercaliemia com menor afinidade por recetores de androgénios e progesterona (11).

Vários estudos demonstraram os benefícios renais da finerenona. O ensaio Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy foi o estudo inicial que mostrou redução dose-dependente da albuminúria, sem impacto significativo na TFGe (10).

Posteriormente, o ensaio *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease* (FIDELIO-DKD) demonstrou que a finerenona reduz significativamente desfechos renais duros, demonstrando uma redução de 18% no desfecho renal composto (DRET, queda da TFGe $\geq 40\%$ ou morte renal) (9,10,11).

O ensaio *Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease* (FIGARO-DKD) complementou estes achados ao mostrar benefícios renais e cardiovasculares (9,11).

Através da redução da inflamação e fibrose pela inibição do RM, a finerenona constitui um avanço importante na prevenção da progressão da DRD, complementando os benefícios dos BSRAs e dos iSGLT-2 (10).

2.2.4 Agonistas do Recetor GLP-1

Os aGLP-1 são outra classe de medicamentos recente que se juntam a outras terapêuticas estabelecidas e emergentes no tratamento da DRC (6,8,9).

Tal como os iSGLT-2, inicialmente foram desenvolvidos como agentes antidiabéticos e estudados primariamente em ensaios de resultados cardiovasculares (CVOTs), demonstrando, também, melhorar os resultados renais em doentes com DM2 (8,9).

Vários ensaios clínicos como o ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND e AMPLITUDE-O mostraram que os aGLP-1 têm benefícios renais, avaliados como desfechos secundários. Uma meta-análise com cerca de 44.000 participantes revelou uma redução de 21% no risco de um desfecho renal composto. Este efeito parece estar sobretudo relacionado com a prevenção de albuminúria severa, embora os efeitos na progressão da DRC ou falência renal não tenham sido estatisticamente significativos em algumas análises (9).

Alguns ensaios específicos em doentes com DM2 e DRC, como o AWARD-7 com dulaglutida, mostraram um declínio mais lento da TFGe e maiores reduções na RACU (9).

Mais recentemente, o ensaio FLOW, com semaglutida, demonstrou uma redução significativa no declínio progressivo da função renal, bem como na mortalidade cardiovascular, em doentes com diabetes e DRC (6,8).

Os mecanismos pelos quais os aGLP-1 podem conferir proteção renal incluem melhor controlo glicémico, perda de peso, aumento da natriurese e redução da inflamação e stress oxidativo, pelo que são incluídos nas diretrizes de gestão da diabetes em doentes com DRC (2,6,9).

2.2.5 Outras classes farmacológicas

Os inibidores do recetor da angiotensina-neprilisina (ARNIs) são uma classe recente de fármacos que combinam bloqueio do sistema renina-angiotensina com inibição da neprilisina, aumentando peptídeos vasoativos benéficos. Mostraram benefícios em doentes com IC, mas o seu efeito adicional na progressão da DRC, na ausência de IC, é incerto. Atualmente, não são recomendados unicamente para prevenção da progressão da DRC em doentes sem IC (6).

Os antagonistas do recetor da endotelina são uma nova classe investigada no tratamento da doença renal. O atrasentan, estudado no ensaio SONAR em doentes com DRC e DM2, mostrou benefício em desfechos renais num subgrupo selecionado, mas com risco aumentado de retenção de líquidos e anemia. O sparsentan, um antagonista duplo da endotelina e da angiotensina II, está a ser estudado na Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF) e na Nefropatia por IgA, tendo já recebido aprovação da FDA para esta última (9).

2.3 Doença Renal em Estadio Terminal

A DRET, ou insuficiência renal terminal, representa a fase mais avançada da doença renal (9). Os principais parâmetros e critérios utilizados para a definir são uma TFGe muito baixa de $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, a categoria G5 e a mais grave de DRC, ou a necessidade de terapia de TSR (2).

Nesta fase, os rins já não conseguem desempenhar adequadamente as suas funções vitais para manter o equilíbrio do organismo (8).

Portanto, o início da diálise de manutenção é frequentemente utilizado como um critério para DRET, ainda que alguns autores especifiquem uma duração mínima de diálise por ≥ 28 dias, ≥ 30 dias ou ≥ 90 dias (9).

A realização de um transplante renal também é considerada um critério de DRET (9).

2.3.1 Terapêutica de Substituição Renal

A TSR é a principal terapêutica de resgate para todas as pessoas com insuficiência renal avançada. O termo engloba várias modalidades de tratamento, cada uma com as suas vantagens, limitações e implicações para a sobrevivência e qualidade de vida, sendo a escolha da modalidade individualizada para cada doente (8).

A TSR inclui a diálise, que pode ser através de hemodiálise (HD) ou de diálise peritoneal (DP) e o transplante renal (TR) (1):

- Diálise: É a modalidade de TSR mais utilizada globalmente. A HD pode ser realizada em centros de diálise ou em casa, enquanto a DP geralmente é realizada no domicílio. A diálise peritoneal é subutilizada devido a barreiras socioeconómicas, ideias erradas de que é inferior à hemodiálise, falta de formação específica entre os nefrologistas e pouca informação dada aos doentes antes de começarem a diálise. A escolha da modalidade inicial é influenciada por fatores clínicos e sociais (8).
- Transplantação Renal: É a modalidade mais desejada e preferida. Oferece resultados clínicos superiores e melhor qualidade de vida em comparação com a diálise. No entanto, a escassez de órgãos é uma grande limitação. A maioria dos candidatos a transplante necessita de alguma forma de diálise antes de serem transplantados (8).

2.3.2 Preparação para a Terapêutica de Substituição Renal

O planeamento da TSR deve ser iniciado de forma proativa em doentes com doença renal crónica avançada, idealmente quando a TFGe atinge valores inferiores a 15–20 ml/min/1,73 m² ou quando o risco de necessidade de TSR ultrapassa os 40% num horizonte de dois anos. No entanto, além disso, é fundamental abordar os sintomas e evitar iniciar a terapêutica de diálise com base apenas nos valores laboratoriais. Este planeamento precoce permite preparar as múltiplas atividades clínicas e logísticas envolvidas na transição para diálise ou transplantação (2).

O planeamento deve também considerar a modalidade de diálise preferencial e os tempos necessários para garantir um acesso adequado: uma fístula arteriovenosa requer tempo para maturação e um cateter peritoneal para cicatrização, sendo por isso necessário antecipar a sua colocação. Atrasos nesta preparação podem levar à utilização inapropriada de cateteres venosos centrais, com maior risco de complicações (2).

Existem ferramentas de previsão de risco que ajudam a identificar o momento adequado para iniciar a educação sobre modalidades dialíticas, referência para criação de acessos vasculares ou encaminhamento para transplante. Um risco estimado de >40% de progressão para falência renal em dois anos ou uma TFG <15 ml/min/1,73 m² são geralmente aceites como limiares para avançar com estes passos, embora limiares mais baixos (por exemplo, >20%) possam ser considerados para otimizar a preparação em centros com tempos de espera mais longos (2).

2.3.3 Cuidados Paliativos

Outra abordagem distinta, são os cuidados conservadores ou paliativos que consistem em tratar a insuficiência renal sem recorrer à TSR. Estes incluem o controlo da progressão da doença, alívio de sintomas, prevenção e tratamento de complicações e planeamento antecipado de cuidados. Esta abordagem pode ser adequada para doentes mais idosos ou frágeis, com várias doenças e baixo estado funcional, nos quais a diálise oferece poucos benefícios (8).

Capítulo 3: Inibidores do SGLT-2

3.1- O que são os recetores SGLT-2 e onde se encontram?

Os recetores SGLT-2 são proteínas transportadoras de sódio e glicose (6). A sua principal função é a reabsorção da glicose a nível renal (16). Estes recetores encontram-se nas membranas apicais das células tubulares renais dos segmentos iniciais do túbulo contornado proximal (6,16). Nestes locais, ocorre reabsorção da maior parte da glicose filtrada, impedindo a sua eliminação na urina, ou seja, a glicosúria (16).

A reabsorção ocorre através do cotransporte de sódio (Na^+) e glicose do lúmen tubular para o citoplasma das células tubulares, sendo esse um mecanismo de transporte ativo secundário que depende do gradiente eletroquímico de Na^+ , estabelecido pela ação da bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ (13,16). A restante glicose é reabsorvida nos segmentos finais do túbulo proximal pela proteína SGLT-1 (16).

3.2- Mecanismo de ação e efeitos fisiológicos

Os iSGLT-2 ou gliflozinas, são uma classe de medicamentos que atua nos rins para bloquear a ação desse cotransportador, ou seja impedir a reabsorção da glicose e sódio no túbulo proximal, levando ao aumento da glicosúria (9,13,16,17). Inicialmente desenvolvidos para o tratamento da DM2, estudos subsequentes demonstraram os seus benefícios na redução da proteinúria e na proteção da função renal (8).

Os iSGLT-2 influenciam a DRC através de múltiplos mecanismos de ação, que podem ser agrupados em hemodinâmicos, metabólicos e efeitos diretos no rim a nível celular e molecular (13,17).

3.2.1 Mecanismo Primário: Ativação do Feedback Tubuloglomerular e Redução da Pressão Intraglomerular

A inibição do SGLT-2 faz aumentar a entrega de sódio e glicose à mácula densa (16,17), ativando o feedback tubuloglomerular. Este mecanismo leva à produção de adenosina, que induz vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular. Este aumento na entrega de sódio à mácula densa ativa o feedback tubuloglomerular (13,16,17).

Por sua vez, a ativação do feedback tubuloglomerular leva à vasoconstrição da arteríola aferente, o que resulta numa redução da pressão intraglomerular (13,16,17).

Esta redução da pressão intraglomerular e da hiperfiltração é considerado o mecanismo central para a proteção renal (13,17). Ajuda a preservar a viabilidade glomerular e contribui para a redução da albuminúria (13,16,17). Além disso, a adenosina pode reduzir a secreção de renina, atenuando a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (16).

3.2.2 Efeitos Hemodinâmicos (para além do feedback tubuloglomerular)

Quando se inicia um iSGLT2, a excreção urinária de glicose induz uma diurese osmótica, acompanhada de natriurese. Isto resulta numa redução do volume plasmático, levando a uma redução da pressão arterial (13,16). Esta redução da pressão arterial é rápida e sustentada (13).

Há também uma melhoria da sensibilidade ao sal e uma atenuação da hiperatividade do nervo simpático (13,17).

3.2.3 Efeitos Metabólicos

Ao promoverem a glicosúria, estes fármacos reduzem os níveis de glicose no sangue. Isto leva à redução da glicotoxicidade e à melhoria da sensibilidade à insulina (13,16).

Para além disso, os iSGLT-2 promovem a perda de peso, a redução da lipotoxicidade e a redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico (13).

Ademais, otimizam a utilização e entrega de substratos energéticos pelo rim (17). Promovem a lipólise e estimulam a cetogénese, aumentando a produção de corpos cetónicos, que servem como uma fonte de energia eficiente para órgãos sob stress, como os rins e o coração (13,17).

3.2.4 Efeitos Renais Diretos (Celulares e Moleculares)

Os efeitos renais diretos dos iSGLT-2 estão resumidos na tabela 4.

Os iSGLT2 podem inibir a atividade do trocador sódio-hidrogénio no rim, o que também contribui para a natriurese (13,16).

Para além disso, a inibição do transportador SGLT-2 reduz a sua atividade no túbulo contornado proximal, diminuindo o consumo de oxigénio no córtex renal (13,16). Isto ajuda a resolver o desequilíbrio intra-renal entre a procura e a oferta de oxigénio (13).

Estes fármacos parecem ter efeitos benéficos na autofagia, processo que remove proteínas e organelas danificadas. A disfunção autofágica contribui para o dano renal (17). Os iSGLT-2 promovem o fluxo autofágico nas células tubulares proximais, melhorando a eficiência celular e a sobrevivência (13). Isto pode envolver a regulação das vias de sinalização AMPK e mTOR (13,17).

Ademais, as gliflozinas estão envolvidas na melhoria da função endotelial e na redução do stress oxidativo (13,16,17).

Adicionalmente, os iSGLT-2 podem reduzir a fibrose renal, em parte, através da redução da hipóxia, inflamação, stress oxidativo e ativação do sistema renina-angiotensina, podendo, ainda, suprimir cascatas inflamatórias e a expressão de fatores profibróticos (13).

Importa ainda referir que estes fármacos demonstraram uma melhoria da eritropoiese, redução da senescência tubular, melhoria da perda de podócitos e redução do dano glomerular (13).

Tabela 4 - Efeitos Renais Diretos dos iSGLT-2 (Celulares e Moleculares) (13,16,17).

Inibição do trocador sódio-hidrogénio
Redução da Hipóxia Renal
Melhoria da Função Mitocondrial e Promoção da Autofagia
Redução da Disfunção Endotelial e Stress Oxidativo
Redução da Inflamação e Fibrose Renal
Melhoria da Eritropoiese
Redução da Senescência Tubular

Melhoria da Perda de Podócitos
Redução do Dano Glomerular

3.2.5 Sinergia com Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina

Os iSGLT-2 podem ter um mecanismo de ação potencialmente sinérgico com BSRAs. Enquanto os iSGLT-2 revertem a vasodilatação da arteríola aferente, os BSRAs induzem vasodilatação da arteríola eferente, e a combinação pode levar a uma maior redução da pressão glomerular (13).

3.3 Principais Ensaios Clínicos dos iSGLT-2 na DRC

Vários têm sido os estudos acerca do papel dos iSGLT-2 na DRC (10,16). As principais características e resultados dos mesmos encontram-se, respectivamente, nas tabelas 5 e 6.

3.3.1 *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)*

O CANVAS refere-se a um ensaio clínico randomizado e controlado que avaliou a segurança e a eficácia cardiovascular da canagliflozina em indivíduos com DM2 (16,20).

O programa CANVAS, que juntou os estudos CANVAS e CANVAS Renal (CANVAS-R), foi desenhado para avaliar de forma rigorosa os efeitos e segurança da canagliflozina na saúde cardiovascular e renal (21).

O resultado primário predefinido foi um composto de morte por causas cardiovasculares, EAM não fatal ou AVC não fatal (21).

Os desfechos secundários incluíram mortalidade total e cardiovascular, progressão da albuminúria (definida como um aumento de mais de 30% na albuminúria e uma mudança de categoria) e um composto de morte CV e hospitalização por IC (21).

Para além disso, os principais resultados renais exploratórios pré-especificados incluíam a regressão da albuminúria e um composto renal que compreendia uma redução sustentada de 40% na TFGe, ou seja, em pelo menos duas medições consecutivas com mais de 30 dias de intervalo, a necessidade de TSR ou morte por causas renais (21).

Foram também avaliados resultados de segurança como risco de amputação e fratura óssea, cetoacidose, infeções genitais, depleção de volume e diurese (21).

O programa contou com um total de 10 142 participantes com DM2 e HbA1c entre 7,0% e 10,5%. Os critérios de inclusão exigiam, ainda, uma idade ≥ 30 anos com doença cardiovascular aterosclerótica sintomática ou ≥ 50 anos com ≥ 2 fatores de risco cardiovascular. Todos os participantes tinham uma TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² no início do estudo (21).

A TFGe média foi de 76,5 ml/min/1,73 m² e a mediana da RACU foi de 12,3 mg/g, sendo que 22,6% tinham microalbuminúria e 7,6% macroalbuminúria. Cerca de 65,6% tinham história de doença cardiovascular. As características basais foram semelhantes entre os grupos de canagliflozina e placebo (21).

Relativamente aos resultados do estudo, a canagliflozina reduziu a taxa do desfecho primário em comparação com o placebo (26,9 vs. 31,5 eventos por 1000 doentes/ano), com um HR de 0,86 (IC 95%: 0,75–0,97). O estudo demonstrou não inferioridade da canagliflozina em relação ao desfecho cardiovascular ($p < 0,001$) e evidenciou também superioridade em comparação com o placebo ($p = 0,02$) (21).

O protocolo do programa CANVAS incluía uma sequência pré-definida de testes de hipótese para a análise dos desfechos secundários, que abrangiam a morte por qualquer causa, a morte por causas cardiovasculares, a progressão da albuminúria e o desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC (21).

Ao nível dos desfechos secundários estabelecidos no programa CANVAS, como o primeiro (morte por qualquer causa) não atingiu significância estatística (HR de 0,87; IC 95%: 0,74–1,01; $p = 0,24$), a sequência de testes formais foi interrompida, sendo os restantes desfechos analisados de forma exploratória (21).

Apesar disso, observaram-se tendências favoráveis com a canagliflozina nos restantes desfechos. A progressão da albuminúria ocorreu menos frequentemente no grupo tratado com canagliflozina (89,4 vs. 128,7 eventos por 1000 doentes/ano), com um HR de 0,73 (IC 95%: 0,67–0,79). No entanto, verificou-se heterogeneidade estatisticamente significativa entre os dois estudos que compunham o programa CANVAS, com um efeito mais pronunciado no CANVAS-R (HR 0,64) em comparação com o CANVAS (HR 0,80) (21).

Nos desfechos renais exploratórios, a regressão da albuminúria foi mais frequente no grupo tratado com canagliflozina (293,4 vs. 187,5 eventos por 1000 doentes/ano), com um HR de 1,70 (IC 95%: 1,51–1,91). Já o desfecho renal composto foi menos comum no grupo tratado com o iSGLT-2 (5,5 vs. 9,0 eventos por 1000 doentes/ano), com um HR de 0,60 (IC 95%: 0,47–0,77) (21).

Em suma, este foi um dos ensaios pioneiros a mostrar o impacto dos iSGLT-2 para além do controlo glicémico e, embora tenha levantado preocupações iniciais sobre certos eventos adversos, como o aumento do risco de amputações e fraturas, estes não foram confirmados em estudos subsequentes (9,20).

3.3.2 *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE)*

O CREDENCE foi o primeiro estudo concebido para avaliar os efeitos nefroprotetores dos iSGLT-2, neste caso da canagliflozina (10,11,15).

O estudo foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu 4401 doentes com DM2 e DRC. Os participantes tinham, no mínimo, 30 anos de idade e uma HbA1c entre 6,5% e 12,0%. A DRC foi definida por uma TFGe entre 30 e 90 ml/min/1,73 m² (utilizando a fórmula CKD-EPI) e albuminúria com RACU entre 300 e 5000 mg/g (15).

Todos os doentes estavam a receber uma dose estável, há pelo menos quatro semanas, de um BSRA. Não era permitido o uso concomitante de dois agentes desta classe nem de ARMs. Os participantes foram recrutados em 690 centros distribuídos por 34 países. As características basais eram semelhantes entre os grupos de intervenção. A TFGe média era de 56,2 ml/min/1,73 m² e a RACU era de 927 mg/g (15).

O desfecho primário avaliado no estudo inclui DRET, definida como diálise por pelo menos 30 dias, transplante renal, ou uma TFGe sustentada inferior a 15 mL/min/1,73 m²; duplicação do nível de creatinina sérica em relação ao valor basal (por pelo menos 30 dias) e morte por causas renais ou cardiovasculares (15).

Foram também considerados vários desfechos secundários, a destacar um desfecho renal específico composto constituído por DRET, duplicação do nível de creatinina sérica ou morte por causas renais (15).

O estudo CREDENCE demonstrou que a canagliflozina reduziu significativamente a taxa do desfecho primário composto em comparação com o placebo (43,2 vs. 61,2 eventos por 1000 doentes/ano), correspondendo a uma redução do risco relativo de 30%. O HR foi de 0,70 (IC 95%: 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Devido à eficácia evidente, o estudo foi interrompido precocemente na análise interina planeada (15).

Relativamente ao composto renal específico, este foi 34% mais baixo no grupo tratado com canagliflozina, sendo o HR de 0,66 (IC de 95%, 0,53 a 0,81; $p < 0,001$) (15).

O estudo CREDENCE concluiu que a canagliflozina, adicionada ao tratamento padrão com BSRA, proporciona uma proteção renal e cardiovascular significativa em doentes com DM2 e DRC. Os resultados validam o benefício dos iSGLT-2 nesta população de alto risco, indo além do controlo glicémico e sugerindo mecanismos adicionais de proteção renal. Além disso, o perfil de segurança foi favorável, sem aumento significativo de amputações ou fraturas, ao contrário do observado no programa CANVAS (15).

3.3.3 *Dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD)*

O DAPA-CKD foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego e controlado por placebo, que avaliou o efeito da dapagliflozina (10 mg/dia) em doentes com DRC, com ou sem DM2 (18,19,22).

O ensaio incluiu 4304 adultos com DRC proteinúrica, com ou sem DM2 (presente em 67,5% dos participantes), apresentando uma TFG_e entre 25 e 75 ml/min/1,73 m² e RACU entre 200 e 5000 mg/g, todos sob tratamento estável com um BSRA. As causas da DRC eram variadas, sendo a mais comum a nefropatia diabética e, entre os participantes sem diabetes, predominava a glomerulonefrite crónica, especialmente a nefropatia por IgA. Em comparação com outros ensaios, como o CREDENCE, o DAPA-CKD incluiu doentes com TFG_e média mais baixa e abrangeu uma população mais diversa, incluindo pessoas sem diabetes (18,19).

A TFG_e média era de 43,1 mL/min/1,73 m² e a mediana da RACU era de 949 mg/g. As características basais dos participantes designados para dapagliflozina e placebo eram semelhantes (22).

O composto do desfecho primário abrangia um declínio sustentado na TFG_e de pelo menos 50%, DRET, ou morte por causas renais ou cardiovasculares (18,19).

Por sua vez, os desfechos secundários incluíram o composto de declínio sustentado na TFG_e pelo menos 50%, DRET, ou morte por causas renais; o composto de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC, e morte por qualquer causa (18).

A dapagliflozina demonstrou uma redução significativa do risco no desfecho primário composto. Este evento ocorreu em 9,2% dos participantes tratados com dapagliflozina, comparado com 14,5% no grupo placebo. O HR foi de 0,61 (IC 95%, 0,51 a 0,72; $p < 0,001$), indicando uma redução de 39% no risco relativo. O número necessário para tratar (NNT) para prevenir um evento foi de 19 (IC 95%, 15 a 27) (18).

Relativamente aos desfechos secundários, a dapagliflozina demonstrou uma redução significativa do risco no desfecho renal composto com um HR de 0,56 (IC 95%, 0,45 a 0,68; $p < 0,001$) (18). Também reduziu significativamente o risco de eventos CV, como hospitalização por IC ou morte CV, bem como a mortalidade total. As mortes CV, principalmente por IC ou morte súbita, foram também numericamente inferiores com a dapagliflozina. Estes benefícios foram consistentes em diferentes subgrupos da população estudada (22).

Devido à eficácia evidente da intervenção, o ensaio foi interrompido precocemente por recomendação do comité independente de monitorização de dados (18,19).

O ensaio DAPA-CKD concluiu que a dapagliflozina reduziu significativamente o risco de progressão da doença renal e de morte por causas renais ou cardiovasculares em doentes com DRC, independentemente da presença de DM2. O tratamento também prolongou a sobrevivência, sobretudo através da redução de mortes não cardiovasculares, como por infeções e neoplasias. Além disso, o perfil de segurança da dapagliflozina foi consistente com dados anteriores, sem aumento relevante de eventos adversos em relação ao placebo (18).

3.3.4 *Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY)*

O estudo EMPA-KIDNEY foi desenhado para avaliar os efeitos da empagliflozina, numa ampla população de doentes com DRC de diversas etiologias. Ao contrário de estudos anteriores, procurou incluir proporcionalmente mais doentes sem diabetes, alguns com TFGe inferior a 30 ml/min/1,73 m² e com níveis baixos de albuminúria, medidos pela RACU (23).

Foram incluídos adultos com DRC e TFGe entre 20 e <45 ml/min/1,73 m², independentemente da albuminúria, ou entre 45 e <90 ml/min/1,73 m² com RACU \geq 200 mg/g. A presença de diabetes não era um critério obrigatório, e os participantes deveriam estar, na maioria dos casos, a tomar um BSRA (23).

Foram aleatorizados 6609 doentes com TFGe média de 37,3 ml/min/1,73 m². A mediana da RACU foi 329 mg/g, com quase metade dos doentes (48,3%) com valores \leq 300 mg/g.

O desfecho primário foi um composto de progressão da DRC - definida como TFGe <10 ml/min/1,73 m², queda sustentada da TFGe \geq 40% em relação ao valor basal, DRET ou morte renal - ou morte cardiovascular (23).

Por sua vez, os desfechos secundários incluíram: hospitalização por IC ou morte CV, hospitalização por qualquer causa, mortalidade por todas as causas, um desfecho renal

isolado de progressão da DRC, com as mesmas características do desfecho primário, e ainda um desfecho composto de DRET ou morte CV. Foram também avaliados desfechos de segurança, incluindo eventos adversos graves como infecções genitais/urinárias, hipercaliemia, cetoacidose, fraturas, entre outros (23).

Após uma mediana de seguimento de 2 anos, a empagliflozina reduziu o risco do desfecho primário em 28% comparativamente ao placebo (13,1% vs 16,9%; HR 0,72; IC 95%: 0,64–0,82; $p < 0,001$). Este benefício foi consistente independentemente da presença de diabetes ou do nível inicial de TFGe. Verificou-se também uma redução significativa da hospitalização por qualquer causa (HR 0,86; IC 95%: 0,78–0,95; $p = 0,003$). No entanto, não houve diferenças significativas nos desfechos isolados de hospitalização por IC, morte cardiovascular ou mortalidade global. A empagliflozina também abrandou a taxa de declínio da TFGe ao longo do tempo e demonstrou uma redução modesta na pressão arterial, peso corporal e RACU (19% inferior ao placebo). As taxas de eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos (23).

Em conclusão, o EMPA-KIDNEY demonstrou que a empagliflozina reduz significativamente o risco de progressão da DRC ou morte cardiovascular numa ampla gama de doentes, reforçando o papel dos iSGLT-2 como terapêutica nefroprotetora robusta e de aplicação generalizada na prática clínica (23).

Tabela 5: Características dos principais ensaios clínicos dos iSGLT-2 na DRC (15,18,19,21-23).

Estudo (Ano de publicação)	Fármaco (Dose)	Objetivo principal	População (nº total → % com DM2)	Crítérios de inclusão	TFGe média (ml/min /1,73 m²)	Albuminúria: mediana do RACU (mg/g)	Desfecho primário	Desfechos secundários e/ou exploratórios renais
CANVAS (2017)	Canagliflozina (100 ou 300 mg)	Desfechos cardiovasculares	10142 → 100%	-HbA1c entre 7,0% e 10,5% - TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m ² - ≥ 30 anos com DCV estabelecida ou ≥ 50 anos com ≥ 2 fatores de risco para DCV	76,5	12,3	-Morte CV -IAM não fatal -AVC não fatal	-Progressão da albuminúria - Composto renal: queda sustentada de 40% na TFGe, necessidade de TSR ou morte renal
CREDESCENCE (2019)	Canagliflozina (100 mg)	Desfechos renais	4401 → 100%	-DRC + DM2 (HbA1C 6,5-12%) -Idade ≥ 30 anos -TFGe entre 30-90 mL/min/1,73 m ² -RACU entre 300-5000 mg/g -Tratamento prévio ≥ 4 sem com um BSRA	56,2	927	-DRET (diálise, transplante ou TFGe ≤ 15 mL/min/1,73 m ²) -Duplicação da creatinina sérica -Morte por causas renais ou CV	-Composto renal-alvo: DRET, duplicação da creatinina, morte renal
DAPA-CKD (2020)	Dapagliflozina (10 mg)	Progressão da DRC e mortalidade	4304 → 67,5 %	-Idade ≥ 18 anos	43,1	949	-Declínio sustentado da TFGe ≥ 50%	-Desfecho renal isolado (sem morte CV)

				-TFGe entre 25-75 mL/min/1,73 m ² - RACU entre 200 e 5000 mg/g -Tratamento prévio ≥ 4 sem com um BSRA			-DRET -Morte CV ou renal	
EMPA-KIDNEY (2022)	Empagliflozina (10 mg)	Progressão da DRC e hospitalização	6609 → 46%	-Idade ≥ 18 anos -TFGe entre 25 e <45 mL/min/1,73 m ² ou entre 45 e <90 + RACU ≥ 200 mg/g -Tratamento prévio ≥ 4 sem com um BSRA	37,3	329	-Composto de progressão da DRC (que incluía TFGe <10 ml/min/1,73 m ² , queda sustentada da TFGe ≥40% em relação ao valor basal, DRET ou morte renal) - Morte CV	- Progressão da doença renal (igual ao composto primário) - Desfecho composto de DRET ou morte por causas cardiovasculares

Tabela 6: Resultados dos principais ensaios clínicos dos iSGLT-2 na DRC (15,18,19,21-23).

Estudo (Ano de publicação)	Desfecho primário → HR (IC 95%); p value	Desfechos secundários renais → HR (IC 95%); p value
CANVAS (2017)	HR: 0,86 (0,75–0,97); $p = 0,02$	- Progressão albuminúria: HR: 0,73 (0,67-0,79) - Composto renal: HR: 0,60 (0,47-0,77)
CREDESCENCE (2019)	HR: 0,70 (0,59–0,82); $p < 0,00001$	-Composto renal-alvo → HR: 0,66 (0,53–0,81); $p < 0,00001$
DAPA-CKD (2020)	HR: 0,61 (0,51–0,72); $p < 0,001$	HR: 0,56 (0,45–0,68); $p < 0,001$
EMPA-KIDNEY (2022)	HR: 0,72 (0,64–0,82); $p < 0,001$	- Progressão da doença renal → HR: 0,71 (0,62–0,81); $p < 0,001$ - DRET ou morte por causas CV → HR: 0,73 (0,59 a 0,89)

3.4 Recomendações terapêuticas atuais dos iSGLT-2

3.4.1 Indicações para pessoas diabéticas

Tanto as guidelines da KDIGO 2024 como as da KDIGO 2022 recomendam os iSGLT-2 para pacientes com DM2, DRC e uma TFG_e ≥20 ml/min por 1,73 m² (2,14).

Para além disso, os iSGLT2 são recomendados como terapia de primeira linha na DM2 com DRC, preferencialmente em combinação com metformina quando a função renal o permite. Podem, ainda, ser adicionados ao tratamento mesmo com controlo glicémico adequado, devido aos seus benefícios renais e cardiovasculares (14).

3.4.2 Indicações para pessoas sem diabetes

De acordo com as guidelines da KDIGO 2024, os iSGLT-2 são recomendados para adultos com DRC com uma TFG_e ≥20 ml/min/1,73 m² e uma razão albumina/creatinina na urina ≥200 mg/g (≥20 mg/mmol). Também são recomendados para adultos com DRC e IC, independentemente do nível de albuminúria. Para além disso, são sugeridos em adultos com TFG_e entre 20 e 45 ml/min por 1,73 m² e RACU <200 mg/g (<20 mg/mmol) (2).

Uma vez iniciado, é aceitável continuar o tratamento com iSGLT-2 mesmo que a TFG_e caia abaixo de 20 ml/min/1,73 m², a menos que o medicamento não seja tolerado ou que se inicie a TSR (2).

3.4.3 Que fármaco escolher?

A diretriz da KDIGO 2024 menciona vários iSGLT-2 que foram avaliados em ensaios clínicos (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina, remogliflozina, sotagliflozina, tofogliflozina) (2).

Deve dar-se prioridade a agentes com benefícios renais e/ou cardiovasculares documentados e ter em consideração a TFG_e. No entanto, não especifica um fármaco em particular como sendo mais indicado do que outros para a DRC (2,14).

A escolha pode, assim, depender de fatores como disponibilidade local, custo e perfil de tolerabilidade individual do paciente (2).

3.5 Efeitos adversos e contra-indicações dos iSGLT-2

3.5.1 Efeitos adversos

Os iSGLT-2 são considerados fármacos seguros, destacando-se pelos seus efeitos sistêmicos benéficos e pelo baixo risco de efeitos adversos graves (16). Alguns efeitos adversos a destacar são as infeções micóticas genitais, infeções do trato urinário (ITUs), efeitos relacionados com o volume e tensão arterial, cetoacidose diabética (CAD), risco de amputação de membros inferiores e hipoglicemia (6,16,20).

3.5.1.1 Infeções micóticas genitais

São o efeito adverso mais comumente associado aos iSGLT-2 (16). Este risco pode ser 2 a 6 vezes maior em comparação com o placebo (13).

Análises agrupadas de estudos indicaram uma taxa maior de infeções genitais ligeiras com iSGLT-2 em doentes com DM2 e DRC. Estudos iniciais com canagliflozina (CANVAS) e empagliflozina (EMPA-REG) também relataram risco superior, embora ensaios posteriores como o DAPA-CKD e o EMPA-KIDNEY tenham tido menos eventos reportados (9).

Embora possam levar à descontinuação do tratamento ou impactar a qualidade de vida em alguns doentes, a maioria destes casos são ligeiros ou moderados e respondem bem ao tratamento padrão com agentes tópicos ou antifúngicos orais em dose única (2,13).

Os doentes devem ser aconselhados a monitorizar sinais e sintomas e a manter uma higiene genital adequada (16).

3.5.1.2 Infeções do trato urinário:

A eliminação de glicose na urina, especialmente em doentes diabéticos, pode resultar num aumento de até 4 vezes na frequência de infeções do trato urinário. Estas tendem a ser leves a moderadas e respondem ao tratamento padrão, sem a necessidade de interromper o medicamento (16).

Apesar desse mecanismo de ação propício, os ensaios clínicos e meta-análises realizadas apresentaram resultados variados. De facto, a maioria das ITUs em pessoas a tomar iSGLT-2 não parecem estar diretamente relacionadas com a ação do medicamento (2,20).

Na análise de 14 ensaios em doentes com diabetes, a ertugliflozina mostrou um "maior risco", e a canagliflozina um "risco maior sem significância", em comparação com placebo (20). No entanto, uma análise de ensaios específicos (CANVAS, CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY) relatou um "risco semelhante" ao placebo, e um estudo de mundo real encontrou "nenhum aumento de risco" de infeções graves que exigissem internamento (9).

3.5.1.3 Efeitos relacionados com o volume e pressão arterial

A inibição do SGLT2 promove diurese osmótica e natriurese, levando a uma ligeira contração do volume plasmático e a uma modesta redução da pressão arterial, entre 3–7 mmHg na pressão sistólica e 1–3 mmHg na pressão diastólica (6,13,16).

Em algumas populações suscetíveis, como idosos ou doentes sob terapêutica com diuréticos, a contração do volume plasmático pode precipitar hipotensão ou sintomas relacionados com depleção volêmica. No entanto, trata-se de um efeito adverso raro (6,13). Ainda assim, é fundamental uma monitorização adequada da pressão arterial, podendo ser necessário ajustar a dose de outros fármacos anti-hipertensores (6).

3.5.1.4 Cetoacidose Diabética

O risco de cetoacidose é particularmente relevante em doentes com diabetes tipo 1, nos quais os iSGLT-2 não são geralmente recomendados. Em doentes com diabetes tipo 2, esse risco pode aumentar em situações específicas, como em contexto de doença aguda ou durante o período perioperatório (20).

A CAD é um evento adverso raro, mas potencialmente grave. Foram reportados casos sobretudo em doentes com diabetes mellitus tratados com insulina (16). No ensaio CANVAS, observou-se um aumento do risco de CAD com a canagliflozina em comparação com o placebo, embora o número absoluto de casos tenha sido reduzido (21).

Ainda assim, nos principais ensaios clínicos, o risco de CAD foi substancialmente inferior aos benefícios globais associados à utilização destes fármacos (2).

3.5.1.5 Risco de amputação de membros inferiores

A associação entre iSGLT-2 e amputação de membros inferiores tem sido controversa e debatida (16).

Os estudos CANVAS e CANVAS-R indicaram um possível aumento do risco de amputações com a canagliflozina, mas este achado ocorreu em doentes com fatores predisponentes como doença arterial periférica (DAP), amputações prévias, neuropatia ou doença renal. As limitações metodológicas incluem a falta de dados sobre a prevalência e gravidade da DAP no início do estudo e critérios pouco rigorosos para amputações. Além disso, os alertas de segurança emitidos pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e FDA em 2017 podem ter influenciado a seleção dos participantes, reduzindo a inclusão de doentes com maior risco nos ensaios subsequentes (16).

Esta associação tem sido inconsistente em estudos posteriores com outros agentes ou em meta-análises mais amplas (20). Ensaio como CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY não demonstraram esse risco acrescido com os iSGLT-2 (9).

Apesar das controvérsias, é essencial manter cuidados rigorosos com os pés em pacientes com diabetes (16).

3.5.1.6 Risco de hipoglicemia

Os iSGLT-2, pelo seu mecanismo de ação independente da insulina, geralmente apresentam um risco menor de hipoglicemia quando usados em monoterapia. No entanto, o risco pode aumentar quando combinados com outros agentes hipoglicemiantes, como sulfonilureias ou insulina (20).

3.5.2 Contraindicações ao uso de iSGLT-2

OS iSGLT2 não devem ser prescritos a doentes com DRC em TSR, ou seja, em diálise ou que passaram por transplante renal, principalmente devido à falta de dados dos ensaios clínicos nestas populações (6,13).

Para além disso, as gliflozinas não devem ser usadas em doentes com diabetes mellitus tipo 1 devido ao risco aumentado de CAD e, também pela falta de dados nestes doentes (6,16).

Em algumas situações agudas e/ou críticas em que os doentes podem estar em maior risco de cetose, como por exemplo durante períodos de jejum prolongado, cirurgias ou doenças médicas graves, é razoável suspender temporariamente iSGLT-2 (2,13).

Para outras condições, a recomendação de não utilizar ou utilizar com precaução baseia-se, sobretudo, na escassez de dados de segurança e eficácia provenientes de ensaios clínicos controlados. Algumas destas situações encontram-se descritas na Tabela 7 (6).

Tabela 7: Condições em que os iSGLT-2 não são recomendados pela evidência limitada nestas populações (6).

Obesidade mórbida (IMC > 45 kg/m ²)
Proteinúria de intervalo nefrótico (RACU > 5000 mg/g)
Doença Renal Poliquística
Glomerulonefrite (para além da nefropatia por IgA e GESF onde há alguma evidência)
Doentes que não toleram terapêutica com BSRAs
Pressão arterial mal controlada (sistólica ≥ 160 mmHg ou diastólica ≥ 100 mmHg)

Capítulo 4: Agonistas GLP-1

4.1 GLP-1: Fisiologia, recetores e mecanismo de ação dos aGLP-1

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é uma hormona incretina produzida pelas células L do intestino em resposta à ingestão de alimentos. Desempenha um papel essencial na regulação da glicemia, ao modular a secreção de insulina e glucagon. Além disso, contribui para o controlo do peso corporal ao promover a saciedade e atrasar o esvaziamento gástrico. Os seus efeitos fisiológicos são mediados pela ativação do recetor GLP-1 (rGLP-1), que ativa a via do monofosfato de adenosina cíclico e da proteína quinase A, promovendo ações antioxidantes, anti-inflamatórias e a manutenção da homeostase da glicose (24).

Por sua vez, o recetor do glucagon (rGCG) é ativado pelo glucagon e está associado à melhoria da função e renovação mitocondrial em tecidos como fígado, coração e músculo. Embora a sua ativação isolada possa aumentar a glicemia em jejum, estudos em modelos animais indicam que o glucagon pode melhorar a função renal, reduzindo níveis de ureia e creatinina sérica. Além disso, mostrou efeitos benéficos na diminuição de lesões tubulares e na acumulação de matriz extracelular, sugerindo um papel relevante na atenuação da fibrose renal (25).

Estes dois recetores são alvos de crescente interesse devido aos seus papéis fisiológicos e terapêuticos, especialmente em condições como a DM2 e a DRC (24-26).

Ambos são expressos em várias células do organismo, incluindo nos rins (25,27,28). Estudos em modelos murinos de DRC, incluindo tanto nefropatia diabética como fibrose renal não diabética, demonstraram que os níveis de expressão dos rGLP-1 e rGCG nos rins se correlacionam inversamente com a gravidade da doença. A diminuição da expressão destes recetores sugere que ambos desempenham papéis relevantes na progressão da DRC. Além disso, o silenciamento genético de qualquer um deles agravou as lesões renais nos modelos animais, indicando que são reguladores-chave da fisiopatologia da doença e potenciais alvos terapêuticos (25).

Para fins terapêuticos, a molécula de GLP-1 foi modificada de forma a prolongar a sua ação biológica, originando os aGLP-1, que mimetizam os efeitos do GLP-1 endógeno (24,29).

Deste modo, os aGLP-1 são eficazes na redução da glicose sanguínea (diminuindo a HbA1c em 0.8% a 1.5%) e na promoção da perda de peso. Para além disso, ensaios clínicos demonstraram que os aGLP-1 não só são seguros do ponto de vista cardiovascular, mas também reduzem o risco de MACE, hospitalizações por IC e mortalidade por todas as causas em pessoas com DM2 e alto risco cardiovascular (24,26-28,30).

A nível renal, reduzem consistentemente a albuminúria e abrandam o declínio da TFGe em pessoas com DM2 e DRC (24,28,30). Meta-análises indicam uma redução de 21% no risco de desfechos renais compostos, impulsionada principalmente pela diminuição da macroalbuminúria (24,27).

Adicionalmente, contribuem para a proteção renal através de efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, inibindo vias de danos teciduais (24,25,27,28). A sinalização do rGLP-1 pode aumentar a capacidade antioxidante e reduzir os níveis de stress oxidativo (25). Também podem ter um efeito natriurético e podem reduzir a angiotensina II (24). O rGLP-1 também é encontrado em células renais intrínsecas e células imunes, e a sua ativação reduz a expressão de mediadores pró-inflamatórios e pró-fibróticos (27,28).

4.2 Do controlo glicémico à proteção renal: trajetória dos aGLP-1 na DRC

A evolução do uso dos aGLP-1 na DRC tem sido marcada por uma progressiva ampliação do seu papel terapêutico, que inicialmente era centrado no controlo glicémico e, posteriormente, se alargou à proteção cardiovascular e, mais recentemente, a benefícios renais diretos (8,24).

O uso destes fármacos teve início por volta de 2006, com a introdução dos aGLP-1 e dos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (iDPP4). Nessa altura, as opções disponíveis para o tratamento da DM2 em doentes com DRC avançada limitavam-se essencialmente à insulina e às sulfonilureias, que apresentavam riscos acrescidos de hipoglicemia e não demonstravam benefícios relevantes sobre a progressão da DRC ou eventos cardiovasculares (26).

A evidência inicial dos efeitos renais dos aGLP-1 emergiu de grandes CVOTs, nos quais os desfechos renais eram avaliados como objetivos secundários ou exploratórios (6,8). O *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) demonstrou uma redução significativa no desfecho renal composto, impulsionado sobretudo pela redução da macroalbuminúria persistente, além de

benefícios cardiovasculares e redução da mortalidade em doentes com DRC (24,29,30). De forma semelhante, o *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* (SUSTAIN-6) também evidenciou uma diminuição significativa do desfecho renal composto (24,31). O *Evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome* (ELIXA) mostrou redução na RACU, mas sem alterações relevantes na TFG_e, nem efeitos significativos em eventos cardiovasculares primários compostos (24,26). Por sua vez, no *Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes* (REWIND), observou-se uma redução nos desfechos renais compostos, particularmente na prevenção de nova macroalbuminúria, com análises adicionais sugerindo potencial preservação da função renal através da menor incidência de declínios substanciais da TFG_e (24,31,32). Este ensaio destacou-se ainda pelo longo tempo de seguimento (mediana de 5,4 anos) e pela inclusão de uma população com menor prevalência de doença cardiovascular prévia (32). Por fim, o *Cardiovascular and Renal Outcomes with Efpeglenatide in Type 2 Diabetes* (AMPLITUDE-O) também demonstrou uma redução significativa nos desfechos renais compostos (24).

Contudo, nestes primeiros CVOTs, a proporção de participantes com DRC era relativamente baixa (cerca de 14% a 25%) e os desfechos renais eram secundários, o que limitava a robustez dos dados e exigia confirmação adicional (6,26,27).

Nesse sentido, e reconhecendo a necessidade de ensaios com desfechos renais como objetivo primário, foi desenhado o estudo *Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly* (FLOW), iniciado em 2019. Este foi o primeiro ensaio dedicado exclusivamente à avaliação do impacto renal do semaglutido em doentes com DM2 e DRC (24,27).

Em 2024, o FLOW foi interrompido precocemente devido à demonstração clara de benefício renal (24,28). O semaglutido demonstrou benefícios significativos na redução de eventos renais e cardiovasculares, incluindo menor mortalidade e desaceleração do declínio da função renal, refletida por uma menor perda anual de TFG_e (8,28). Estes resultados consolidam a evidência quanto aos efeitos benéficos dos aGLP-1 na função renal e sobrevivência de doentes com DM2 e DRC (24,26,28).

Portanto, atualmente, os aGLP-1 são considerados terapias baseadas em evidências para a DRD (8). O seu uso para proteção cardiorrenal é especialmente importante se os iSGLT2 forem contraindicados ou como terapia adjuvante. Dados para doentes com DRC não diabética são atualmente limitados (6).

Posto isto, o campo de estudo está em constante evolução, com investigações em curso sobre terapias combinadas e o seu uso em doentes com DRC mais avançada ou em estadio terminal (6).

4.3 Principais ensaios clínicos dos aGLP-1

As tabelas 8 e 9 resumem, respetivamente, as principais características e resultados dos vários estudos.

4.3.1 *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*

O objetivo principal do estudo LEADER foi investigar o efeito cardiovascular da liraglutida, quando adicionada ao tratamento padrão em pacientes com DM2. Naquele momento, esse efeito era desconhecido, e havia preocupação sobre a segurança cardiovascular de novas terapias anti-hiperglicémicas. O estudo foi iniciado em 2010 para avaliar os efeitos a longo prazo da liraglutida nos resultados cardiovasculares (33).

Incluiu um total de 9340 pacientes com DM2, com HbA1c média de 8,7%, e elevado risco cardiovascular. Estes foram aleatoriamente atribuídos a receber liraglutida ou placebo num ensaio duplo-cego (33).

Foram incluídos adultos com DM2 e HbA1c $\geq 7,0\%$, quer estivessem previamente tratados com fármacos anti-hiperglicémicos orais ou insulina, quer não. Os critérios principais exigiam idade ≥ 50 anos com pelo menos uma DCV estabelecida (como cardiopatia isquémica, AVC, doença arterial periférica, DRC \geq estágio 3, ou IC classe II ou III), ou idade ≥ 60 anos com pelo menos um fator de risco CV determinado pelo investigador (como microalbuminúria, hipertensão com hipertrofia ventricular esquerda, disfunção ventricular esquerda ou índice tornozelo-braço $< 0,9$) (33).

O desfecho primário consistiu num desfecho composto de tempo até à primeira ocorrência de morte por causas cardiovasculares, EAM não fatal ou AVC não fatal (33).

Quanto aos desfechos secundários avaliados, o estudo incluiu uma série de desfechos exploratórios pré-especificados, tais como um desfecho cardiovascular composto expandido (que adicionava revascularização coronária, ou hospitalização por angina de peito instável ou IC ao desfecho primário) (33).

Também foram avaliados a morte por qualquer causa, um desfecho microvascular renal e retiniano composto (nefropatia e retinopatia), neoplasias e pancreatite. Todos estes desfechos foram adjudicados de forma cega por um comité de adjudicação de eventos externo e independente (33).

As características demográficas e clínicas dos pacientes eram semelhantes entre os dois grupos. A vasta maioria dos participantes apresentava doença cardiovascular estabelecida (72,4%), DRC em estágio 3 ou superior (24,7%), ou ambas (15,8%) (33).

Os principais resultados demonstraram benefícios clínicos relevantes associados à utilização de liraglutida. O desfecho primário composto ocorreu em 13,0% dos participantes tratados com liraglutida, comparativamente a 14,9% no grupo placebo, correspondendo a uma redução relativa do risco de 13% (HR 0,87; IC 95%: 0,78–0,97; $p < 0,001$ para não inferioridade; $p = 0,01$ para superioridade). A liraglutida foi também associada a uma redução significativa da mortalidade cardiovascular (4,7% vs. 6,0%; HR 0,78; IC 95%: 0,66–0,93; $p = 0,007$) e da mortalidade por todas as causas (8,2% vs. 9,6%; HR 0,85; IC 95%: 0,74–0,97; $p = 0,02$), em comparação com o placebo (33).

Embora as taxas de EAM não fatal, AVC não fatal e hospitalizações por IC tenham sido numericamente mais baixas no grupo da liraglutida, estas diferenças não atingiram significância estatística. Relativamente aos desfechos microvasculares, observou-se uma redução significativa na ocorrência do desfecho composto de eventos renais e retinianos (HR 0,84; IC 95%, 0,73–0,97; $p = 0,02$), impulsionada principalmente por uma menor incidência de nefropatia (HR 0,78; IC 95%, 0,67–0,92; $p = 0,003$) (33).

Em relação à segurança, os efeitos adversos mais frequentes que levaram à descontinuação da liraglutida foram de natureza gastrointestinal. Verificou-se uma maior incidência de doenças agudas da vesícula biliar no grupo da liraglutida (145 casos vs. 90 com placebo). Já a ocorrência de pancreatite foi numericamente inferior com liraglutida, e embora tenha havido mais casos adjudicados de cancro pancreático neste grupo (13 vs. 5), a diferença não foi estatisticamente significativa e os números foram reduzidos. Importa ainda destacar que a liraglutida esteve associada a uma redução de 31% na taxa de hipoglicemia grave e de 20% na hipoglicemia confirmada, em comparação com o placebo (33).

Posteriormente, uma análise do ensaio LEADER, avaliou os efeitos da liraglutida segundo os níveis basais de albuminúria (RACU) e função renal (TFGe) dos pacientes do estudo. Constatou-se que níveis mais elevados da RACU e menor TFGe se associavam a maior risco de eventos CV, IC, eventos renais e morte. A liraglutida demonstrou reduzir os riscos de eventos cardiorrenais e de mortalidade em comparação com o placebo, independentemente do grau de disfunção renal ou albuminúria, com benefícios particularmente evidentes na redução de MACE, progressão da albuminúria e declínio da TTGe (29).

O estudo LEADER reforça, assim, o papel da liraglutida na proteção cardiorrenal em doentes com DM2, para além do seu efeito no controlo glicémico (29,33).

4.3.2 *Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)*

O estudo REWIND foi um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 371 locais em 24 países (31,32).

O objetivo principal foi avaliar o efeito da dulaglutida nos MACE em indivíduos com DM2, com e sem DCV prévia, e com uma ampla gama de controlo glicémico, quando adicionada aos seus regimes anti-hiperglicémicos existentes (32). Uma análise exploratória do estudo REWIND também avaliou o efeito a longo prazo da dulaglutida nos desfechos renais (31).

Os participantes do estudo eram homens e mulheres com 50 anos ou mais, com idade média de 66,2 anos, com DM2 estabelecida ou recentemente diagnosticada, e com historial de evento cardiovascular ou fatores de risco cardiovascular. Para inclusão, exigia-se uma HbA1c $\leq 9,5\%$, uso de até dois antidiabéticos orais com ou sem insulina basal, IMC ≥ 23 kg/m² e TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² (31,32).

A TFGe média foi 76,9 mL/min por 1,73 m² (31). Por sua vez, 22,2 % dos participantes tinha uma TFGe < 60 mL/min por 1,73 m² e 35,0 % tinham RACU $\geq 3,39$ mg/mmol (31,32).

O desfecho primário avaliado foi a primeira ocorrência de um desfecho composto de EAM não fatal, AVC não fatal ou morte por causas cardiovasculares (31,32).

Os desfechos secundários incluíram um desfecho microvascular composto, que integrava componentes retinianos e renais. O desfecho retiniano era definido pela necessidade de fotocoagulação, vitrectomia ou administração de injeções de agentes anti-VEGF, enquanto o desfecho renal incluía o desenvolvimento de macroalbuminúria, um declínio sustentado $\geq 30\%$ na TFGe em relação ao valor basal ou necessidade de TSR (31,32). Importa referir que a análise deste desfecho renal foi classificada como exploratória (31). Foram ainda avaliadas hospitalizações por angina instável, cada componente individual do desfecho cardiovascular primário, mortalidade por todas as causas e episódios de IC que exigiram hospitalização ou atendimento urgente com necessidade de tratamento (32).

Adicionalmente, foram considerados como desfechos secundários as alterações em fatores de risco cardiovascular e controlo glicémico, nomeadamente HbA1c, peso corporal, IMC, PA sistólica, PA média, pressão de pulso, frequência cardíaca, colesterol total, colesterol LDL e rácio cintura-anca, bem como eventos adversos de interesse pré-especificados, incluindo pancreatite aguda, cancro, eventos hepáticos, gastrointestinais,

renais ou urinários graves, reações imunes, taquicardia supraventricular, distúrbios de condução e hipoglicemia grave (32).

No ensaio, o desfecho primário composto ocorreu em 12,0% dos participantes tratados com dulaglutida comparado com 13,4% no grupo placebo. A dulaglutida reduziu significativamente o risco deste desfecho, com um HR de 0,88 (IC 95%: 0,79–0,99; $p=0,026$). Entre os componentes individuais, destacou-se a redução do risco de AVC não fatal (HR 0,76; IC 95%: 0,61–0,95; $p=0,017$), enquanto o EAM não fatal e a morte cardiovascular não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Os benefícios cardiovasculares da dulaglutida foram consistentes em vários subgrupos, independentemente da presença de doença cardiovascular prévia (32).

Relativamente aos desfechos secundários, o desfecho microvascular composto foi menos frequente no grupo da dulaglutida do que no grupo do placebo com HR de 0,87 (IC 95%: 0,79–0,95; $p=0,0020$) (32). Relativamente ao desfecho renal composto, este ocorreu em 848 participantes (17,1%) no grupo da dulaglutida e em 970 (19,6%) no grupo do placebo, correspondendo a uma redução de 15% no risco com a dulaglutida (HR 0,85; IC 95%: 0,77–0,93; $p=0,0004$) (31,32). Este efeito manteve-se mesmo após ajuste para o risco concorrente de morte. Ainda assim, o impacto mais evidente foi observado na redução do desenvolvimento de nova macroalbuminúria (HR 0,77; IC 95%: 0,68–0,87; $p<0,0001$). Quanto ao declínio sustentado $\geq 30\%$ da TFGe, o HR foi de 0,89 (IC 95%: 0,78–1,01; $p=0,066$), e para a necessidade de TSR, o HR foi de 0,75 (IC 95%: 0,39–1,44; $p=0,39$). Para além disso, a dulaglutida foi associada a uma menor incidência de declínios acentuados da função renal e a níveis mais baixos de albuminúria. Esses benefícios renais não foram totalmente explicados pela melhoria da glicemia ou da pressão arterial (31).

Não houve diferenças significativas entre os grupos em mortalidade geral, IC ou hospitalização por angina instável. Contudo, a dulaglutida resultou em maiores reduções de HbA1c, peso, IMC e pressão sistólica, além de um leve aumento da frequência cardíaca (32).

Em relação aos eventos adversos graves, estes foram semelhantes entre os grupos. A dulaglutida apresentou maior incidência de efeitos gastrointestinais, mas não houve diferenças significativas em pancreatite, cancro, eventos renais graves ou hipoglicemia e as reações imunes foram menos frequentes com dulaglutida (32).

Em suma, o estudo REWIND demonstrou que a dulaglutida reduziu significativamente o risco de MACE e de desfechos renais em pessoas com DM2 e um largo espectro de risco cardiovascular, com um perfil de segurança consistente com o de outros aGLP-1 (31,32).

4.3.3 *Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly (FLOW)*

Apesar dos aGLP-1, como a semaglutida, demonstrarem benefícios claros no controlo glicémico, na redução do peso corporal e na diminuição do risco cardiovascular em indivíduos com DM2, a evidência sobre os seus efeitos renoprotetores era, até recentemente, derivada de análises secundárias ou post-hoc de ensaios desenhados para avaliar desfechos cardiovasculares ou metabólicos. Embora esses dados tenham sugerido um potencial efeito benéfico a nível renal, subsistia a necessidade de estudos especificamente concebidos e com poder estatístico adequado para avaliar diretamente desfechos renais (24,26,27). Neste contexto, foi desenvolvido o ensaio FLOW, o primeiro estudo randomizado de fase 3 especificamente desenhado para avaliar os efeitos da semaglutida, um aGLP-1 de administração semanal, na progressão da DRC em doentes com DM2. O objetivo principal foi determinar se a semaglutida seria capaz de atrasar a progressão da DRC e reduzir o risco de insuficiência renal terminal, bem como a mortalidade de causa renal ou cardiovascular (24,27).

O FLOW foi um ensaio internacional, duplo-cego, com grupos paralelos, no qual os participantes foram aleatorizados para receberem semaglutida 1,0 mg por via subcutânea, uma vez por semana, ou placebo, em adição aos cuidados padrão. Estes incluíam a terapêutica de base com BSRAs, sendo o uso de iSGLT2 permitido e estratificado durante a randomização. Foram incluídos adultos com DM2 e DRC pré-existente, definidos pela presença de uma HbA1c $\leq 10\%$ e terapêutica estável com a dose máxima tolerada de um BSRA. Os critérios de elegibilidade para a DRC incluíam uma TFGe entre 50 e 75 mL/min/1,73 m² com uma RACU entre 300 e 5000 mg/g, ou uma TFGe entre 25 e 50 mL/min/1,73 m² com RACU entre 100 e 5000 mg/g (27,28).

A população do ensaio FLOW incluiu 3533 participantes com DM2 e DRC, com uma idade média de 66,6 anos e uma HbA1c média de 7,8%. A TFGe média foi de 47,0 ml/min/1,73 m² e a RACU mediana foi de 568 mg/g, sendo que 68,4% dos participantes apresentavam macroalbuminúria. De acordo com as diretrizes da KDIGO 2024, 68,2% dos participantes foram classificados como estando em risco "muito elevado" de progressão da DRC. Além disso, a população estudada apresentava uma elevada carga de comorbilidades, incluindo DCV em 52,0% dos casos (27).

O desfecho primário composto avaliado neste estudo foi o tempo até à primeira ocorrência de um dos seguintes eventos: insuficiência renal, definida como o início de TRS ou uma TFGe persistentemente inferior a 15 ml/min/1,73 m² durante pelo menos quatro semanas; uma redução persistente igual ou superior a 50% da TFGe (calculada pela fórmula CKD-EPI) em relação ao valor basal; morte por causas renais; ou morte por causas cardiovasculares (27).

No ensaio FLOW, foram avaliados diversos desfechos secundários, classificados como desfechos secundários confirmatórios e desfechos secundários de suporte. Entre os desfechos confirmatórios incluíram-se: a taxa anual de alteração na TFGe, desde a randomização até ao final do ensaio (declive total da TFGe); o tempo até à primeira ocorrência de um MACE composto por EAM não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte cardiovascular; e, ainda, o tempo até à ocorrência de morte por qualquer causa. Estes desfechos foram sujeitos a uma análise hierárquica, sendo testados apenas se a superioridade da intervenção tivesse sido confirmada para o desfecho primário (27).

Os desfechos secundários de suporte incluíram o tempo até à ocorrência de cada um dos componentes individuais do desfecho primário e do desfecho MACE, bem como outras avaliações clínicas e laboratoriais ao longo do tempo. Destacaram-se, entre estes, o tempo até à primeira ocorrência de eventos adversos major nos membros (MALE), definidos como hospitalização por isquemia aguda ou crónica dos membros; a taxa anual de alteração na TFGe entre a semana 12 e o final do ensaio (declive crónico da TFGe); a variação da TFGe entre a randomização e a semana 12; a alteração da TFGe calculada pela fórmula com cistatina C desde a randomização até ao terceiro ano; e a alteração relativa na RACU no mesmo período. Foram ainda avaliadas alterações no peso corporal, na HbA1c, na PA sistólica e diastólica, bem como o número de episódios de hipoglicemia grave, todos desde a randomização até ao fim do ensaio (27).

O ensaio FLOW demonstrou que a semaglutida reduziu significativamente o risco de eventos do desfecho primário composto de progressão da DRC em 24% em comparação com o placebo (HR: 0,76; IC 95%: 0,66–0,88; $p=0,0003$). Relativamente aos componentes renais específicos deste desfecho, observou-se um HR de 0,79 (IC 95%: 0,66–0,94). A semaglutida também reduziu o risco de morte por causas cardiovasculares em 29% (HR 0,71; IC 95%: 0,56–0,89) e atenuou significativamente o declínio da função renal, com uma taxa de redução anual da TFGe mais lenta em comparação com o placebo (28).

Após a confirmação da superioridade da semaglutida no desfecho primário, foram avaliados hierarquicamente três desfechos secundários confirmatórios. Em primeiro lugar, a taxa anual de declínio da TFGe foi significativamente mais lenta no grupo tratado com semaglutida, com uma diferença média de 1,16 ml/min/1,73 m² por ano em relação ao placebo ($p < 0,001$). Em segundo lugar, o risco dos MACE avaliados foi 18% inferior no grupo da semaglutida (HR 0,82; IC 95%: 0,68–0,98; $p = 0,029$). Em terceiro lugar, a semaglutida reduziu o risco de morte por todas as causas em 20% (HR 0,80; IC 95%: 0,67–0,95; $p = 0,01$) (28).

Entre os desfechos secundários de suporte, destacam-se melhorias metabólicas e renais adicionais. A RACU foi reduzida em 40% com semaglutida vs. 12% com placebo, resultando numa redução relativa de 32% (HR 0,68; IC 95%: 0,62–0,75) na semana 104. O peso corporal diminuiu, em média, 4,10 kg adicionais no grupo da semaglutida, e a redução da HbA1c foi superior em 0,81% face ao placebo (28).

No que respeita à função renal, a alteração da TFGe entre a randomização e a semana 12 foi semelhante entre grupos. No entanto, o declive crónico da TFGe, avaliado da semana 12 até ao final do ensaio, favoreceu a semaglutida com uma diferença de 0,94 ml/min/1,73 m² por ano. De igual modo, a TFGe baseada na cistatina C foi 3,39 ml/min/1,73 m² mais elevada com semaglutida na semana 104. Em relação aos MALE, foram observados menos eventos com semaglutida (16 vs. 28; HR 0,56), embora sem significância estatística robusta. Por fim, a incidência de hipoglicemia grave foi semelhante entre os grupos (28).

De forma geral, a semaglutida apresentou um perfil de segurança globalmente favorável, com menos eventos adversos graves em comparação com o placebo. Embora os efeitos gastrointestinais tenham sido mais frequentes e tenham contribuído para um maior número de interrupções do tratamento, e embora se tenha observado uma maior incidência numérica de eventos oculares (excluindo a retinopatia diabética) e de tumores malignos, estes achados não anularam os benefícios significativos da semaglutida nos desfechos renais e cardiovasculares (28).

Assim, os resultados reforçam os benefícios renais, cardiovasculares e metabólicos da semaglutida e sustentam a sua utilidade terapêutica nesta população de doentes com DM2 e DRC (28).

Tabela 8: Características dos principais ensaios clínicos dos aGLP-1 na DRC (27-33).

Estudo (Ano de publicação)	Fármaco (Dose)	Objetivo principal	População (nº total → % com DM2)	Crítérios de inclusão	TFGe média (ml/mi n/1,73 m²)	Albumi- núria: mediana da RACU (mg/g)	Desfecho primário	Desfechos secundários e/ou exploratórios renais
LEADER (2016)	liraglutida (até 1,8 mg por dia)	Desfechos cardiovas- culares	9340 → 100%	- DM2 com HbA1c ≥7,0%, -Idade ≥50 anos + pelo menos uma DCV estabelecida ou -Idade ≥60 anos + pelo menos um fator de risco CV	N/D	N/D	Desfecho composto de tempo até à ocorrência de morte por causas CV, EAM não fatal ou AVC não fatal	- Desfecho microvascular renal e retiniano composto (nefropatia e retinopatia)
REWIND (2019)	Dulaglutida (1,5 mg uma vez por semana sc)	Desfechos cardiovas- culares	9901 → 100%	-DM2 com HbA1c ≤9,5% -≥50 anos -Uso de até dois antidiabéticos orais com ou sem insulina basal -Historial de evento CV ou	76,9	15,91	-Primeira ocorrência de um desfecho composto de EAM não fatal, AVC não fatal ou morte por causas cardiovascula- res	-Desfecho microvascular compost (retiniano e renal)→ o desfecho renal incluía o desenvolvimento de macroalbuminúria, um declínio sustentado ≥30% na TFGe em relação ao valor basal ou necessidade de TSR

				fatores de risco CV -IMC ≥ 23 kg/m ² -TFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² .				
FLOW (2024)	Semaglutida (1,0 mg 1x/semana, sc)	Efeitos renais (Progressão da DRC)	3533 → 100 %	-Idade ≥ 18 anos - DM2 + DRC + TFGe entre 50–75 mL/min/1,73m ² com RACU ≥ 300 mg/g ou TFGe entre 25–50 mL/min/1,73m ² com RACU ≥ 100 mg/g - Tratamento com BSRA, salvo se contraindicado Tratamento com iSGLT2 permitido, mas não obrigatório	47,0	568	Tempo até à ocorrência de um dos seguintes: - Insuficiência renal (definida como o início de TRS ou uma taxa de TFGe persistentemente inferior a 15ml/min/1,73 m ² ≥ 4 sem) - Redução persistente $\geq 50\%$ da TFGe - Morte por causa renal ou CV	A- Desfechos confirmatórios: - Declive total da TFGe B- Desfechos secundários de suporte: - Declive crónico da TFGe - Variação da TFGe entre o início e a semana 12 - Alteração da TFGe calculada pela fórmula com cistatina C desde o início até ao terceiro ano - Alteração relativa na RACU desde o início até ao terceiro ano

Legenda: sc (subcutanea); N/D (não disponível)

Tabela 9 – Resultados dos principais ensaios clínicos dos aGLP-1 na DRC (27-33).

Estudo (Ano de publicação)	Desfecho primário → HR (IC 95%); p value	Desfechos secundários renais → HR (IC 95%); p value
LEADER (2016)	HR 0,87 (0,78–0,97); $p < 0,001$ para não inferioridade; $p = 0,01$ para superioridade	- Desfecho microvascular renal e retiniano composto: HR 0,84 (0,73–0,97); $p = 0,02$ → nefropatia (HR 0,78; IC 95%, 0,67–0,92; $p = 0,003$)
REWIND (2019)	HR de 0,88 (0,79–0,99); $p = 0,026$	- Desfecho microvascular composto: HR 0,87 (IC 95%: 0,79–0,95; $p = 0,0020$) - Desfecho renal composto: HR 0,85 (0,77–0,93); $p = 0,0004$ - Nova macroalbuminúria: HR 0,77 (0,68–0,87); $p < 0,0001$ - Declínio sustentado $\geq 30\%$ da TFGe: HR 0,89 (0,78–1,01); $p = 0,066$ - Necessidade de TSR: HR 0,75 (0,39–1,44); $p = 0,39$
FLOW (2024)	HR: 0,76 (0,66–0,88); $p = 0,0003$	- Declive total da TFGe: foi menos acentuado no grupo tratado com semaglutida em média 1,16 ml/min/1,73 m ² por ano em relação ao placebo ($p < 0,001$)

		<ul style="list-style-type: none">- Declive crónico da TFG_e: mais favorável com semaglutida, com uma diferença de 0,94 ml/min/1,73 m² por ano- Alteração da TFG_e calculada pela fórmula com cistatina C: foi 3,39 ml/min/1,73 m² mais elevada com semaglutida na semana 104-RACU na semana 104: HR 0,68 (0,62–0,75) → redução de 40% no grupo da semaglutida, em comparação com uma redução de 12% no grupo do placebo
--	--	--

4.4 Recomendações terapêuticas atuais

Segundo a KDIGO de 2024, os aGLP-1 são recomendados em adultos com DM2 e DRC que não atingiram as metas glicêmicas individualizadas apesar de terapêutica com modificações no estilo de vida, uso de metformina e um iSGLT-2 (2,14).

Além disso, os aGLP-1 são indicados como alternativa para doentes que não conseguem usar metformina e/ou iSGLT2 devido a intolerâncias, contraindicações ou outras restrições (14).

Em relação à função renal, a elegibilidade para alguns aGLP-1 estende-se a TFGe tão baixas quanto 15 ml/min/1,73 m², e alguns não requerem ajuste de dose com base na função renal. No entanto, há dados limitados sobre a segurança e eficácia em doentes com DRC estadio G5 (TFGe <15 ml/min/1,73 m²) ou em diálise, pelo que se deve ter cautela nestes grupos (14).

Para além disso, a recomendação para usar aGLP-1 aplica-se a recetores de transplante renal, ao contrário dos iSGLT2, mas também com cautela nos estádios avançados da DRC ou em TSR (14).

É importante notar que os aGLP-1 não devem ser usados em combinação com iDPP4 (14).

4.4.1 Escolha do fármaco a usar

A KDIGO 2024 recomenda um aGLP-1 de ação prolongada e a escolha deve priorizar agentes com benefícios cardiovasculares documentados, mencionando como exemplo a liraglutida, semaglutida e dulaglutida, que não requerem ajuste de dose na DRC (2,14).

4.5 Efeitos adversos e contraindicações

4.5.1 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais associados aos aGLP-1 são os gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. Estes tendem a melhorar após algumas semanas de tratamento, e recomenda-se iniciar com doses baixas para os minimizar (24,26,27). A desidratação associada a estes sintomas pode, em alguns casos, contribuir para o agravamento da função renal e o desenvolvimento de LRA (24).

Para além disso, foram reportados aumentos na frequência cardíaca e diminuições na pressão arterial com o uso de aGLP-1 (24).

Posteriormente, a vigilância pós-comercialização sugeriu um possível aumento do risco de pancreatite com os aGLP-1. Conseqüentemente, estes agentes devem ser utilizados com cautela em pacientes com histórico prévio de pancreatite (24). No entanto, no ensaio FLOW a incidência de pancreatite aguda foi 0,6% no grupo de semaglutida versus 0,4% no grupo de placebo (28).

Também se verificou uma proporção ligeiramente superior de doença aguda da vesícula biliar com a semaglutida (2,8 % vs. 2,3 %) Notavelmente, as infecções graves e os eventos cardiovasculares graves ocorreram com menor frequência no grupo do semaglutida em comparação com o placebo (28).

Em geral, os ensaios clínicos têm mostrado que o risco generalizado de eventos adversos graves não aumentou com o tratamento com aGLP-1 em comparação com o placebo, tanto em pacientes com como sem DRC (30).

4.5.2 Contraindicações ao uso de aGLP-1

As diretrizes de prescrição atuais contraindicam o uso de aGLP-1 em pacientes com carcinoma medular da tireoide. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em pessoas com histórico de qualquer forma de cancro da tireoide, apesar da evidência ser contraditória (24).

Para além disso, os aGLP-1 não devem ser combinados com iDPP-4, dado que ambos atuam aumentando os níveis de GLP-1, tornando o seu uso conjunto redundante (24).

Embora exista experiência limitada com aGLP-1 em doentes com TFGe <30 mL/min/1,73m², estes fármacos, nomeadamente liraglutida, semaglutida e dulaglutida, podem ser utilizados com segurança em casos de DRC moderada a grave, pois não são maioritariamente excretados pelos rins, dispensando ajuste posológico. Deve ainda ser feita uma avaliação cuidadosa dos sintomas urémicos, já que estes podem agravar a náusea associada à terapêutica (24).

Em relação aos doentes com DRC não diabética, atualmente os dados são limitados para a utilização de aGLP-1 (6).

Capítulo 5: Antagonistas do recetor mineralocorticoide

5.1 O que são os recetores mineralocorticoides (RM) e onde se encontram?

Os RM são recetores hormonais aos quais se liga a aldosterona e, em menor grau, o cortisol (34-36).

Encontram-se nos túbulos distais e nos ductos coletores dos rins, especialmente no epitélio do ducto coletor, e no cólon (34-36). Também são expressos em níveis mais baixos no coração, nos vasos sanguíneos e no sistema nervoso central (34,35).

Quando ativados pela ligação da aldosterona, os RM migram para o interior do núcleo onde intervêm na regulação da expressão génica, sendo esta a via clássica ou genómica (34-36). Historicamente, os efeitos da aldosterona eram atribuídos predominantemente a esta via. No entanto, os RM também atuam por vias não genómicas, promovendo efeitos rápidos e independentes da transcrição génica, que podem ocorrer no rim em várias células glomerulares, como células mesangiais, podócitos e células endoteliais. Nas células epiteliais renais causa o aumento rápido do cálcio intracelular, ativação de quinases (como c-Src), transativação de recetores como o recetor do fator de crescimento epidérmico, impactando vias intracelulares como as quinases ativadas por mitogénios, a proteína cinase C e a fosfatidilinositol-3 cinase, culminando na síntese de colagénio e na produção de espécies reativas de oxigénio (ERO) (34).

Em condições fisiológicas, os RM desempenham um papel essencial no controlo da pressão arterial, do equilíbrio hidrossalino e da volémia, regulando o transporte de iões e fluidos, bem como respostas adaptativas a lesões. Especificamente no rim, há ativação de canais de sódio epiteliais (ENaC) e da atividade do canal de potássio renal medular externo (ROMK), que garantem a reabsorção eficiente de sódio e a excreção de potássio (34,35).

Por outro lado, a sobreativação dos RM transforma o seu papel fisiológico de regulador homeostático num mediador patológico, promovendo o stress oxidativo, inflamação e fibrose (12,34,35). Estes processos levam a lesão e disfunção dos tecidos, incluindo hipertrofia miocárdica, remodelação ventricular, glomeruloesclerose e dano vascular, sendo comuns em contextos como a DRC e a DM2 (34,35).

5.2- Mecanismo de ação e efeitos dos ARMs

Os ARMs atuam na DRC através de vários mecanismos de ação, principalmente ao contrariar os efeitos prejudiciais da sobreativação destes recetores (34,35).

Em repouso, o RM está ligado a proteínas de choque térmico. Com a ligação da aldosterona, essas proteínas dissociam-se, ativando o recetor e permitindo a sua translocação para o núcleo, onde regula a expressão de genes (34).

Os ARMs não esteroides, como a finerenona, ligam-se ao RM formando um complexo instável, o que impede a acumulação nuclear do complexo RM-aldosterona e reduz o recrutamento de cofatores de transcrição, levando à diminuição da expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-fibróticos (12,35).

Além disso, os ARMs reduzem a quimiotaxia e o recrutamento de células imunes (34).

Ademais, ao inibir a ligação da aldosterona ao RM, os ARMs bloqueiam as vias de sinalização que levariam à produção de ERO (35).

Adicionalmente, ao inibir competitivamente a ação da aldosterona, os ARMs bloqueiam a sua ação, levando a uma redução na reabsorção de sódio (35). Uma menor reabsorção de sódio implica uma menor retenção de água, o que contribui para a redução da tensão arterial (35, 37,38). Simultaneamente, o bloqueio do RM pela finerenona leva a uma diminuição na excreção de potássio pelos rins (35).

Em suma, ao modular a ativação do RM, os ARMs, com particular destaque para os seletivos e não-esteroides como a finerenona, não só influenciam diretamente o equilíbrio hidro-eletrolítico, como também reduzem a inflamação e a fibrose nos tecidos renais e cardíacos, o que contribui para os benefícios protetores cardiorrenais observados em pacientes com DRC e DM2 (34-36).

5.3 ARMs esteroides e não-esteroides: Diferenças e perspectiva histórica

A aldosterona, uma hormona sintetizada pelo córtex adrenal, foi inicialmente identificada na década de 1950 (34,36). O seu papel crucial na regulação dos níveis de sódio e potássio nos rins, através da interação com o RM, foi rapidamente estabelecido (34).

Os ARMs são medicamentos que visam mitigar os efeitos nocivos da aldosterona (34).

Existem duas categorias principais de ARMs: os esteroides, como a espironolactona e a eplerenona, e os ARMs não-esteroides, como a finerenona, esaxerenone, apararenone, ocedurenone e balcinrenone. (34-36).

A tabela 10 inclui as principais diferenças entre os ARMs esteroides e não esteroides.

5.3.1 ARMs esteroides

O primeiro ARM esteroide, a espironolactona, tem sido uma estratégia terapêutica desde a década de 1960 (35).

Os ARMs esteroides possuem uma estrutura de esqueleto de molécula esteroide (36). Historicamente, a sua ação é atribuída à ligação ao RM para modular a expressão génica (34,37). Contudo, alguns fármacos como a espironolactona, podem ligar-se a outros recetores hormonais, como os de androgénios e progesterona, levando a efeitos secundários como ginecomastia e distúrbios relacionados com hormonas sexuais (35).

Ao nível da distribuição tecidual, em estudos em animais demonstrou-se uma maior acumulação do fármaco no tecido renal em comparação com o tecido cardíaco (35).

Relativamente ao metabolismo e semivida, a espironolactona possui múltiplos metabolitos ativos com longas semividas de eliminação (35,36).

A espironolactona demonstrou eficácia em estudos pré-clínicos e reduziu a mortalidade em doentes com IC no ensaio *Randomized Aldactone Evaluation Study* (35,36). Contudo, aumentou significativamente o risco de hipercaliemia, sobretudo em doentes com DRC, idosos e diabéticos, além de causar efeitos hormonais como ginecomastia (b1, d1). Por sua vez, em 2014, o ensaio *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist* também não demonstrou benefício claro em doentes com IC com fração de ejeção preservada e agravou a hipercaliemia (35). Algumas meta-análises demonstraram que a adição de espironolactona a um BSRA reduziu significativamente a excreção de proteínas na urina de 24 horas em pacientes com DRC, embora também aumentasse o risco de hipercaliemia (34).

Já a eplerenona, também mostrou reduzir a albuminúria e ter um potencial renoprotetor a longo prazo (34,36). No entanto, tal como a espironolactona, está associada ao aumento do risco de hipercaliemia (36).

Uma revisão sistemática que incluiu a eplerenona e espironolactona em doentes com diabetes tipo 1 ou 2 e albuminúria, que já estavam a receber terapia padrão, mostrou uma redução de 23% a 61% na albuminúria (36).

No entanto, as análises combinadas de vários ensaios clínicos indicaram um aumento significativo na deterioração da função renal nos grupos com ARMs esteroides, o que pode limitar o seu uso em doentes com DRC (34,36).

Assim, embora demonstrem efeitos na proteção cardiorrenal, os ARMs esteroides apresentam limitações de segurança, especialmente devido à hipercaliemia, que restringem o seu uso prolongado em populações de risco, o que impediu a realização de grandes ensaios de resultados renais em pacientes com DRC (34-37).

5.3.2 ARMs não esteroides

Os ARMs não esteroides foram desenvolvidos para ultrapassar as limitações dos ARMs esteroides, como o risco de hipercaliemia e os efeitos hormonais indesejados (35,36).

A finerenona, o primeiro fármaco desta classe, destaca-se pela elevada seletividade pelo RM e pela distribuição equilibrada entre rins e coração em estudos animais. Para além disso, não tem metabolitos ativos, tendo uma semivida mais curta e a sua excreção renal inalterada é mínima, o que é relevante para pacientes com função renal reduzida. Ademais, a finerenona não foi detetada em tecidos cerebrais em estudos pré-clínicos, sugerindo que não atravessa a barreira hematoencefálica, o que pode reduzir o risco de efeitos secundários a nível do sistema nervoso central (35,36).

Estudos pré-clínicos demonstraram benefícios significativos da finerenona na redução da albuminúria, stress oxidativo, fibrose cardíaca e hipertrofia, sem impacto relevante na pressão arterial nem distúrbios eletrolíticos, e com maior eficácia comparada à eplerenona (36).

Posteriormente, alguns ensaios clínicos confirmaram os seus efeitos protetores (35,36):

- FIDELIO-DKD (2020): redução de 18% no risco de eventos renais e 14% nos eventos cardiovasculares em doentes com DRC e DM2, com hipercaliemia leve e baixa taxa de descontinuação.
- FIGARO-DKD (2021): redução de 13% nos eventos cardiovasculares, especialmente hospitalizações por IC (redução de 29%), e 13% em desfechos renais.
- FIDELITY (2022): análise agregada dos dois ensaios, envolvendo 13 026 doentes, confirmou uma redução de 23% nos eventos renais e 14% nos cardiovasculares, além de melhoria na TFGe e redução de albuminúria em 32% aos 4 meses.

A finerenona demonstrou um perfil de segurança mais favorável em relação à hipercaliemia. Embora o risco ainda exista, as taxas de descontinuação do tratamento

devido à hipercaliemia são significativamente mais baixas. Para além disso, a hipercaliemia grave ou fatal é rara com a finerenona (36-38).

Para além disso, mostrou também redução da fibrilhação auricular de novo em doentes com DRC e DM2 e efeito aditivo na redução da albuminúria quando combinada com dapagliflozina em DRC não diabética, reforçando o seu papel como agente terapêutico seguro e eficaz na proteção cardiorrenal. (34-36).

Por tudo isto, os ARMs não-esteróides, como a finerenona, representam um avanço significativo, tornando-os uma opção terapêutica valiosa para pacientes com DRC e DM2 (34-36,39).

Tabela 10 - Principais diferenças entre ARMs esteróides e não-esteróides (34-39).

Característica	ARMs Esteróides	ARMs Não-Esteróides
Ligação ao Recetor	Ligação ao RM mas também a outros recetores hormonais (androgénio, progesterona), causando efeitos secundários como ginecomastia.	Ligação seletiva ao RM, inibindo vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas.
Seletividade e Afinidade de Ligação	Espironolactona com baixa seletividade; eplerenona mais seletiva, mas inferior à finerenona.	Alta seletividade e afinidade para o RM, como observado na finerenona.
Distribuição Tecidual	Maior acumulação renal do que cardíaca.	Distribuição equilibrada entre rim e coração; não atravessa a barreira hematoencefálica.
Metabolismo e Semivida	Múltiplos metabolitos ativos e semivida longa.	Sem metabolitos ativos e semivida curta; baixa excreção renal.
Risco de Hipercaliemia	Elevado risco, especialmente com espironolactona (até 51,8% em alguns estudos).	Menor risco; incidência entre 10,8%–18,3%, com baixa taxa de descontinuação por hipercaliemia.

Efeitos Cardiorrenais	Evidências em modelos animais; uso limitado por risco de hipercaliemia.	Potentes efeitos anti-inflamatórios e anti-fibróticos; redução comprovada de eventos renais e cardiovasculares.
Efeitos na Glicemia	Não têm impacto direto na glicemia, mas podem ser usados com cautela em diabéticos.	Sem impacto direto na glicemia mas com efeitos benéficos renais e cardiovasculares em diabéticos com DRC.

5.4 Estudos clínicos mais relevantes da finerenona

As principais características e resultados dos ensaios clínicos com a finerenona estão representados nas tabelas 11 e 12, respetivamente.

5.4.1 *Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD)*

O estudo FIDELIO-DKD foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou os efeitos da finerenona em doentes com DRC e DM2. O objetivo principal foi determinar se a finerenona atrasava a progressão da DRC e reduzia a morbidade e mortalidade cardiovascular nesta população (37).

Participaram neste estudo apenas adultos com DM2 e DRC, que já estavam sob tratamento padrão com um BSRA na dose máxima tolerada. A maioria dos doentes apresentava DRC avançada, com uma TFG_e média de 44,3 ml/min/1,73 m² e albuminúria severamente elevada em 87,5% dos casos (mediana de 852 mg/g da RACU). A HbA_{1c} média foi de 7,7% e o valor médio de potássio sérico era de 4,37 mmol/L. Foi incluída uma grande diversidade de doentes, nomeadamente quanto à etnia, com 63,3% de participantes brancos, 25,4% asiáticos e 4,7% negros. Relativamente à medicação concomitante, 56,6% estavam a tomar diuréticos, 74,3% Estatinas, 64,1% insulina e apenas 4,6% estavam a receber um iSGLT-2. No total, foram incluídos 5674 doentes provenientes de 48 países, com uma mediana de seguimento de 2,6 anos (37).

O desfecho primário do estudo foi um composto de insuficiência renal (definida como DRET ou uma TFG_e inferior a 15 ml por minuto por 1,73 m²), redução sustentada de pelo menos 40% da TFG_e em relação ao valor basal, ou morte por causas renais. Por sua vez,

os desfechos secundários incluíram a morte por causas CV, EAM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por IC. Foram também avaliados desfechos renais, como a alteração percentual na RACU desde o início até ao mês 4 e um desfecho composto de progressão da doença renal, definido como falência renal, uma diminuição sustentada de $\geq 57\%$ na TFGe desde o valor basal (aproximadamente equivalente à duplicação da creatinina sérica), mantida por pelo menos quatro semanas, ou morte por causas renais (37).

A finerenona reduziu significativamente o risco do desfecho primário composto, com uma redução relativa de 22% em comparação com placebo (HR 0,82; IC 95%: 0,73–0,93; $p=0,001$). O desfecho ocorreu em 17,8% dos doentes tratados com finerenona vs. 21,1% no grupo placebo, o que correspondeu a um NNT de 29 ao fim de 3 anos. Os benefícios foram consistentes em todos os componentes do desfecho. No que diz respeito aos desfechos secundários observou-se também uma redução significativa, com um risco 14% inferior no grupo da finerenona (HR 0,86; IC 95%: 0,75–0,99; $p=0,03$), o que corresponde a um NNT de 42. Para além disso, a finerenona reduziu em 31% a RACU aos 4 meses, mantendo essa redução ao longo do tempo. Também diminuiu significativamente a ocorrência de desfecho renal secundário composto com eventos em 8,9% dos doentes tratados com finerenona vs. 11,5% com placebo (HR 0,76; IC 95%: 0,65–0,90). No entanto, não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade por qualquer causa (37).

Em termos de perfil de segurança, a incidência global de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, com 31,9% no grupo da finerenona e 34,3% no grupo placebo. A hipercaliemia foi mais frequente com a finerenona (18,3% vs. 9,0%), assim como a sua descontinuação devido a este efeito (2,3% vs. 0,9%). No entanto, não se registaram casos fatais e as taxas de descontinuação foram inferiores às observadas em ensaios com bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina (SRA). Não se verificaram diferenças relevantes na incidência de LRA. A finerenona provocou uma redução modesta da pressão arterial (até 3 mmHg), sem impacto significativo no peso corporal ou na HbA1c (37).

Em suma, este estudo demonstrou que a finerenona reduz de forma significativa o risco de progressão da DRC e de eventos cardiovasculares. Para além do benefício clínico relevante, tem um perfil de segurança globalmente aceitável. Estes resultados reforçam esta opção terapêutica para melhorar o prognóstico renal e cardiovascular nesta população de elevado risco (37).

5.4.2 *Finerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease (FIGARO-DKD)*

O estudo FIGARO-DKD foi um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o efeito da finerenona, em pacientes com DM2 e DRC com estádios menos avançados de doença, frequentemente sub-representados em estudos anteriores (38).

Participaram no estudo 7352 pacientes, com idade média de 64,1 anos, maioria do sexo masculino (69,4%) e predominantemente brancos (71,8%). A TFGe média era de 67,8 ml/min/1,73 m², e mais de 60% tinham TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m², refletindo uma população com DRC mais precoce. Em relação à albuminúria, a mediana era de 308 mg/g, em que 50,7% dos participantes apresentavam níveis severamente elevados (≥ 300 mg/g) e 46,4% níveis moderadamente elevados (30 a < 300 mg/g) (38).

Todos os doentes estavam a ser tratados com um BSRA na dose máxima tolerada. Foram, ainda, incluídos pacientes com TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m², desde que tivessem albuminúria ≥ 30 mg/g. Os principais medicamentos concomitantes incluíam diuréticos (47,6%), estatinas (70,5%), terapias antidiabéticas (97,9%), incluindo iSGLT-2 (8,4%) e aGLP-1 (7,5%) (38).

O desfecho primário foi um composto cardiovascular (morte CV, EAM não fatal, AVC não fatal ou hospitalização por IC). Os desfechos secundários foram avaliados em ordem hierárquica e incluíram, em primeiro lugar, um desfecho renal composto, que envolvia insuficiência renal, redução sustentada $\geq 40\%$ da TFGe ou morte por causas renais. Outros desfechos secundários foram: hospitalização por qualquer causa, morte por qualquer causa, alteração na RACU até o mês 4, e um desfecho renal mais rigoroso com redução $\geq 57\%$ da TFGe, insuficiência renal terminal ou morte renal (38).

O estudo demonstrou que a finerenona reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares. O desfecho primário composto ocorreu em 12,4% dos pacientes tratados com finerenona versus 14,2% no grupo placebo, correspondendo a uma redução de risco de 13% (HR 0,87; IC 95%: 0,76–0,98; p = 0,03). Este benefício foi sobretudo impulsionado pela menor taxa de hospitalização por IC (3,2% vs. 4,4%; HR 0,71). O NNT foi de 47 ao fim de aproximadamente três anos. Embora o desfecho renal secundário principal não tenha alcançado significância estatística (HR 0,87; IC 95%: 0,76–1,01), a finerenona reduziu a progressão para doença renal terminal (0,9% vs. 1,3%; HR 0,64) e o risco de um desfecho renal mais rigoroso (2,9% vs. 3,8%; HR 0,77). Além disso, observou-se uma redução de 32% na albuminúria ao quarto mês de tratamento. As taxas

de hospitalização e mortalidade por qualquer causa foram semelhantes entre os grupos (38).

Relativamente ao perfil de segurança, os eventos adversos globais foram semelhantes entre os grupos (85,1% com finerenona vs. 85,5% com placebo), assim como os efeitos adversos graves (31,4% vs. 33,2%). A hipercaliemia foi mais frequente com a finerenona (10,8% vs. 5,3%) mas, à semelhança do estudo anterior, raramente levou à descontinuação permanente do tratamento ou à hospitalização e nenhum caso resultou em morte. A taxa de hipercaliemia foi inferior à do estudo FIDELIO-DKD, provavelmente devido à TFGe mais elevada dos participantes do FIGARO-DKD. Houve uma redução modesta da PAS com a finerenona, mas sem diferenças relevantes no peso corporal ou na HbA1c (38).

Em suma, neste estudo, a finerenona reduziu significativamente os eventos cardiovasculares, em pacientes com DRC menos avançada e DM2, mantendo um perfil de segurança aceitável. Para além disso, embora o desfecho renal secundário não tenha atingido significância estatística, observaram-se benefícios renais adicionais, como uma redução em desfechos renais mais severos e na albuminúria (38).

Tabela 11: Características dos principais ensaios clínicos da finerenona na DRC (37,38).

Estudo (Ano de publicação)	Fármaco (Dose)	Objetivo principal	População (nº total → % com DM2)	Crítérios de inclusão	TFGe média (ml/min /1,73 m²)	Albuminúria: mediana do RACU (mg/g)	Desfecho primário	Desfechos secundários e/ou exploratórios renais
FIDELIO (2020)	Finerenona (10 ou 20 mg/dia)	Avaliar a influência na progressão da DRC	5674 doentes → 100%	- DM2+DRC+ Tratamento prévio com BSRA - TFGe entre 25 e <75 ml/min/1,73 m ² - Albuminúria moderada + retinopatia diabética ou albuminúria severa (≥300 mg/g). - Potássio sérico ≤ 4,8 mmol/L.	44,3	852	Composto renal de: - Insuficiência renal (definida como DRET ou uma TFGe <15 ml/min/1,73 m ²) - Redução sustentada de pelo menos 40% da TFGe em relação ao valor basal - Morte por causas renais	- Alteração na RACU desde o início até ao mês 4 - Desfecho composto de progressão da doença renal (falência renal, diminuição sustentada na TFGe ≥ 57% (mantida por pelo menos 4 semanas) e morte por causas renais
FIGARO (2021)	Finerenona (10 ou 20 mg)	Desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 e DRC menos avançada	7352 → 100%	-DRC* + DM2 + Tratamento prévio com BSRA *2 critérios de DRC - TFGe entre 25–90 ml/min/1,73 m ² com albuminúria	67,8	308	Composto cardiovascular - Morte CV, - Enfarte do miocárdio ou AVC não fatal - Hospitalização por IC	Desfecho renal composto: -Insuficiência renal - Redução sustentada ≥40% da TFGe - Morte por causas renais Outros:

				<p>moderadamente elevada (30–<300 mg/g); ou</p> <p>- TFG_e ≥60 ml/min/1,73 m² com albuminúria severamente elevada (300–5000 mg/g).</p>				<p>- Alteração na RACU até o mês 4</p> <p>- Desfecho renal mais rigoroso com redução ≥57% da TFG_e, insuficiência renal terminal ou morte renal</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Tabela 12: Resultados dos principais ensaios clínicos da finerenona na DRC (37,38).

Estudo (Ano de publicação)	Desfecho primário → HR (IC 95%); <i>p</i> value	Desfechos secundários renais → HR (IC 95%)
FIGARO (2020)	HR 0,82 (0,73–0,93); <i>p</i> =0,001	Composto renal: HR 0,76 (0,65–0,90)
FIGARO (2021)	HR 0,87; (0,76–0,98); <i>p</i> = 0,03	<ul style="list-style-type: none"> -Composto Renal: HR 0,87 (0,76 a 1,01) - Hospitalização por qualquer causa: HR 0,97 (0,90 a 1,04) - Morte por qualquer causa: HR 0,89 (0,77 a 1,04) - Alteração na RACU desde a linha de base até ao mês 4: HR 0,68 (0,65 a 0,70) - Desfecho composto renal secundário mais rigoroso: HR 0,77 (0,60 a 0,99)

5.5 Recomendações terapêuticas atuais

Segundo a KDIGO 2024 e a KDIGO 2022, sugere-se um ARM não esteroide em adultos com DM2, DRC, TFG_e ≥25 ml/min por 1,73 m², albuminúria persistente apesar da dose máxima tolerada de BSRA (definida como ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]) e uma concentração sérica de potássio normal (2,14).

A KDIGO 2024 menciona que estas recomendações se baseiam nos ensaios FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, que incluíram participantes com TFG_e ≥25 ml/min por 1,73 m² e RACU ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol), e excluíram pessoas sem diabetes. Assim, a evidência primária para os benefícios da finerenona são para este grupo de doentes (2).

As recomendações da NICE são sobreponíveis às da KDIGO, reforçando a ideia de que a finerenona deve ser usada como terapêutica adicional (40).

Para além disso, a finerenona não é recomendada para pacientes com TFG_e < 25 mL/min/1,73 m² ou potássio sérico > 5,0 mEq/L. As doses iniciais e de titulação dependem da TFG_e e dos níveis de potássio sérico, exigindo monitorização regular (35,39).

Em relação à continuação do uso dos ARMs, se a TFG_e diminuir após o início do tratamento com finerenona, a terapêutica pode ser mantida se a TFG_e for ≥15 ml/min/1,73 m², com ajuste da dose conforme o potássio sérico. No entanto, deve ser interrompida se a TFG_e cair abaixo desse valor ou se for iniciada a TSR, devido à ausência de dados em estadios terminais da DRC (40).

5.5.1 Escolha do fármaco específico

A KDIGO 2024 sugere que a escolha do ARM não esteroide deve priorizar agentes com benefícios renais e/ou cardiovasculares documentados, o que, com base nos ensaios clínicos mais relevantes, como o FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, inclui a finerenona como fármaco preferencial (2).

5.6 Principais efeitos adversos e contraindicações dos ARMs

5.6.1 Efeitos adversos

A hipercaliemia é o principal efeito adverso notável com os ARMs (8,10,34,35,39).

Inicialmente, a sua incidência foi uma preocupação nos ensaios com ARMs esteroides, como a espironolactona, especialmente em pacientes com disfunção renal (2,35,36).

Por conseguinte, a finerenona foi desenvolvida para oferecer uma seletividade maior para o recetor mineralocorticoide, visando reduzir os efeitos secundários, em particular a hipercaliemia (35,36).

Nos estudos FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, a incidência de hipercaliemia foi maior no grupo da finerenona em comparação com o placebo, mas raramente resultou em eventos graves ou descontinuação do tratamento (35-38). Portanto, a finerenona apresenta um perfil de segurança mais favorável em relação à hipercaliemia em comparação com ARMs esteroides, com menores elevações dos níveis de potássio. Ainda assim, é essencial monitorizar regularmente o potássio sérico após iniciar um ARM não esteroide (34-36).

Por outro lado, os ARMs esteroides podem causar efeitos secundários relacionados com hormonas sexuais como ginecomastia (10,35). A finerenona, sendo um ARM não esteroide e mais seletivo, apresentou uma incidência de ginecomastia rara e equilibrada entre os grupos de tratamento e placebo (0,1% em ambos) (38).

Os ARMs podem também ter efeito na redução na tensão arterial (35-38).

Nos ensaios FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, a finerenona mostrou reduções modestas na PAS. (a1, b1, f1, g1). Os ARMs esteroides, como espironolactona e eplerenona, também demonstraram alguma redução na PA (36). A pressão arterial deve, então, ser monitorizada, e pode ser necessário ajustar a dose de outros anti-hipertensores (6).

Outro efeito associado aos ARMs é o declínio transitório da TFGe e o desenvolvimento de LRA (2,6,34). As diretrizes da KDIGO alertam que os ARMs esteroides podem causar um declínio reversível na TFGe, especialmente em indivíduos com TFGe mais baixa (2). Apesar disso, a finerenona demonstrou um perfil de segurança favorável quanto à função renal e à LRA, com eventos adversos mínimos e comparáveis aos observados com placebo nos ensaios FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, não tendo impacto significativo no desenvolvimento de LRA ou hospitalizações (34,35,37,38). Para além disso, embora ocorra essa redução inicial e reversível na TFGe, a função renal tende a estabilizar a longo prazo, especialmente com o uso combinado de finerenona e iSGLT-2 (34). Em contraste, os ARMs esteroides foram associados a um aumento significativo na deterioração da função renal, o que pode limitar seu uso em pacientes com DRC (34,36). Ademais, as diretrizes clínicas recomendam evitar o uso combinado de IECA, ARA e inibidores diretos da renina em doentes com DRC, devido ao risco aumentado de LRA e hipercaliemia (34, 37).

Em conclusão, apesar da hipercaliemia ser um efeito adverso comum aos ARMs, a finerenona distingue-se por um perfil de segurança mais favorável, com menor incidência de hipercaliemia grave, menor necessidade de descontinuação do tratamento

e ausência de efeitos adversos hormonais relevantes, mantendo simultaneamente benefícios cardiorrenais significativos (35,36).

5.6.2 Contraindicações ao uso dos ARMs

A hipercaliemia é a contraindicação mais relevante e uma preocupação constante na utilização de ARMs (35,36). No caso da finerenona, as diretrizes da KDIGO indicam que o tratamento não deve ser iniciado se o potássio sérico for superior a 5,5 mmol/l (2). Para além disso, as diretrizes da KDIGO, da American Diabetes Association e o parecer da European Renal Association recomendam o uso de ARMs não esteroides apenas em adultos com DM2 e DRC que apresentem níveis de potássio sérico consistentemente normais (2,35,39). Durante o tratamento, se os níveis ultrapassarem 5,5 mmol/l, a finerenona deve ser suspensa e pode ser reiniciada quando os valores regressarem a $\leq 5,0$ mmol/l (37).

A finerenona não deve ser iniciada em doentes com TFGe < 25 ml/min/1,73 m² (2,14). Para além disso, deve ser descontinuada se a TFGe cair abaixo de 15 ml/min/1,73 m², devido à escassez de dados nessa população, enquanto os ARMs esteroides são contraindicados em casos de DRET (35,39,40). Além disso, os principais ensaios com finerenona incluíram apenas indivíduos com DM2, o que limita a aplicabilidade dos resultados a outras causas de DRC. Estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia da finerenona em populações com DRC não diabética (2,35).

Ademais, as diretrizes da KDIGO desaconselham a combinação de mais do que um BSRA e inibidor direto da renina em doentes com DRC, com ou sem diabetes, devido ao risco acrescido de LRA, hipotensão e hipercaliemia (2,37). Contudo, a finerenona é geralmente utilizada como adjuvante a um único BSRA, não configurando dupla inibição do sistema. Ensaios clínicos demonstraram que, nessa combinação, o risco de LRA e de descontinuação por hipercaliemia foi inferior ao observado com a dupla inibição do SRA (37).

Capítulo 6: Conclusões e perspectivas futuras

A DRC, especialmente em pacientes com DM2, continua a ser uma preocupação de saúde global premente, associada a uma elevada morbidade e mortalidade prematura (12,34-36,40). Apesar das terapias tradicionais, como os BSRAs, o controlo da progressão da DRC e das suas complicações permanece incompleto, sublinhando a persistente necessidade de opções de tratamento adicionais (34,35,40).

A abordagem terapêutica da DRC tem assistido a uma transformação significativa com a introdução de novas classes de medicamentos (12). Os iSGLT-2 e os aGLP-1 têm demonstrado benefícios renais e cardiovasculares, adicionando-se aos tratamentos já existentes (39,40). Para além destes, os ARMs não esteroides, como a finerenona, estabeleceram-se como um pilar fundamental na gestão da DRC em pacientes com DM2 (6,12,35,39).

A gestão da DRC inclui também estratégias de estilos de vida saudável, abordagem de fatores de risco CV e de progressão da doença renal, bem como gestão de complicações específicas da DRC, como por exemplo o uso de roxadustat e ferro intravenoso para anemia, quelantes para hiperfosfatemia e bicarbonato para acidose metabólica. Nesse sentido, a implementação constante de cuidados multidisciplinares e personalizados é fundamental na abordagem da doença (2,8,9).

Ademais, a terapia combinada, que pode incluir a administração de IECA/ARA-II, iSGLT2 e finerenona, é reconhecida como uma abordagem benéfica e abrangente. Esta estratégia visa múltiplas vias patofisiológicas, proporcionando efeitos protetores aditivos e potencialmente sinérgicos para os rins e o sistema cardiovascular (12,35,39,40). Além disso, a combinação de terapias pode ajudar a atenuar certos efeitos secundários; por exemplo, a utilização de um iSGLT2 em conjunto com um ARM demonstrou diminuir o risco de hipercalemia (12).

Adicionalmente, novas terapias estão a ser investigadas para atrasar a progressão da DRC e tratar comorbilidades, incluindo agentes antiproteinúricos, resinas ligadoras de potássio e inibidores da enzima prolil-hidroxilase (os HIF-PHI) (8). Também se exploram fármacos anti-inflamatórios, imunomoduladores e terapias genéticas, como para a doença associada ao gene APOL1. Tratamentos dirigidos para doenças específicas, como belimumab e lumasiran, estão a emergir. Antagonistas do recetor da endotelina, como o atrasentan e sparsentan, representam também novas abordagens promissoras (9).

No entanto, e apesar dos progressos notáveis, a investigação sobre a DRC e as perspetivas para o seu tratamento continuam a evoluir. Uma área principal de investigação concentra-se na extensão do uso destas classes farmacológicas em populações menos representadas nos ensaios clínicos iniciais (34,35). Atualmente, existem vários ensaios em curso que abordam estas lacunas, nomeadamente:

- DRC em pacientes sem diabetes: São necessários mais ensaios clínicos em larga escala para avaliar o uso, por exemplo de ARMs em pessoas com DRC não relacionadas com a diabetes (12,35,36). O estudo *Finerenone in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease* está a investigar o papel da finerenona na DRC albuminúrica sem diabetes (36).
- Diabetes tipo 1: O potencial da finerenona também está a ser explorado em pacientes com diabetes tipo 1 (34-36).
- População pediátrica: Embora os dados sejam limitados, o estudo *Finerenone in Children with Chronic Kidney Disease and Proteinuria* está em curso para investigar o uso da finerenona em crianças com DRC e proteinúria (2,35,36).
- DRC avançada ou terminal: estão em curso ensaios como o *Renal Lifecycle* para explorar a utilização de iSGLT-2 nesta população (16).
- Recetores de transplante renal: Há também ensaios a decorrer para determinar a viabilidade, tolerabilidade, segurança e eficácia da finerenona nesta população (36).

Particularmente em relação aos aGLP-1, a pesquisa continua ativa no desenvolvimento de agonistas de múltiplos recetores (duplos ou triplos), que visam ativar os recetores GLP-1, GIP e glucagon. Alguns destes agentes já estão em testes clínicos para DM2 e obesidade, com o objetivo de explorar os seus benefícios renais (24,25).

Portanto, a investigação futura continuará a avaliar a eficácia e segurança a longo prazo das classes farmacológicas abordadas, bem como a aprofundar a compreensão dos seus mecanismos de ação nas diferentes fases da DRC (34,35).

Ademais, a implementação eficaz das diretrizes clínicas e a educação contínua dos profissionais de saúde são passos essenciais para otimizar os cuidados e melhorar os resultados para os pacientes com DRC a nível global (12,35,39).

No meu ponto de vista, a evolução terapêutica da DRC, marcada pela introdução de classes farmacológicas como os iSGLT-2, os aGLP-1 e os ARMs não esteroides, representa um avanço importantíssimo na abordagem desta patologia, pelo impacto significativo que tem demonstrado na progressão da doença e na qualidade de vida das

peças. Contudo, é fundamental que a investigação continue, uma vez que persistem lacunas relevantes no conhecimento e na abordagem da DRC.

Deste modo, considero que a combinação racional de terapias com mecanismos complementares, como os fármacos mencionados, aliada ao desenvolvimento de novos agentes — como antifibróticos, imunomoduladores e terapias genéticas — abre caminho a uma prática cada vez mais personalizada, eficaz e centrada no doente.

O futuro da nefrologia exigirá, assim, uma abordagem integrada, interdisciplinar e focada tanto na prevenção como no tratamento da doença, envolvendo a articulação estreita entre cuidados especializados e cuidados de saúde primários.

Referências bibliográficas

- 1- Bertrand, de Y, Luiz F, Martins LC. Epidemiological of chronic kidney disease based on a database of health. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Feb 8];70(11). Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/H6jcM8wpxLLCk8Sr5NMJzFP/?lang=en>
- 2- Stevens PE, Ahmed SB, Juan Jesus Carrero, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2024 Apr 1;105(4):S117–314.
- 3- Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. The Lancet. 2020 Feb;395(10225):662–4.
- 4- Navarro JF, Ortiz A, Cuenca AC, Barón MM, Lluís Segú, Pimentel B, et al. Projection of the clinical and economic burden of chronic kidney disease between 2022 and 2027 in Spain: Results of the Inside CKD project. Nefrología (English Edition) [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Jan 23];44(6):807–17. Available from: <https://revistanefrologia.com/en-projection-clinical-economic-burden-chronic-articulo-S2013251424002086>
- 5- Chen X, Shen R, Zhu D, Luo S, You G, Li R, et al. Drug repurposing opportunities for chronic kidney disease. iScience. 2024 May 10;27(6):109953–3.
- 6- Tarun T, Ghanta SN, Ong V, Kore R, Menon L, Kovesdy C, et al. Updates on New Therapies for Patients with CKD. Kidney International Reports [Internet]. 2024 Jan 1;9(1):16–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S246802492301536X?fbclid=IwAR2WM5I9AyaoLwgvdeuDmEKWdZ5OYGv7xWRVw6heErZOdpdWQYhUWeYzhSY>
- 7- Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2018 Mar;25(2):121–32.
- 8- Shrestha S, Haq K, Malhotra D, Patel DM. Care of Adults with Advanced Chronic Kidney Disease. Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2024 Jul 26;13(15):4378–8. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/15/4378>
- 9- Chen TK, Hoenig MP, Nitsch D, Grams ME. Advances in the management of chronic kidney disease. BMJ. BMJ Publishing Group; 2023.
- 10- World Journal of Diabetes. Contents Monthly [Internet]. 2022;13(7):471–586. Available from: <https://www.wjgnet.com>

- 11- Shenoy SV, Nagaraju SP, Bhojaraja MV, Prabhu RA, Rangaswamy D, Rao IR. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists: Ushering in a new era of nephroprotection beyond renin-angiotensin system blockade. Vol. 26, *Nephrology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 858–71.
- 12- Alicic RZ, Neumiller JJ, Tuttle KR. Combination therapy: an upcoming paradigm to improve kidney and cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. Vol. 40, *Nephrology Dialysis Transplantation*. Oxford University Press; 2025. p. i3–17.
- 13- Iordan L, Gaita L, Timar R, Avram V, Sturza A, Timar B. The Renoprotective Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT2i)—A Narrative Review. Vol. 25, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- 14- KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease kidney I N T E R N A T I O N A L [Internet]. Available from: www.kidney-international.org
- 15- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 13;380(24):2295–306
- 16- di Costanzo A, Esposito G, Indolfi C, Spaccarotella CAM. SGLT2 Inhibitors: A New Therapeutical Strategy to Improve Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Diseases. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
- 17- Upadhyay A. SGLT2 Inhibitors and Kidney Protection: Mechanisms beyond Tubuloglomerular Feedback. Vol. 5, *Kidney360*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 771–82.
- 18- Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
- 19- Wheeler DC, Stefansson B v., Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: Baseline characteristics. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020 Oct 1;35(10):1700–11.
- 20- Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Chuang MH, See CY, Yeh TH, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2023 Dec 1;22(1).

- 21- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):644–57.
- 22- Marx N, Floege J. Dapagliflozin, advanced chronic kidney disease, and mortality: new insights from the DAPA-CKD trial. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 1228–30.
- 23- Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jan 12;388(2):117–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204233>
- 24- Trevelia P, Ekinici EI, MacIsaac RJ. Potential kidney protective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Vol. 29, *Nephrology*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 457–69.
- 25- Zhao Q, Dong J, Liu H, Chen H, Yu H, Ye S, et al. Design and discovery of a highly potent ultralong-acting GLP-1 and glucagon co-agonist for attenuating renal fibrosis. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2024 Mar 1;14(3):1283–301.
- 26- Zhang S, Sidra F, Alvarez CA, Kinaan M, Lingvay I, Mansi IA. Healthcare utilization, mortality, and cardiovascular events following GLP1-RA initiation in chronic kidney disease. *Nature Communications* . 2024 Dec 1;15(1).
- 27- Rossing P, Baeres FMM, Bakris G, Bosch-Traberg H, Gislum M, Gough SCL, et al. The rationale, design and baseline data of FLOW, a kidney outcomes trial with once-weekly semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 Sep 1;38(9):2041–51.
- 28- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Jul 11;391(2):109–21.
- 29- Mosenzon O, Bain SC, Heerspink HJL, Idorn T, Mann JFE, Persson F, et al. Cardiovascular and renal outcomes by baseline albuminuria status and renal function: Results from the LEADER randomized trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Nov 1;22(11):2077–88.
- 30- Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, Raz I, Goldman B, Idorn T, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: Results from the LEADER trial. *Circulation*. 2018;138(25):2908–18.

- 31- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):131–8.
- 32- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121–30.
- 33- Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Vol. 54, *Drug and Therapeutics Bulletin*. BMJ Publishing Group; 2016. p. 101.
- 34- Liu Z. Aldosterone’s impact on kidney health: exploring the benefits of mineralocorticoid receptor antagonists for renal protection. *American Journal of Translational Research*. 2024;16(8):4246–55.
- 35- Nugroho P. Improving Renal Protection in Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes: The Role of Finerenone. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets* [Internet]. 2025 Jan 8;25. Available from: <https://www.eurekaselect.com/238233/article>
- 36- Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. Finerenone: From the Mechanism of Action to Clinical Use in Kidney Disease. Vol. 17, *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
- 37- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
- 38- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2252–63.
- 39- Ness BM, Webb H. Finerenone: Who should prescribe it for CKD? The physician associate’s perspective. *Journal of Nephrology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
- 40- Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes [Internet]. 2023. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta877