



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE DEPARTAMENTO DE MEDICINA

EMANOELA BITENCOURT VARJÃO

**PREVALÊNCIA DE PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM SUSPEITA
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE
MÉDIA COMPLEXIDADE**

ARACAJU

2018

EMANOELA BITENCOURT VARJÃO

**PREVALÊNCIA DE PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM SUSPEITA
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE
MÉDIA COMPLEXIDADE**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karla Freire Rezende

Aracaju-SE

2018

EMANOELA BITENCOURT VARJÃO

**PREVALÊNCIA DE PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM SUSPEITA
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE
MÉDIA COMPLEXIDADE**

Monografia apresentada à Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à conclusão da graduação de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Autora: Emanoela Bitencourt Varjão

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karla Freire Rezende

EMANOELA BITENCOURT VARJÃO

**PREVALÊNCIA DE PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM SUSPEITA
DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE
MÉDIA COMPLEXIDADE**

Monografia apresentada à Universidade Federal de
Sergipe como requisito parcial à conclusão da
graduação de Medicina do Centro de Ciências
Biológicas e da Saúde.

Aprovada em: ____ de _____ de ____

BANCA EXAMINADORA

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

Universidade Federal de Sergipe

AGRADECIMENTOS

Tamanha é a felicidade em concluir este trabalho. Sou grata a Deus por ser tão bom e caminhar comigo em todos os meus passos, és meu companheiro, pai e amigo. Não sou digna de tamanho amor.

Agradeço aos meus pais e irmão, por todo apoio e todo esforço que fazem por mim, em tudo me oferecem o seu melhor.

Agradeço à professora Karla, por me orientar de forma paciente e descontraída num universo que para mim era novo, eu era literalmente uma “tábula rasa”. Adorei a oportunidade de conhecê-la melhor. Diante de tantas responsabilidades e afazeres, doou seu tempo e abdicou do seu descanso para me ajudar.

Agradeço ao professor Enaldo, meu anjo da guarda estatístico e co-orientador. Sou eternamente grata por toda a generosidade, paciência, amizade e por ter concedido seu precioso tempo para me ajudar.

Agradeço ao meu amigo Pedro por todo o incentivo, apoio e ideias. Trata-se de uma relação maior que a amizade, é uma irmandade.

Agradeço ao casal de anjos Dona Dilma e Sr. Paixão por todo o estímulo, carinho e cuidado. Tem gente que não é parente, mas se torna família pelo valor e pela força que nos dá.

Agradeço ao IPES saúde e sua equipe, em especial à Vanessa e Lelê, vocês foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Agradeço a todos aqueles que compreenderam amorosamente a minha ausência em virtude da necessidade de estudar e realizar este trabalho.

Finalizo dizendo que oro a Deus para que os abençoe. Vocês são maravilhosos!

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 01. Critérios diagnósticos para Doença Renal Crônica, segundo a KDIGO 2012.....	38
Tabela 02. Classificação da Doença Renal Crônica segundo a Taxa de Filtração Glomerular e albuminúria e consequente prognóstico.....	38
Tabela 03. Percentual de pacientes, segundo a Taxa de Filtração Glomerular estimada.....	39
Tabela 04. Percentual de pacientes segundo os níveis de albuminúria.....	39
Tabela 05. Associação das categorias de taxa de filtração glomerular com as variáveis clínicas e antropométricas.....	40
Tabela 06. Associação entre Doença Renal Crônica e variáveis clínicas e antropométricas.....	41
Tabela 07. Fatores associados à DRC em portadores de diabetes mellitus e variáveis clínicas e antropométricas.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
AVE	Acidente vascular encefálico
DAC	Doença arterial coronariana
DAP	Doença arterial periférica
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRD	Doença renal do diabetes
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	High Density Lipoproteins
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Low Density Lipoproteins
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TFG	Taxa de filtração glomerular
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

SUMÁRIO

I. REVISÃO DE BIBLIOGRÁFICA.....	10
1. Diabetes mellitus.....	10
1.1. Epidemiologia.....	10
1.2. Classificação e fisiopatologia.....	10
1.3. Complicações crônicas.....	11
2. Diabetes mellitus e Doença Renal Crônica.....	12
2.1. Patogênese da Doença Renal Diabética.....	12
2.2. Lesões renais histológicas no diabetes mellitus.....	13
2.2.1. Lesões glomerulares.....	13
2.2.2. Lesões vasculares.....	14
2.2.3. Pielonefrite.....	14
2.3. Diagnóstico.....	14
2.3.1. Excreção urinária de albumina.....	14
2.3.2. Taxa de Filtração Glomerular.....	15
2.3.3. Diagnósticos diferenciais.....	16
2.4. Doença renal diabética e classificação da Doença Renal Crônica.....	16
2.5. Tratamento.....	17
2.5.1. Controle glicêmico.....	18
2.5.2. Controle da pressão arterial.....	18
2.5.3. Fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	18
2.5.4. Intervenção dietética.....	19
2.5.5. Dislipidemia.....	19
2.6. Hipoglicemiantes e doença renal crônica.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
II. NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....	26

III. ARTIGO ORIGINAL.....	30
RESUMO.....	31
ABSTRACT.....	31
INTRODUÇÃO.....	31
MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	35
TABELAS.....	38
AGRADECIMENTOS.....	43
FONTE DE FINANCIAMENTO.....	43
CONFLITO DE INTERESSES.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

I. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. DIABETES MELLITUS

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina, na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. (SBD, 2017-2018)

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Segundo dados da IDF, em 2017, 425 milhões de pessoas no mundo eram portadores de diabetes, com previsão de aumento para 629 milhões em 2045. (IDF, 2017)

O aumento da prevalência do diabetes está associado a diversos fatores, como: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevida dos indivíduos com diabetes. (SBD, 2017-2018)

O estudo Global Burden of Disease aponta que a carga representada pelo diabetes terá maior impacto nos países em desenvolvimento, em termos de sistema de saúde e sociedade (GBD, 2017). Em 2017, o Brasil foi o quarto colocado entre os dez países com maior número de pessoas com diabetes, com 12,5 milhões de portadores da doença, sendo 5,7 milhões não diagnosticados (IDF, 2017). Esta prevalência repercute com o aumento dos gastos sanitários com a doença, em 2017 a despesa foi de 24 bilhões de dólares referentes ao DM (IDF, 2017).

1.2. FISIOPATOLGIA E CLASSIFICAÇÃO

A insulina é um hormônio essencial fabricado no pâncreas, através dela a glicose sanguínea é transportada para as células, onde pode ser convertida em energia. A falta de insulina ou a incapacidade das células de responder à mesma provoca altos níveis de glicose sanguínea que é a principal característica do diabetes. (IDF, 2017)

Nas últimas décadas, várias evidências foram acumuladas, sugerindo mecanismos etiológicamente diferentes, tais como genéticos, ambientais e imunológicos, os quais possuem importante papel na patogênese, no curso clínico e no aparecimento de complicações do diabetes. (SBD, 2017)

A classificação do DM tem sido baseada em sua etiologia (ADA, 2017):

Tipo 1 A: decorrente de deficiência de insulina por destruição auto-imune das células beta, comprovada por exames laboratoriais;

Tipo 1 B: decorrente de deficiência de insulina de natureza idiopática;

Tipo 2: perda progressiva da secreção insulínica combinada com resistência à insulina;

Gestacional: hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio.

Outros: monogênico (MODY), diabetes neonatal, secundário à endocrinopatias, secundário à doenças do pâncreas exócrino, secundário à infecções, secundário à medicamentos.

O DM tipo 2 caracteriza-se por menor secreção de insulina, resistência à insulina, produção hepática excessiva de glicose e metabolismo anormal das gorduras. A obesidade é muito comum no DM tipo 2(80% ou mais são obesos).(LONGO *et al.*, 2013)

Nos estágios iniciais do distúrbio, a tolerância à glicose continua sendo quase normal, apesar da resistência insulínica, pois as células beta pancreáticas realizam uma compensação aumentando a produção de insulina. Com a progressão da resistência à insulina e da hiperinsulinemia compensatória, as ilhotas pancreáticas de certos indivíduos tornam-se incapazes de preservar o estado hiperglicêmico. Instala-se a seguir, uma tolerância diminuída à glicose, caracterizada por elevações da glicose pós prandial. Um declínio adicional na secreção de insulina e um aumento na produção hepática de glicose resultam em diabetes manifesto com hiperglicemia de jejum. Finalmente, instala-se a falência das células beta. (LONGO *et al.*, 2013)

1.3. COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

O diabetes mellitus está relacionado ao desenvolvimento de aterosclerose acelerada, que origina as complicações macrovasculares como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência vascular periférica, bem como as complicações microvasculares que determinam retinopatia, nefropatia e neuropatia nos pacientes com diabetes mellitus tipos 1 e 2. (Martins *et al.*, 2009)

Em razão da microangiopatia, o diabetes mellitus é uma das principais causas de amaurose, insuficiência renal crônica e neuropatias debilitantes. (Martins *et al.*, 2009) Além disso, o diabetes está associado a maiores taxas de hospitalizações e maior utilização dos serviços de saúde (SBD, 2017-2018).

Existem evidências de que indivíduos com diabetes mal controlado ou não tratado desenvolvem mais complicações do que aqueles com o diabetes bem controlado. (SBD, 2017-2018)

Vários mecanismos são propostos para explicar o dano celular induzido pela hiperglicemia (glicotoxicidade), sendo os principais: aumento da formação dos produtos finais de glicação avançada, da ativação da vias dos polióis, da proteína cinase C e da hexosamina. (Martins *et al.*, 2009)

2. DIABETES E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Doença renal crônica (DRC) é definida como anormalidade renal funcional ou estrutural, presente por mais de três meses, com implicações para a saúde. Estão presentes como critérios diagnósticos, a redução da taxa de filtração glomerular ($TFG \leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ou uma ou mais evidências de lesão renal (albuminúria $>30 \text{ mg/g}$, anormalidades do sedimento urinário, anormalidade eletrolíticas e outras devido a desordens tubulares, anormalidades detectadas pela histologia, anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem e história de transplante renal) (KDIGO, 2012).

No Brasil, segundo o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2016 havia cerca de 123mil pacientes com DRC que necessitavam de diálise.(Martins, 2017) Esse número tem relação direta com o aumento da prevalência de DM, visto que hipertensão e diabetes constituem as principais causas de DRC.(USRDS, 2011) Entre os pacientes em diálise no Brasil em 2016, 33% tinham como diagnóstico de base a hipertensão arterial sistêmica e 30% o diabetes mellitus (Martins, 2017). Cerca de 20 a 40% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) acabam evoluindo para nefropatia (USRDS, 2011).

2.1. PATOGÊNESE DA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

O aumento da taxa de filtração glomerular é uma das primeiras etapas da nefropatia e um fenômeno hemodinâmico que não cursa com dano glomerular aparente. Acredita-se que, em uma parcela de pacientes, a hiperfiltração esteja acompanhada de hipertensão glomerular e consequente lesão endotelial com aumento da produção local de angiotensina II e diminuição do óxido nítrico. Concomitantemente, ocorre aumento da expressão de fator de crescimento transformante beta, do transportador de glicose GLUT1, da produção de proteínas de matriz extracelular, de espécies reativas de oxigênio, além da ativação das demais vias de dano celular previamente mencionadas. Esses eventos determinam glomerulosclerose, lesão histológica caracterizada pelo

espessamento da membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular, expansão mesangial, microaneurismas, hialinose, aterosclerose hialina e expansão modesta túbulo-intersticial. (Martins *et al.*, 2009)

2.2. LESÕES HISTOLÓGICAS DECORRENTES DO DIABETES MELLITUS

São encontrados três tipos de lesões: lesões glomerulares; lesões vasculares renais, especialmente a arterioloesclerose; pielonefrite, incluindo a papilite necrosante. (ROBBINS, 2005)

2.2.1. LESÕES GLOMERULARES

ESPESSAMENTO DA MEMBRANA BASAL

Essa alteração pode ser detectada pela microscopia eletrônica alguns anos após o início do diabetes, algumas vezes sem que haja nenhuma alteração da função renal. (ROBBINS, 2005)

ESCLEROSE MESANGIAL DIFUSA

Consiste em um aumento difuso da matriz mesangial associada ao espessamento da membrana basal. Ele é encontrada na maioria dos pacientes com diabetes há mais de 10 anos. Quando a glomerulosclerose se torna acentuada, os pacientes apresentam a síndrome nefrótica, caracterizada por proteinúria, hipoalbuminemia e edema. Além dos pacientes com DM, a esclerose mesangial difusa também pode ser vista na velhice e na hipertensão. (ROBBINS, 2005)

GLOMERULOESCLEROSE NODULAR

Descreve uma lesão glomerular distinta devido aos depósitos arredondados de massa de matriz, situados na periferia dos glomérulos. Esses nódulos são PAS positivos e geralmente contêm células mesangiais aprisionadas. Essa alteração distinta foi chamada de lesão de Kimmelstiel-Wilson, em homenagem aos patologistas que a descreveram. (ROBBINS, 2005)

A glomeruloesclerose nodular está presente em cerca de 15 a 30% dos pacientes com diabetes de longa duração, sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade. (ROBBINS, 2005) A lesão mais característica observada em pacientes com DM1 e nefropatia diabética é a glomeruloesclerose nodular. (Kimmelstiel e Wilson, 1936)

Tanto a glomeruloesclerose difusa quanto a glomeruloesclerose nodular induzem isquemia suficiente para causar pequenas cicatrizes disseminadas pelos rins, ocasionando uma aparência finamente granulosa da superfície cortical. (ROBBINS, 2005)

2.2.2. LESÕES VASCULARES

A aterosclerose e arterioesclerose renais são parte da doença macrovascular dos diabéticos. O rins são os órgãos mais frequentemente e gravemente afetados; entretanto as alterações nas artérias e arteríolas são semelhantes às encontradas em outras partes do corpo. (ROBBINS, 2005)

A arterioesclerose hialina afeta tanto a arteríola aferente quanto a eferente. (Teng *et al.*, 2014) Essa arterioesclerose da arteríola eferente é raramente encontrada em pacientes que não sofrem de diabetes. (ROBBINS, 2005)

2.2.3. PIELONEFRITE

A pielonefrite é uma inflamação crônica dos rins que geralmente começa no tecido intersticial e depois se dissemina, afetando os túbulos. Tanto a forma aguda, quanto a forma crônica ocorrem em pacientes portadores de diabetes e pessoas que não sofrem dessa doença, mas são mais comuns nos pacientes portadores de DM do que na população em geral. Uma vez afetados, os pacientes com DM tendem a desenvolver um comprometimento mais acentuado. A papilite necrosante (ou necrose papilar) representa um padrão especial de pielonefrite, sendo muito mais frequente nos pacientes portadores de DM. (ROBBINS, 2005)

2.3. DIAGNÓSTICO

O rastreamento da doença renal diabética deve ser iniciado logo ao diagnóstico de DM nos pacientes com DM2. Nos pacientes com DM1, deve ser realizado 5 anos após o diagnóstico ou quando o paciente se encontra na puberdade ou persistentemente descompensado. O rastreamento precisa ser anual e basear-se na medida da albuminúria e na estimativa da TFG. (Diabetes Care, 2015) Afinal, o espectro das apresentações clínicas da doença renal do diabetes tem sido ampliado. O fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizado por redução isolada da TFG vem sendo cada vez mais reconhecido. (Teng *et al.*, 2014)

2.3.1 ALBUMINÚRIA

O rastreamento deve ser realizado, preferencialmente, pela medida de albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou casual). Pode-se medir o índice albumina-creatinina ou apenas a concentração de albumina. (Gross *et al.*, 2005) A concentração de albumina tem como vantagem o menor custo, sem perda de acurácia diagnóstica quando comparada com o índice. (Incerti *et al.*, 2005)

Caso o valor da albuminúria seja anormal, ele deve ser confirmado em duas de três amostras coletadas em um intervalo de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária da EUA. (Diabetes Care, 2015). Além disso, fatores como exercício durante o período de coleta de urina, febre, insuficiência cardíaca, hiperglicemia grave e hipertensão arterial não controlada podem elevar os valores de EUA. (Mogensen *et al.*, 1995)

A Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), sugere o uso de três faixas: albuminúria normal ($< 30 \text{ mg/g} = \text{mg de albumina/g de creatinina}$), albuminúria elevada (30 a 300 mg/g) e albuminúria muito elevada ($> 300 \text{ mg/g}$). Sendo as duas últimas correspondentes aos antigos termos micro e macroalbuminúria, respectivamente. (KDIGO, 2012)

Na impossibilidade de realizar-se a medida da EUA, o cálculo de proteínas totais pode ser também utilizado. Os pontos de corte adotados – proteinúria em amostra $\geq 430 \text{ mg/L}$ ou em urina de 24 horas $> 500 \text{ mg}$ – correspondem a valores muito elevados de EUA (macroalbuminúria). Também a verificação de proteínas no exame qualitativo de urina sugere EUA elevada, pois, em geral, sua ocorrência refere-se a um valor de proteínas totais na urina $> 500 \text{ mg/24 h}$. (Gross *et al.*, 2005)

2.3.2. TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Junto a medida da albuminúria, a estimativa da TFG com equações deve ser realizada rotineiramente. (Diabetes Care, 2015) A concentração sérica de creatinina não deve ser usada como parâmetro isolado para avaliação da função renal, afinal ela sofre influência de diversos fatores extrarrenais, como massa muscular e idade. (Weinert *et al.*, 2011) Na prática clínica atual, são utilizadas equações que empregam a creatinina sérica, idade, gênero e etnia (SBD, 2017-2018).

A equação do estudo Modification of diet in Renal Disease (MDRD) é uma das mais utilizadas. (Stevens *et al.*, 2007) Em 2009, foi criada uma nova equação, a Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD- EPI), ela possui uma melhor acurácia que as anteriores, especialmente na faixa de normalidade. Foi desenvolvida baseada nos estudos de 10 diferentes populações, totalizando 8252 indivíduos, dos quais 73% possuíam DRC e 29% apresentavam DM (Levey e Stevens, 2009). Esta equação possui melhor desempenho que a MDRD em subgrupos como diabéticos, idosos e pessoas com IMC mais alto (Stevens *et al.*, 2010). Apesar do melhor desempenho relativo, ambas as equações possuem limitações, afinal subestimam a TFG em diabéticos tipo 2 (Silveiro

et al., 2011). Este desempenho limitado parece estar relacionado a peculiaridades do paciente com DM, como a presença de hiperglicemia e de hiperfiltração glomerular (Rosner e Bolton, 2006).

A cistatina C sérica é, assim como a creatinina sérica, um marcador endógeno da TFG. Alguns estudos têm demonstrado que, em pacientes com DM, a cistatina seria um melhor preditor de doença renal avançada e de mortalidade quando comparada à creatinina sérica. (Macisaac, Ekinci e Jerums, 2014) Segundo a KDIGO, a cistatina C deve ser solicitada quando a TFG estimada com a equação CKD-EPI estiver entre 45 e 60 mL/min/1,73m², especialmente se não houver outras evidências de doença renal, para dirimir dúvidas quanto aos achados com a TFG baseada em equações da creatinina. (KDIGO, 2012)

2.3.3. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

O aumento da EUA ou a redução da TFG em pacientes com DM podem ser causados por outra doença renal não relacionada com o diabetes. (SBD, 2017-2018) O paciente deve ser submetido a uma avaliação adicional quando o início da proteinúria se dá numa duração de DM menor que 5 anos, em especial no DM1. (Nathan *et al.*, 2013) Além disso, início abrupto e rapidamente progressivo de proteinúria não é compatível com o curso clínico da doença renal diabética. (Gross *et al.*, 2005) Alterações no sedimento urinário, como cilindros hemáticos, leucocitários e acantócitos também nos sugere outro diagnóstico diferencial. (Parving *et al.*, 1992) Também manifestações clínicas de outra doença sistêmica e ausência de retinopatia e de neuropatia em pacientes com DM1 também sugerem outra etiologia para a doença renal (Inker *et al.*, 2014) visto que neles a retinopatia diabética precede o surgimento de DRD. Em pacientes com DM2, a ausência de retinopatia e de neuropatia não exclui DRD, pois apenas 57% dos pacientes com DM2 proteinúricos, com diagnóstico de nefropatia diabética confirmado por biópsia, apresentam retinopatia diabética. (Parving *et al.*, 1992)

A diminuição rápida e acentuada da TFG (> 30%) após o início de terapia com inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina (BRAs) sugere estenose da artéria renal, devendo essa possibilidade ser avaliada, especialmente em pacientes com vasculopatia. (Inker *et al.*, 2014)

2.4. DOENÇA RENAL DIABÉTICA E CLASSIFICAÇÃO DA DRC

Segundo a KDIGO, a classificação da Doença Renal Crônica deve ser baseada na causa, categoria da taxa de filtração glomerular (TFG) e na albuminúria, o que permite identificar os riscos de desfechos adversos relacionados ao comprometimento renal e ao óbito. (KDIGO, 2012)

É destacada a importância de se estabelecer a causa da DRC, importante para se decidir o tratamento, a fim de se modificar as projeções de risco (Kirsztajn *et al.*, 2014)

A taxa de filtração glomerular é dividida nas categorias (KDIGO, 2012):

G1: TFG ≥ 90 ml/min/1.73m², considerada normal ou elevada;

G2: TFG de 60 a 89 ml/min/1.73m², considerada levemente reduzida;

G3a: TFG de 45 a 59 ml/min/1.73m², considerada leve a moderadamente reduzida;

G3b: TFG de 30 a 44 ml/min/1.73m², considerada moderada a gravemente reduzida;

G4: TFG de 15 a 29 ml/min/1.73m², considerada gravemente reduzida;

G5: TFG <15 ml/min/1.73m², considerada insuficiência renal.

As categorias da albuminúria são atribuídas da seguinte forma:

A1: excreção urinária de albumina de 24 horas <30 mg/g ou relação albumina/creatinina <30 mg/g ou 3 mg/mmol, considerada normal ou levemente aumentada.

A2: excreção urinária de albumina de 24 horas entre 30 a 300 mg/g ou relação albumina/creatinina entre 30 a 300 mg/g ou 3 a 30 mg/mmol, considerada moderadamente aumentada.

A3: excreção urinária de albumina de 24 horas >300 mg/g ou relação albumina/creatinina >300mg/g ou >30mg/mmol, considerada gravemente aumentada.

Através destas categorias, é possível avaliar o risco de desfecho adverso da doença, tais como mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, doença renal crônica progressiva, necessidade de terapia renal substitutiva e impacto da injúria renal aguda na perda funcional renal ao longo prazo. (Kirsztajn *et al.*, 2014) A tabela 02 ilustra a classificação e prognóstico da DRC segundo a KDIGO 2012.

2.5. TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL DO DIABETES

Os objetivos do tratamento da Doença renal diabética incluem reduzir a excreção urinária de albumina, tendo como alvo a normoalbuminúria; evitar o seu aumento progressivo e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares. (SBD, 2017 -2018)

As recomendações para o tratamento da doença renal diabética são: uso de medicamentos como inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina e controle pressórico (grau A de recomendação); controle glicêmico, restrição proteica, dieta à base de carne de galinha e estatinas (grau B de recomendação). (SBD, 2017-2018)

2.5.1. CONTROLE GLICÊMICO

O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da nefropatia diabética, de microalbuminúria para macroalbuminúria, e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA>300mg/g não está completamente esclarecido. (SBD, 2017-2018).

Em coorte realizada durante 6,5 anos, com 1141 portadores de DM2, o controle intensivo da glicemia retardou a progressão da nefropatia, retinopatia e neuropatia (Nathan *et al.*, 2013). Já o trabalho United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (hemoglobina glicada 7,0% versus 7,9%)(UKPDS, 1998).

No estudo ACCORD, a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo em relação ao tratamento convencional (HbA1c: 7,2% versus 7,6%), no entanto, não houve proteção no tocante à queda da TFG ou à incidência de doença renal terminal. (Ismail, 2010)

A Sociedade Brasileira de Diabetes, diante dos estudos acerca do tema, sugere que a obtenção de valores de HbA1c < 7% tem um pequeno efeito no retardo da progressão da albuminúria em pacientes com DM2 e, ainda, que a ação protetora de progressão para insuficiência renal, se existente, só é observada após períodos longos de melhora do controle glicêmico (SBD, 2017- 2018).

2.5.2. CONTROLE INTENSIFICADO DA PRESSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) junto ao DM constituem os principais fatores de risco reconhecidos para doença renal crônica. (HAROUN, 2003) O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), independentemente do agente utilizado, apresenta efeito benéfico sobre a progressão da doença renal diabética. (Mogensen, 2003)

2.5.3. FÁRMACOS QUE BLOQUEIAM O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Os fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) (Lewis, 2001) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), independente da redução da pressão arterial,

diminuem a excreção urinária de albumina e a progressão para estágios mais avançados da DRD. (Parving, 1988)

No estudo Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL), 1.513 pacientes foram randomizados para receber 50 ou 100 mg de losartana ou placebo. Os pacientes do grupo losartana apresentaram redução de três vezes a incidência de macroalbuminúria, de 35% da albuminúria, de 25% do risco de duplicação da creatinina sérica e de 28% da incidência de insuficiência renal terminal. (Brenner *et al.*, 2001)

A ação benéfica dos fármacos bloqueadores do SRAA sobre a doença renal diabética independe da redução da pressão arterial. Quando realizada metanálise de 12 ECRs que incluíram 698 pacientes com DM1 microalbuminúricos, porém normotensos, foi demonstrada redução de 62% da incidência de macroalbuminúria em comparação com placebo. (ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group, 2001)

2.5.4. INTERVENÇÃO DIETÉTICA

A ADA recomenda que pacientes com aumento de albuminúria não sejam submetidos a dietas com restrição proteica, pois elas não têm efeito sobre o declínio da TFG, sobre a melhora de fatores de risco cardiovasculares e sobre o controle glicêmico. Sugere-se, entretanto, que restrição de proteínas da dieta seja adotada apenas naqueles pacientes com progressão da doença renal apesar do bom controle glicêmico, pressórico e do uso de inibidores do SRAA. (ADA, 2012)

Além disso, o tipo e a origem da proteína possivelmente são importantes no tratamento da DRD. (SBD 2017 – 2018) A substituição da carne vermelha pela galinha, esta última rica em ácidos graxos poli-insaturados mostrou-se capaz de diminuir, em curto prazo, a albuminúria em pacientes com DM2 com excreção urinária de albumina entre 30 e 300mg/g e >300mg/g. (Gross *et al.*, 2002) De fato, os ácidos graxos poli-insaturados, incluindo os de origem vegetal, parecem ter efeito protetor sobre a albuminúria (Almeida *et al.*, 2008). O efeito de redução da albuminúria decorrente da dieta à base de carne de galinha foi semelhante ao efeito do enalapril em um estudo controlado randomizado com 12 meses de duração em pacientes com DM2 e albuminúria entre 30 a 300mg/g. (Mello, de *et al.*, 2008)

2.5.5. DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e consequente doença renal crônica. (Dummer, Thomé e Veronese, 2007) Apesar disso, tem sido sugerido que a redução do LDL por meio de estatinas não alterara a progressão da doença renal naqueles com doença renal crônica preexistente. (Haynes *et al.*, 2014)

Entre os pacientes com doença renal terminal, o estudo Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA) mostrou que o uso de rosuvastatina (10mg/dia) não resultou em uma redução significativa nos eventos vasculares, apesar de uma queda de 43% no colesterol LDL.

No que se refere ao manejo dos lipídios nos adultos e crianças portadores de doença renal crônica, a KDIGO recomenda o uso de estatina ou ezetimiba em adultos com idade ≥ 50 anos e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 60 ml / min por $1,73$ m², mas não tratados com diálise crônica ou transplante renal. Para os pacientes com < 50 anos e DRC, recomenda-se o uso de estatina se um dos seguintes fatores estiver presente: doença coronariana estabelecida, DM, doença cerebrovascular prévia ou risco de evento coronariano em 10 anos $> 10\%$. (KDIGO Lipid Guideline, 2014)

2.6. HIPOGLICEMIANTES E DOENÇA RENAL CRÔNICA

O risco de hipoglicemia é aumentado em pessoas com doença renal diabética quando a TFG é < 60 mL / min/ $1,73$ m². Isso se deve em parte à diminuição da depuração de agentes hipoglicemiantes e à diminuição da gliconeogênese pelo rim. (Gerich *et al.*, 2001)

Ajustes de dose são necessários para muitos agentes hipoglicemiantes quando usados em pessoas com doença renal crônica. (SBD, 2017 - 2018)

A metformina, por exemplo, deve ter seu uso reavaliado. Em pacientes cuja TFG < 45 ml/min/ $1,73$ m², a dose máxima deve ser de 1000mg/dia. Quando a TFG for menor que 30 ml / min / $1,73$ m², o uso deve ser descontinuado. (Lipska, Bailey e Inzucchi, 2011)

De forma análoga, a depuração de insulina diminui paralelamente a um declínio na taxa de filtração glomerular. (National Kidney Foundation, 2012)

As sulfonilureias, com exceção da gliclazida e da glipizida, não devem ser utilizadas, ou devem ser usados com muita cautela, em pacientes com perda significativa de função renal. (Inzucchi, 2002)

Entre os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), a linagliptina não requer ajuste no caso de perda de função renal; para os demais representantes, são recomendados ajustes de acordo com os estágios da DRC. (Bergman *et al.*, 2007)

Os análogos de GLP-1 estão indicados para uso em pacientes com valores de TFG > 30 ml/min/ $1,73$ m², com exceção dos análogos de longa duração como albiglutida, que pode ser utilizada nos diferentes estágios de DRC. (Young *et al.*, 2014)

Os inibidores de SGLT 2 dependem da habilidade renal de filtrar glicose e não devem, portanto, ser utilizados em pacientes com TFG < 45 mL/min/ $1,73$ m². (Kohan *et al.*, 2014)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes. 2017-2018 Rio de Janeiro: 2018.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8a ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: Acesso em: 24/12/2017).
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Colla-borators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years live with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-603.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2017; 40 (Supplement 1): S11 – S24
5. LONGO, I. et al. *Medicina interna de Harrison*. 18ª edição. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2013. 3610p.
6. MARTINS, M. DE A.; CARRILHO, F. J.; ALVES, V. A. F.; CASTILHO, E. A. DE; CERRI, G. G.; WEN, C. L. **Clínica médica**. Barueri, SP: Manole, 2009.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3:1-150
8. MARTINS, C. T. B. DIÁLISE NO BRASIL : cenário atual e desafios. p. 47, 2017.
9. U.S. Renal Data System (2011). *USRDS 2011 Annual Data Report: Chapter: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics and Treatment Modalities*. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2011).
10. ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). **Patologia: Bases Patológicas das doenças**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
11. KIMMELSTIEL, P.; WILSON, C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. **The American Journal of Pathology**, v. 12, n. 1, p. 83- 98.7, jan. 1936.
12. TENG, J.; DWYER, K. M.; HILL, P.; SEE, E.; EKINCI, E. I.; JERUMS, G.; MACISAAC, R. J. Spectrum of renal disease in diabetes: Renal disease in diabetes. **Nephrology**, v. 19, n. 9, p. 528–536, set. 2014.
13. Standards of medical care in diabetes - 2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl):S4-88.
14. GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J. DE; SILVEIRO, S. P.; CANANI, L. H.; CARAMORI, M. L.; ZELMANOVITZ, T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**, v. 28, n. 1, p. 164–176, jan. 2005.

15. INCERTI, J.; ZELMANOVITZ, T.; CAMARGO, J. L.; GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J. DE. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 20, n. 11, p. 2402–2407, nov. 2005.
16. MOGENSEN, C. E.; VESTBO, E.; POULSEN, P. L.; CHRISTIANSEN, C.; DAMSGAARD, E. M.; EISKJAER, H.; FRØLAND, A.; HANSEN, K. W.; NIELSEN, S.; PEDERSEN, M. M. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. **Diabetes Care**, v. 18, n. 4, p. 572–581, abr. 1995.
17. WEINERT, L. S.; CAMARGO, E. G.; SOARES, A. A.; SILVEIRO, S. P. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 49, n. 11, p. 1761–1771, nov. 2011.
18. STEVENS, L. A.; CORESH, J.; FELDMAN, H. I.; GREENE, T.; LASH, J. P.; NELSON, R. G.; RAHMAN, M.; DEYSHER, A. E.; ZHANG, Y. L.; SCHMID, C. H.; LEVEY, A. S. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 18, n. 10, p. 2749–2757, out. 2007.
19. LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. p. 16, 2009.
20. STEVENS, L. A. et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². **American Journal of Kidney Diseases**, v. 56, n. 3, p. 486–495, set. 2010.
21. SILVEIRO, S. P. et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Equation Pronouncedly Underestimates Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 34, n. 11, p. 2353–2355, 1 nov. 2011.
22. ROSNER, M. H.; BOLTON, W. K. Renal Function Testing. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 47, n. 1, p. 174–183, jan. 2006.
23. MACISAAC, R. J.; EKINCI, E. I.; JERUMS, G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 63, n. 2 Suppl 2, p. S39-62, fev. 2014.
24. KIRSZTAJN, G. M.; SALGADO FILHO, N.; DRAIBE, S. A.; PÁDUA NETTO, M. V. DE; THOMÉ, F. S.; SOUZA, E.; BASTOS, M. G. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 63–73, 2014.

25. NATHAN, D. M.; BAYLESS, M.; CLEARY, P.; GENUTH, S.; GUBITOSI-KLUG, R.; LACHIN, J. M.; LORENZI, G.; ZINMAN, B.; DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. **Diabetes**, v. 62, n. 12, p. 3976–3986, dez. 2013.
26. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *BMJ*. 1988;297(6656):1086-91
27. INKER, L. A.; ASTOR, B. C.; FOX, C. H.; ISAKOVA, T.; LASH, J. P.; PERALTA, C. A.; KURELLA TAMURA, M.; FELDMAN, H. I. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 63, n. 5, p. 713–735, maio 2014.
28. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet (London, England)**, v. 352, n. 9131, p. 837–853, 12 set. 1998.
29. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
30. HAROUN, M. K. Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 11, p. 2934–2941, 1 nov. 2003
31. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2003;254(1):45-66.
32. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.
34. ACE INHIBITORS IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIALIST GROUP. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. **Annals of Internal Medicine**, v. 134, n. 5, p. 370–379, 6 mar. 2001.

35. Wheeler ML. Nutrition therapy for diabetic kidney disease. In: American Diabetes Association. American Diabetes Association guide to nutritional therapy for diabetes. 2nd ed. Alexandria; 2012. p. 307.
36. GROSS, J. L.; ZELMANOVITZ, T.; MOULIN, C. C.; DE MELLO, V.; PERASSOLO, M.; LEITÃO, C.; HOEFEL, A.; PAGGI, A.; AZEVEDO, M. J. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. **Diabetes Care**, v. 25, n. 4, p. 645–651, abr. 2002.
37. ALMEIDA, J. C.; ZELMANOVITZ, T.; VAZ, J. S.; STEEMBURGO, T.; PERASSOLO, M. S.; GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J. Sources of protein and polyunsaturated fatty acids of the diet and microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 27, n. 5, p. 528–537, out. 2008.
38. MELLO, V. D. F. DE; ZELMANOVITZ, T.; AZEVEDO, M. J.; PAULA, T. P. DE; GROSS, J. L. Long-term effect of a chicken-based diet versus enalapril on albuminuria in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. **Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, v. 18, n. 5, p. 440–447, set. 2008.
39. DUMMER, C. D.; THOMÉ, F. S.; VERONESE, F. V. [Chronic renal disease, inflammation and atherosclerosis: new concepts about an old problem]. **Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)**, v. 53, n. 5, p. 446–450, out. 2007.
40. Haynes, R., Lewis, D., Emberson, J. et al. Effects of LDL cholesterol reduction on the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 1825-1833
41. ATHYROS, V. G.; TZIOMALOS, K.; KARAGIANNIS, A.; MIKHAILIDIS, D. P. Statins and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. The AURORA results suggest the need for earlier intervention. **Current Vascular Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 264–266, jul. 2009.
42. WANNER, C.; TONELLI, M.; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES LIPID GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. **Kidney International**, v. 85, n. 6, p. 1303–1309, jun. 2014.
43. GERICH, J. E.; MEYER, C.; WOERLE, H. J.; STUMVOLL, M. Renal gluconeogenesis: its importance in human glucose homeostasis. **Diabetes Care**, v. 24, n. 2, p. 382–391, fev. 2001.
44. LIPSKA, K. J.; BAILEY, C. J.; INZUCCHI, S. E. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. **Diabetes Care**, v. 34, n. 6, p. 1431–1437, jun. 2011.

45. National Kidney Foundation. **KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update.***Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 850–886
46. INZUCCHI, S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. **JAMA**, v. 287, n. 3, p. 360–372, 16 jan. 2002.
47. BERGMAN, A. J.; COTE, J.; YI, B.; MARBURY, T.; SWAN, S. K.; SMITH, W.; GOTTESDIENER, K.; WAGNER, J.; HERMAN, G. A. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. **Diabetes Care**, v. 30, n. 7, p. 1862–1864, jul. 2007.
48. YOUNG, M. A.; WALD, J. A.; MATTHEWS, J. E.; YANG, F.; REINHARDT, R. R. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of albiglutide. **Postgraduate Medicine**, v. 126, n. 3, p. 35–46, maio 2014.
49. KOHAN, D. E.; FIORETTO, P.; TANG, W.; LIST, J. F. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. **Kidney International**, v. 85, n. 4, p. 962–971, abr. 2014.

II. NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo (ABE&M)

Artigos Originais

O artigo original é um relatório científico dos resultados de pesquisa original, clínica ou laboratorial, que não tenha sido publicado, ou submetido para publicação, em outro periódico, seja em papel ou eletronicamente. O artigo original não deve exceder 3600 palavras no texto principal, não deve incluir mais de seis figuras e tabelas e ter até 35 referências.

Formato Geral

Os **ABE&M** exige que todos os manuscritos(MS) sejam apresentados em formato de coluna única, seguindo as seguintes orientações:

- O manuscrito deve ser apresentado em formato Word.
- Todo o texto deve ser em espaço duplo, com margens de 2 cm de ambos os lados, usando fonte *Times New Roman* ou Arial, tamanho 11.
- Todas as linhas devem ser numeradas, no manuscrito inteiro, e todo o documento deve ser paginado.
- Todas as tabelas e figuras devem ser colocadas após o texto e devem ser legendadas. Os MS submetidos devem ser completos, incluindo a página de título, resumo, figuras e tabelas. Documentos apresentados sem todos esses componentes serão colocados em espera até que o manuscrito esteja completo.

Todas as submissões devem incluir:

- Uma carta informando a importância e relevância do artigo e solicitando que o mesmo seja para publicação nos **ABE &M**. No formulário de inscrição os autores podem sugerir até três revisores específicos e / ou solicitar a exclusão de até outros três.

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

- 1.1. Página de título.
- 2.2. Resumo (ou Sumário para os casos clínicos).
- 3.3. Texto principal.
4. 4. Tabelas e Figuras. Devem ser citadas no texto principal em ordem numérica.
5. 5. Agradecimentos.
6. 6. Declaração de financiamento, conflitos de interesse e quaisquer subsídios ou bolsas de apoio recebidos para a realização do trabalho.
7. 7. Referências .

Página de Título

A página de rosto deve conter as seguintes informações:

1. 1. Título do artigo.
2. 2. Nomes completos dos autores e co-autores, departamentos, instituições, cidade e país.
3. 3. Nome completo, endereço postal, e-mail, telefone e fax do autor para

correspondência

4. 4. Título abreviado de no máximo 40 caracteres para títulos de página

5. 5. Palavras-chave (recomenda-se usar *MeSH terms* e até 5).

6. 6. Número de palavras - excluindo a página de rosto, resumo, referências, figuras e tabelas.

7. 7. Tipo do manuscrito

Resumos

Todos os artigos originais, comunicados rápidos e relatos de casos deverão ser apresentados com resumos de no máximo 250 palavras. O resumo deve conter informações claras e objetivas sobre o estudo de modo que possa ser compreendido, sem consulta ao texto. O resumo deve incluir quatro seções que refletem os títulos das seções do texto principal. Todas as informações relatadas no resumo deve ter origem no MS. Por favor, use frases completas para todas as seções do resumo.

Introdução

O propósito da introdução é estimular o interesse do leitor para o trabalho em questão com uma perspectiva histórica e justificando os seus objetivos.

Materiais e métodos

Devem ser descritos em detalhe como o estudo foi conduzido de forma que outros investigadores possam avaliar e reproduzir o trabalho. A origem dos hormônios, produtos químicos incomuns, reagentes e aparelhos devem ser indicados. Para os métodos modificados, apenas as novas modificações devem ser descritas.

Resultados e Discussão

A seção Resultados deve apresentar brevemente os dados experimentais tanto no texto quanto por tabelas e / ou figuras. Deve-se evitar a repetição no texto dos resultados apresentados nas tabelas. Para mais detalhes sobre a preparação de tabelas e figuras, veja abaixo. A Discussão deve se centrar na interpretação e significado dos resultados, com comentários objetivos, concisos, que descrevem sua relação com outras pesquisas nessa área. Na Discussão devemos evitar a repetição dos dados apresentados em Resultados, pode conter sugestões para explica-los e deve terminar com as conclusões.

Autoria

Os **ABE&M** adotam as diretrizes de autoria e de contribuição definidas pelo Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (www.ICMJE.org). Co - autoria irrestrita é permitido. O crédito de autoria deve ser baseado apenas em contribuições substanciais para:

- concepção e desenho, análise ou interpretação de dados
- redação do artigo ou revisão crítica do conteúdo intelectual
- aprovação final da versão a ser publicada.

Todas essas condições devem ser respeitadas. O primeiro autor é responsável por garantir a inclusão de todos os que contribuíram para a realização do MS e que todos concordaram com seu conteúdo e sua submissão aos **ABE&M**.

Conflito de interesses

Uma declaração de conflito de interesse para todos os autores deve ser incluída no documento principal, seguindo o texto, na seção Agradecimentos. Mesmo que os autores não tenham conflito de interesse relevante a divulgar, devem relatar na seção Agradecimentos.

Agradecimentos

A seção Agradecimentos deve incluir os nomes das pessoas que contribuíram para o estudo, mas não atendem aos requisitos de autoria. Os autores são responsáveis por informar a cada pessoa listada na seção de agradecimentos a sua inclusão e qual sua contribuição. Cada pessoa listada nos agradecimentos deve dar permissão - por escrito, se possível - para o uso de seu nome. É da responsabilidade dos autores coletar essas informações.

Referências

As referências da literatura devem estar em ordem numérica (entre parênteses), de acordo com a citação no texto, e listadas na mesma ordem numérica no final do manuscrito, em uma página separada. Os autores são responsáveis pela exatidão das referências. O número de referências citadas deve ser limitado, como indicado acima, para cada categoria de apresentação.

Tabelas

As tabelas devem ser apresentadas no mesmo formato que o artigo (Word). Atenção: não serão aceitas tabelas como arquivos de Excel. As tabelas devem ser auto-explicativas e os dados não devem ser repetidos no texto ou em figuras e conter as análises estatísticas. As tabelas devem ser construídas de forma simples e serem compreensíveis sem necessidade de referência ao texto. Cada tabela deve ter um título conciso. Uma descrição das condições experimentais pode aparecer em conjunto como nota de rodapé.

Gráficos e Figuras

Todos os gráficos ou Figuras devem ser numerados. Os autores são responsáveis pela formatação digital, fornecendo material adequadamente dimensionado. Todas as figuras coloridas serão reproduzidas igualmente em cores na edição online da revista, sem nenhum custo para os autores. Os autores serão convidados a pagar o custo da reprodução de figuras em cores na revista impressa. Após a aceitação do manuscrito, a editora fornecerá o valor dos custos de impressão.

Fotografias

Os ABE&M preferem publicar fotos de pacientes sem máscara. Encorajamos os autores a obter junto aos pacientes ou seus familiares, antes da submissão do MS, permissão para eventual publicação de imagens. Se o MS contiver imagens identificáveis do paciente ou informações de saúde protegidas, os autores devem enviar autorização documentada do próprio paciente, ou pais, tutor ou representante legal, antes do material ser distribuído entre os editores, revisores e outros funcionários dos ABE&M. Para identificar indivíduos, utilizar uma designação numérica (por exemplo, Paciente 1); não utilizar as iniciais do nome.

Unidades de Medida

Os resultados devem ser expressos utilizando o Sistema Métrico. A temperatura deve

ser expressa em graus Celsius e tempo do dia usando o relógio de 24 horas (por exemplo, 0800 h, 1500 h).

Abreviaturas padrão

Todas as abreviaturas no texto devem ser definidas imediatamente após a primeira utilização da abreviatura.

Pacientes

Para que o MS seja aceito para submissão, todos os procedimentos descritos no estudo devem ter sido realizados em conformidade com as diretrizes da Declaração de Helsinque e devem ter sido formalmente aprovados pelos comitês de revisão institucionais apropriados, ou seu equivalente. As características das populações envolvidas no estudo devem ser detalhadamente descritas. Os indivíduos participantes devem ser identificados apenas por números ou letras, nunca por iniciais ou nomes. Fotografias de rostos de pacientes só devem ser incluídos se forem cientificamente relevantes. Os autores devem obter o termo de consentimento por escrito do paciente para o uso de tais fotografias. Para mais detalhes, consulte as Diretrizes Éticas. Os pesquisadores devem divulgar aos participantes do estudo potenciais conflitos de interesse e devem indicar que houve esta comunicação no MS.

Animais de Experimentação

Deve ser incluída uma declaração confirmando que toda a experimentação descrita no MS foi realizada de acordo com padrões aceitos de cuidado animal, como descrito nas Diretrizes Éticas.

Descrição Genética Molecular

Usar terminologia padrão para as variantes polimórficas, fornecendo os números de rs para todas as variantes relatadas. Detalhes do ensaio, como por exemplo as sequências de iniciadores de PCR, devem ser descritos resumidamente junto aos números rs. Os heredogramas devem ser elaborados de acordo com normas publicadas em Bennett *et al*. J Genet Counsel (2008) 17:424-433 -. DOI 10.1007/s10897-008-9169-9.

Nomenclaturas

Para genes, use a notação genética e símbolos aprovados pelo Comité de Nomenclatura HUGO Gene (HGNC) - (<http://www.genenames.org/~V>). Para mutações siga as diretrizes de nomenclatura sugeridos pela Sociedade Human Genome Variation (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>)

- Fornecer e discutir os dados do equilíbrio Hardy-Weinberg dos polimorfismos analisado na população estudada. O cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ajudar na descoberta de erros de genotipagem e do seu impacto nos métodos analíticos.
- Fornecer as frequências originais dos genótipos, dos alelos e dos haplotipos
- Sempre que possível, o nome genérico das drogas devem ser referidos. Quando um nome comercial de propriedade é usado, ele deve começar com letra maiúscula.
- Siglas devem ser usados com moderação e totalmente explicadas quando usadas pela primeira vez.

1 **ARTIGO ORIGINAL**

12 **PREVALÊNCIA DE PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 COM**
13 **SUSPEITA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA ASSISTIDOS EM UM CENTRO DE**
14 **REFERÊNCIA DE MÉDIA COMPLEXIDADE**

17 PREVALENCE OF CARRIERS OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH SUSPECTED
18 CHRONIC RENAL DISEASE ASSISTED IN A MEDIUM COMPLEXITY REFERENCE
19 CENTER

22 Emmanoela Bitencourt Varjão¹, Karla Freire Rezende¹, Enaldo Vieira de Melo¹

25 ¹ Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil.

29 Correspondência para:

30 Emmanoela Bitencourt Varjão

31 Rua São João, 16

32 49065-710 – Aracaju, SE, Brasil

33 emanoela_varjao@hotmail.com

34 (79) 9 9897-7294

37 **Título abreviado:** Doença renal crônica em portadores de DM tipo2

39 **Palavras-chave:** *diabetes mellitus tipo 2, taxa de filtração glomerular, doença renal crônica*

41 **Número de palavras:** 2.896

43 **Tipo de manuscrito:** artigo original

RESUMO

Objetivos: Calcular a prevalência de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em suspeita de doença renal crônica em uma Unidade de Atenção Secundária à Saúde, bem como relacionar com fatores clínicos. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo transversal através da revisão de 245 prontuários de pacientes com DM2. Foram considerados suspeitos de possuir DRC aqueles cuja taxa de filtração glomerular (TFG) era $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ e/ou albuminúria $>30 \text{ mg/g}$, segundo os critérios da KDIGO 2012. A TFG foi calculada através da equação CKD-EPI, utilizando o valor da creatinina sérica. **Resultados:** Foi observado que 26% (IC 95% = 20,8 – 31,4) dos pacientes possuíam alterações compatíveis com DRC, necessitando confirmação de diagnóstico em 3 meses.. As categorias de TFG mais frequentes foram G2 (43,7%), G1 (36,3%), G3a (13,9%) e G3b/G4 (6,1%). Entre os pacientes com registro da albuminúria (n=153), 12,4% apresentavam excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/g e 5,9% $>300 \text{ mg/g}$. Destes, 59,4% apresentavam TFG $<60 \text{ ml/min/1,73}^2$ com normoalbuminúria. A redução da TFG foi associada com idade ($p<0,0001$) e média de pressão arterial sistólica ($p=0,03$). A presença de DRC possuiu associação significativa com idade ($p<0,0001$), presença de hipertensão arterial sistêmica ($p=0,018$) e média de pressão arterial sistólica ($p=0,001$). Além disso, as médias atuais de LDL e hemoglobina glicada, bem como o uso de bloqueador do sistema renina-angiotensina-aldosterona não diferiram significativamente entre os portadores ou não de DRC. **Conclusão:** A prevalência de pacientes com suspeita de DRC foi alta. Estes pacientes apresentaram maior média de idade, maior frequência de hipertensão e maiores níveis de pressão arterial sistólica.

INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia, podendo ter como causa: defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas.(1)

Há uma epidemia de diabetes mellitus no mundo. Estima-se que o número de pessoas com diabetes seja da ordem de 425 milhões, sendo 50% não diagnosticado, e que este número alcance 628 milhões em 2045. No Brasil, há cerca de 12,5 milhões de pessoas na faixa etária de 20 a 79 anos com diabetes, podendo alcançar 21,8 milhões em 2045 (2). Como consequência de níveis glicêmicos elevados, são desenvolvidas lesões orgânicas graves e irreversíveis em retina, rins, nervos, grande e pequenos vasos sanguíneos (1).

Dentre as complicações do diabetes, uma das principais é a Doença Renal Crônica (DRC), considerada atualmente um problema de saúde pública. Cerca de 20 a 40% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) acabam evoluindo para nefropatia (3), o que repercute com o aumento da morbimortalidade destes pacientes. Tanto a excreção urinária de albumina (EUA) como a taxa de filtração glomerular (TFG) são preditores de doença cardiovascular em pacientes com DM2 (4). No Brasil, segundo o Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2016 havia cerca de 123 mil pacientes com DRC que necessitavam de diálise.

Esse número tem relação direta com o aumento da prevalência de DM, visto que hipertensão e diabetes constituem as principais causas de DRC (3).

A Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Diabetes recomendam, como rotina no paciente portador de DM, a estimativa da TFG e a medida da EUA (5) para avaliar a presença de nefropatia. Afinal, cerca de 30 a 50% dos pacientes com diabetes podem apresentar DRD na forma de elevação da EUA (6) e em cerca de 20% dos pacientes portadores de DM, observa-se redução da TFG com normoalbuminúria (7). Desta forma, é cada vez mais reconhecido que a doença renal pode apresentar-se com redução isolada da taxa de filtração glomerular (1), reforçando a necessidade da avaliação destes dois parâmetros.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é avaliar a prevalência de paciente com DM2 em suspeita de Doença Renal Crônica em uma Unidade de Atenção Secundária à Saúde, bem como relacionar com fatores clínicos presentes nestes pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, descritivo-analítico, de corte transversal realizado no Centro de Diabetes do IPESAÚDE da cidade de Aracaju-SE, durante o período de outubro de 2017 a abril de 2018.

Foram incluídos no estudo os pacientes com o diagnóstico de DM de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2017). Ou seja, sinais clínicos (poliúria, polidipsia e perda ponderal) associados a glicemia ≥ 200 mg/dl ou glicemia jejum ≥ 126 mg/dl confirmado por uma segunda dosagem ou glicemia de 2 h pós-ingestão de 75g de glicose ≥ 200 mg/dl ou hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ confirmada posteriormente.

A seleção da amostra foi obtida por conveniência através da seleção aleatória dos prontuários. Foram excluídos do estudo os pacientes sem diagnóstico confirmado de DM2, portadores de DM1 ou prontuários sem as informações necessárias.

Os dados coletados dos prontuários foram: gênero, idade, Hb1Ac, glicemia em jejum, glicemia pós-prandial, tratamento para DM, valor da creatinina sérica, albuminúria, pressão arterial, colesterol de baixa densidade (LDL), colesterol de alta densidade (HDL), colesterol total, triglicerídeos, tratamento para hipertensão e para dislipidemia, histórico de AVC (acidente vascular cerebral), DAC (doença arterial coronariana), DAP (doença arterial periférica), lesão em pé, presença de neuropatia e retinopatia.

Foram classificados como suspeitos de possuir doença renal crônica os pacientes com TFG <60 ml/ min/ $1,73\text{ m}^2$ e/ou excreção urinária de albumina/ relação albumina creatinina $>30\text{mg/g}$. Afinal, segundo os critérios da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (10) mostrados na tabela 01 é necessário possuir persistência das alterações

por mais de 3 meses e coletamos apenas um valor da creatinina sérica e da excreção urinária de albumina.

Para estimar a taxa de filtração glomerular, foi utilizada a equação Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), a partir do valor da creatinina sérica, idade, gênero e raça. Durante a realização do cálculo, dentre as alternativas para etnia “Black” ou “Other”, foi selecionada a opção “Other”, tendo em vista que a etnia negra é importante para estimar a TGF na população negra dos EUA, mas sem impacto na população brasileira(9) .

A taxa de filtração glomerular foi classificada segundo os critérios da KDIGO (10), onde foi considerada normal ou elevada, quando ≥ 90 ml/min/1,73 m²; levemente reduzida, quando ≤ 89 e ≥ 60 ml/min/1,73 m²; moderadamente reduzida, quando ≤ 59 e ≥ 45 ml/min/1,73 m²; marcadamente reduzida, quando ≤ 44 e ≥ 30 ml/min/1,73 m²; gravemente reduzida, quando ≤ 29 e ≥ 15 ml/min/1,73 m² e insuficiência renal, quando < 15 ml/min/1,73 m².

A excreção urinária de albumina ou relação albumina/creatinina foram classificadas de acordo com os critérios da KDIGO (10). Ela foi considerada normal ou levemente aumentada, quando < 30 mg/g; moderadamente aumentada entre 30 a 300mg/g; gravemente aumentada, quando > 300 mg/g.

A pressão arterial foi considerada normal segundo os critérios da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica, ou seja, quando a sistólica (PAS) foi < 140 mmHg e a diastólica (PAD) < 80 mmHg.

Foram considerados com DM2 controlado aqueles cuja HbA1c era $\leq 7\%$. Naqueles com mais de 60 anos, o valor da HbA1c deveria ser $\leq 8\%$, segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2017.

Foi utilizado na análise dos dados o programa estatístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 22.0. As variáveis numéricas foram média, desvio padrão, valores máximos e mínimos. As variáveis categóricas foram frequência absoluta e relativa. Também foi aplicado o teste t de student de amostras independentes para analisar as variáveis numéricas e tabulações cruzadas para análises bivariadas entre variáveis categóricas. Definiu-se a significância estatística em $p < 0,05$ baseado no teste qui-quadrado de Pearson.

A pesquisa atende as normas éticas exigidas pela Resolução 416/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe e aprovada sob o número do CAAE 63079916.0.0000.5546.

RESULTADOS

Foram coletadas informações de 245 pacientes, sendo que 63,5% eram do gênero feminino. A amostra apresentava uma idade média de $63,11 \pm 9,8$ anos. Dentre os pacientes, 49% se apresentavam com o DM 2 bem controlado. Além disso, 73% possuíam hipertensão arterial sistêmica, sendo 44,5% destes bem controlados.

A prevalência de DRC foi de 26,1% (IC 95% = 20,8 – 31,4), com 20% (IC 95% = 15,5 – 25,3) dos pacientes com TFG <60 ml/min/1,73 m² e 18,3% (IC 95% = 12,4 – 24,8) (n=153) com albuminúria ou relação albumina/creatinina >30mg/g.

A análise da taxa de filtração glomerular mostrou a distribuição representada na tabela 03. Observou-se uma maior frequência da categoria G2, cuja TFG se encontra levemente reduzida (≤ 89 e ≥ 60 ml/min/1,73 m²), em 43,7% dos pacientes. A categoria G3a, cuja TFG é leve a moderadamente reduzida (45 – 59 ml/min/1,73 m²), foi a segunda mais alterada, com uma frequência de 13,9%. Em 6,1% dos pacientes a TFG se encontrava nas classes G3b ou G4, moderada e gravemente reduzida (44 – 15 ml/min/1,73 m²).

Entre os pacientes que possuíam registro da excreção urinária de albumina ou relação albumina/creatinina (n= 153), a distribuição de acordo com os níveis de albuminúria se deu da seguinte forma. Vide tabela 04.

Quanto aos níveis de albuminúria, observou-se uma frequência de 12,4% dos pacientes com esta moderadamente aumentada (30 -300 mg/g) e 5,9% gravemente aumentada (>300mg/g).

Ao compararmos a albuminúria com a TFG, 6,1% dos pacientes se encontravam com TFG moderada a gravemente reduzida e 5,9% se encontravam com albuminúria gravemente aumentada. Embora estas prevalências sejam semelhantes, observou-se que 37,5% dos pacientes com TFG moderada e gravemente reduzida apresentavam EUA <30mg/g e que dos 32 pacientes que apresentavam TFG <60 mL / min / 1,73 m² (n=153), apenas 40,6% apresentavam albuminúria >30mg/g.

A tabela 05 ilustra a comparação entre as categorias de taxa de filtração glomerular, segundo a KDIGO 2012, em relação às características clínicas e complicações do diabetes mellitus.

Verificou-se uma associação significativa (p=0,0001) entre a redução da TFG e o aumento da idade.

Os níveis de pressão arterial sistólica foram significativamente maiores (p=0,03) para as categorias com maior redução da função renal, no entanto os níveis de pressão arterial diastólica não diferiram significativamente (p=0,76) entre os níveis de TFG.

Ao analisar-se a presença de hipertensão arterial sistêmica, verificou-se uma maior frequência de HAS à medida em que a taxa de filtração glomerular diminuía, porém sem significância (p= 0,10).

A média de HbA1c não diferiu significativamente entre os níveis de TFG (p=0,37). Da mesma forma, a distribuição entre os sexos, presença de dislipidemia, médias de LDL e IMC

não diferiram significativamente entre os grupos ($p=0,94$; $p=0,86$; $p=0,39$; $p=0,87$ respectivamente).

O uso de IECA e BRA foi menos frequente nas categorias mais graves, porém sem significância estatística ($p=0,69$ e $p=0,11$, respectivamente).

No que se refere às demais complicações do diabetes mellitus, ocorreu um aumento da frequência de neuropatia e DAC com a redução da TFG, bem como uma maior frequência de retinopatia nos casos mais graves, porém sem significância estatística. Além disso, doença arterial periférica, AVC e lesão em pé não apresentaram diferença entre os grupos.

A tabela 06 mostra a análise dos fatores clínicos e antropométricos com a presença de Doença Renal Crônica.

Os pacientes portadores de DRC ($67,0 \pm 9,3$ anos) apresentaram uma média de idade significativamente maior ($p<0,001$) do que os não portadores ($61,2 \pm 9,1$ anos), sendo a diferença média 5,8 anos (IC 95% de 3,2 a 8,4).

A hipertensão arterial sistêmica foi mais frequente (84,4%) nos pacientes com DRC ($p=0,018$). Da mesma forma, esses pacientes apresentaram uma maior ($p=0,001$) média de pressão arterial sistólica ($135,6 \pm 18$ mmHg) em relação aos que não possuíam tal condição clínica.

A metformina apresentou uma menor frequência de uso, 68,8% no grupo com DRC e 80,7% no grupo sem esta patologia. De forma contrária, a insulina apresentou uma maior frequência de uso nos pacientes com DRC (39%) do que os não portadores de DRC (25,8%).

O uso de inibidor da ECA foi 2 vezes mais frequente entre os pacientes com DRC, mas sem significância. Já o uso do bloqueador do receptor da angiotensina (BRA) não apresentou diferença entre os grupos.

Complicações do DM como neuropatia, doença arterial periférica (DAP) e lesão em pé foram significativamente mais frequentes nos pacientes com DRC ($p=0,002$; $p=0,0013$; $p=0,003$ respectivamente). Quanto à retinopatia, apresentou uma frequência aproximadamente duas vezes maior nos pacientes com DRC, porém sem significância estatística. Da mesma forma, DAC e AVC apresentaram uma frequência maior, porém sem significância.

A análise dos fatores associados à DRC se encontra na tabela 07. A estimativa da razão de chance mostrou a idade, presença de hipertensão e níveis de pressão arterial sistólica como fatores associados à doença renal crônica.

DISCUSSÃO

De acordo com a KDIGO (2012), doença renal crônica é definida como anormalidade estrutural ou funcional, presente por mais de 3 meses, com implicações para a saúde. Entre os critérios, estão presentes a TFG <60 mL/min/1,73 m² ou evidência de dano renal, como excreção urinária de albumina >30 mg/g ou achados anormais sobre a imagiologia renal.

Ela é classificada baseada na causa (C), taxa de filtração glomerular (G) e albuminúria (A), abreviada como CGA. A tabela 02 mostra a classificação, bem como o prognóstico na Doença Renal Crônica (10).

De acordo com a Taxa de Filtração Glomerular e excreção urinária de albumina, 26% da nossa amostra foi classificada como portadora de DRC.

A prevalência de DRC é de 13,4 % na população global, segundo revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais de prevalência de DRC, compreendendo um total de 6.908.440 pessoas (11). Nossa maior prevalência é justificada pela presença de DM em todos os pacientes e de hipertensão arterial sistêmica em 73% destes. Afinal, estas duas patologias constituem fator de risco reconhecido para a DRC (12,13).

De forma semelhante ao nosso trabalho, em um estudo retrospectivo realizado com 1211 pacientes da atenção primária no Peru, a prevalência de DRC em não hipertensos e não diabéticos foi de 9,3%, enquanto foi de 20,2% e 23,9% em pacientes com hipertensão e diabetes respectivamente (14). Também em um estudo transversal realizado em um município do sudeste com 243 pacientes com diabetes e/ou hipertensão, 20,2% dos pacientes com DM foram diagnosticados com DRC (15).

De forma análoga a estes estudos, em nossa amostra foi observada uma associação entre a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica e maiores níveis de pressão arterial sistólica com a redução da TFG e a presença de DRC. De fato, a presença de hipertensão no momento do diagnóstico de DM confere um maior risco de desenvolver insuficiência renal terminal (17). Dados agrupados de 54 países revelam que mais de 80% dos casos de doença renal terminal (DRT) são causados por diabetes, hipertensão ou uma combinação de ambos. A proporção de DRT atribuível ao diabetes varia entre 12 a 55% (18).

Além da hipertensão e diabetes como fatores de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica, a idade também constitui um fator importante (20). Em nosso banco de dados, foi possível notar uma associação entre a redução da TFG com o aumento da idade. Diversos trabalhos afirmam o mesmo (9, 19).

Além disso, dentre os 153 pacientes da nossa amostra que possuíam o registro da EUA, 32 apresentavam TFG <60 mL / min / 1,73 m². No entanto, apenas 40,6% destes pacientes com TFG alterada apresentavam albuminúria >30mg/dia. Tal resultado foi compatível com alguns estudos que relatam a redução da TFG com normoalbuminúria (7,16).

Com base em dados de pacientes com DM1, a história natural da doença renal diabética foi classificada com uma sequência de três estágios: normoalbuminúria, microalbuminúria e macroalbuminúria. Acreditava-se que o declínio progressivo da TFG era paralelo ao início da macroalbuminúria, enquanto a hiperfiltração glomerular era considerada uma característica inicial da doença (8). Hoje o espectro das apresentações clínicas da nefropatia diabética tem sido ampliado, sendo o fenótipo da doença renal não albuminúrica, caracterizada por redução isolada da TFG, cada vez mais reconhecido (1) Diante disto, a Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Diabetes recomendam como rotina no paciente portador de DM a estimativa da TFG e a medida da EUA (5). Constatamos a importância da recomendação através dos dados citados acima.

Em nosso estudo, a média de Hb1Ac não diferiu significativamente entre os portadores de DRC e entre as categorias de TFG. O papel do controle glicêmico intensificado sobre a progressão da nefropatia diabética, de microalbuminúria para macroalbuminúria, e sobre o declínio da TFG nos pacientes com valores de EUA>300mg/g não está completamente esclarecido (1). Em coorte realizada durante 6,5 anos, com 1141 portadores de DM2, o controle intensivo da glicemia retardou a progressão da nefropatia, retinopatia e neuropatia (21). Já o trabalho United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) não observou benefício em desfechos renais quando o tratamento intensivo da hiperglicemia foi comparado ao tratamento convencional (hemoglobina glicada 7,0% versus 7,9%). (27) Por outro lado, no estudo ACCORD, a incidência de macroalbuminúria foi reduzida em 29% no grupo sob tratamento intensivo em relação ao tratamento convencional (HbA1c: 7,2% versus 7,6%), embora não tenha havido proteção no tocante à queda da TFG ou à incidência de doença renal terminal (22).

A Sociedade Brasileira de Diabetes, diante dos estudos acerca do tema, sugere que a obtenção de valores de HbA1c < 7% tem um pequeno efeito no retardo da progressão da albuminúria em pacientes com DM2 e, ainda, que a ação protetora de progressão para insuficiência renal, se existente, só é observada após períodos longos de melhora do controle glicêmico (1). Vale ressaltar que em nossos pacientes houve uma mudança no perfil de controle glicêmico nestes últimos dois anos, onde o percentual de pessoas com DM controlado era de 23% e tornou-se 49% após iniciativas que incluíam educação e intervenção multidisciplinar. Por se tratar de um estudo transversal e com mudança nos valores glicêmicos num tempo recente, há uma dificuldade de analisar a influência da HbA1c sobre a prevalência de DRC e as taxas de filtração glomerular.

Observamos também uma menor frequência do uso da metformina entre os portadores de DRC, esta diferença provavelmente se deve à cautela orientada em sua prescrição nos pacientes com redução da TFG. Uma revisão recente propôs que o uso de metformina deve ser reavaliado, onde a dose máxima deve ser reduzida para 1.000mg em pacientes com TFG<45 ml/min/1,73m² e seu uso deve ser interrompido quando TFG< 30 ml/min/m² (23).

Em nossos dados, não observamos diferença entre as médias de LDL e as taxas de filtração glomerular ou entre a presença/ausência de doença renal crônica. O aumento dos níveis de LDL, com consequente aterosclerose e arterioesclerose é fator de risco para a lesão renal (Robbins e Cotran – Patologia, 7ª edição), no entanto tem sido sugerido que a redução do LDL por meio de estatinas não alterara a progressão da doença renal naqueles com DRC preexistente (24).

A interrupção do sistema renina-angiotensina-aldosterona com uso de IECA ou BRA é apontada como nefroprotetora (25, 26). Corroborando com esta informação, observamos uma menor frequência do uso destas medicações nos pacientes com classe G3a, G3b e G4, comparada às categorias G2 e G1. No entanto, não foi observada significância estatística, provavelmente por tratar-se de um estudo transversal, onde não foi possível avaliar a evolução da nefropatia destes pacientes ao longo do tempo.

TABELAS

Tabela 01. Critérios para Doença Renal Crônica, segundo a KDIGO (2012), (qualquer um dos seguintes por mais de 3 meses).

Marcadores de lesão renal (um ou mais)	Albuminúria ($AER \geq 30\text{mg/g}$; $ACR \geq 30\text{mg/g}$)
	Anormalidades do sedimento urinário
	Anormalidade eletrolíticas e outras devido a desordens tubulares
	Anormalidades detectadas pela histologia
	Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem
	História de transplante renal
Redução da TFG	$TFG < 60\text{ml/min/1.73 m}^2$ (Categoria de TFG = G3a a G5)

Tabela 02 - Classificação da DRC segundo a TFG e albuminúria e consequente prognóstico, segundo a KDIGO (2012). Verde: baixo risco (se não houver outro marcador de doença renal, não há DRC); Amarelo: risco moderadamente aumentado; Laranja: alto risco; Vermelho: muito alto risco.

DRC: Classificação e Prognóstico KDIGO 2012				Categoria dos níveis de albuminúria Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentado	Moderadamente aumentado	Gravemente aumentado
				<30 mg/g <3mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de TFG (mL/min/1,73m²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou elevada	≥ 90			
	G2	Levemente reduzida	60 - 89			
	G3a	Leve a moderadamente reduzida	45 - 59			
	G3b	Moderada a gravemente reduzida	30 - 44			
	G4	Gravemente reduzida	15 - 29			
	G5	Insuficiência renal	<15			

Tabela 03 – Percentual de pacientes, segundo categoria de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).

Categorias de TFGe	% (n)	IC 95 %
G3b/G4 – Moderada e gravemente reduzida (44 – 15 ml/min/1,73 m ²)	6,1 (15)	3,7 – 9,4
G3a - Leve a moderadamente reduzida (45 – 59 ml/min/1,73 m ²)	13,9 (34)	9,8 – 18,8
G2 - Levemente reduzida (60 – 89 ml/min/1,73 m ²)	43,7 (107)	37 – 50,2
G1 – normal ou elevada (>90ml/min/1,73 m ²)	36,3 (89)	30 – 42,4

Valores expressos na forma de % (n). IC (intervalo de confiança) de 95%.

Tabela 04 – Percentual de pacientes segundo categoria dos níveis de albuminúria (n=153).

Categorias dos níveis de albuminúria	% (n)	IC 95%
A1 – Normal a levemente aumentada <30 mg/g	81,7 (125)	75,2 – 87,6
A2 - Moderadamente aumentada 30 – 300 mg/g	12,4 (19)	7,2 – 17
A3 – Gravemente aumentada >300 mg/g	5,9 (9)	2,6 – 9,8

Valores expressos na forma de % (n). IC (intervalo de confiança) de 95%.

Tabela 05 - Associação das categorias de taxa de filtração glomerular com as variáveis clínicas e antropométricas.

Variável	G3b/G4 n=15 n (%)	G3a n=34 n(%)	G2 n=107 n(%)	G1 n=89 n(%)	P
Idade	69,4 ± 10,7	68,5 ± 7,6	63,8 ± 9,5	58,1 ± 7,2	<0,0001
Sexo					
Masculino	6 (40)	12 (35,3)	37 (34,6)	34 (38,2)	0,94
Feminino	9 (60)	22 (64,7)	70 (65,5)	55 (61,8)	
HbA1c	7,8 ± 2,0	7,7 ± 1,7	7,7 ± 2,0	8,2 ± 2,3	0,37
HAS	14 (93,3)	28 (82,4)	77(72)	60 (67,4)	0,10
PAS	139,3±18,6	133,2±18,3	129,7±15,4	127,7±13,1	0,03
PAD	81,3 ± 8,3	79,7 ± 10,5	79,0 ± 8,5	79,8 ± 7,7	0,76
Dislipidemia	13 (5,7)	32 (14)	102 (44,5)	82 (35,8)	0,86
LDL ¹	96,3 ± 31,5	92,1 ± 33,6	98,3 ± 37,2	104,7 ± 41,0	0,39
IMC	29,1 ± 7,1	29,0 ± 5,2	28,4 ± 4,4	28,3 ± 4,5	0,87
IECA	2 (7,4)	5 (18,5)	9 (33,3)	11 (40,7)	0,69
BRA	8 (6,9)	18 (5,5)	57 (49,1)	33 (28,4)	0,11
Neuropatia	5 (33,3)	10 (29,4)	26 (24,3)	16 (18)	0,39
AVC	1 (6,7)	1 (2,9)	3 (2,8)	4 (4,5)	0,90
DAP	1 (6,7)	4 (11,8)	11 (10,3)	7 (7,9)	0,87
DAC	2 (13,3)	3 (8,8)	7 (6,5)	2 (2,2)	0,20
Lesão em pé	2 (13,3)	11 (32,4)	25 (23,4)	14 (15,7)	0,17
Retinopatia	2 (13,3)	2 (5,9)	5 (4,7)	5 (5,6)	0,63

Valores expressos na forma de média ± desvio padrão, demais valores na forma de n (%).

Teste t de Studente para dados independentes. Teste do qui-quadrado de Pearson.

1 Dez pacientes não apresentam registros dessa variável

Tabela 06 – Associação entre Doença Renal Crônica e variáveis clínicas e antropométricas.

Variáveis	DRC n (%) 64 (26,1)	NÃO DRC n (%) 181 (73,9)	P
Idade	67,0 ± 9,3	61,2 ± 9,0	<0,0001
Sexo			
Masculino	28 (43,8)	61 (33,7)	0,15
Feminino	36 (56,3)	120 (66,3)	
HbA1c	7,86 ± 19,3	7,91 ± 2,12	0,88
Presença de Hipertensão	54 (84,4)	125 (69,1)	0,018
PAS (pressão arterial sistólica)	135,6 ± 18	128,1 ± 14	0,001
PAD (pressão arterial diastólica)	80,8 ± 9,3	79,2 ± 8,2	0,19
Presença de dislipidemia	60 (98,4)	169 (95,5)	0,31
LDL¹	93,3 ± 35	101,9 ± 39	0,13
Medicamentos em uso			
IECA	11 (17,2)	16 (8,8)	0,067
BRA	32 (50)	84 (46,4)	0,62
Estatina	46 (100)	104 (93,7)	0,157
Metformina	44 (68,8)	146 (80,7)	0,05
Sulfoniluréias	22 (34,4)	66 (36,5)	0,76
Inibidor de dpp4	23 (35,9)	56 (30,9)	0,79
Inibidor de SGLT-2	4 (6,3)	18 (9,9)	0,37
Insulinoterapia	25 (39)	46 (25,4)	0,039
IMC	29 ± 5,24	28 ± 4,5	0,39
Demais complicações do DM			
Retinopatia	6 (9,4)	8 (4,4)	0,14
Neuropatia	24 (37,5)	33 (18,2)	0,002
AVC	3 (4,7)	6 (3,3)	0,61
DAP	11 (17,2)	12 (6,6)	0,0013
DAC	5 (7,8)	9 (5)	0,4

Lesão em pé 22 (34,4) 30 (16,6) 0,003

Valores expressos na forma de média $\pm$ desvio padrão, demais valores na forma de n (%).
 Teste t de Studente para dados independentes. Teste do qui-quadrado de Pearson.
 1 Dez pacientes não apresentam registros dessa variável

Tabela 07 – Fatores associados à DRC em portadores de DM e variáveis clínicas e antropométricas

Variáveis	Razão de Chance	IC 95%	p
Idade	1,07	1,04 - 1,10	<0,0001
Hipertensão			
Sim	2,42	1,15 -5,10	0,02
Não	1		
PAS	1,030	1,012 – 1,049	0,001
PAD	1,023	0,989 – 1,058	0,195
Dislipidemia			
Sim	0,352	0,04 -2,37	0,33
Não	1		
Sexo			
M	1,50	0,85 - 2,73	0,15
F	1		
HbA1c	0,989	0,858 – 1,139	0,876
IECA			
Sim	0,467	0,204 – 1,069	0,072
Não	1		
BRA			
Sim	0,866	0,490 – 1,532	0,621
Não			
Obesidade			
Sim	1,025	0,563 – 1866	0,93
Não	1		

Razão de chance, IC (Intervalo de confiança) 95% e P (nível de significância).

366

367 **AGRADECIMENTOS**

368 Grata a Deus, Dr^a Karla Raquel, Dr. Enaldo, familiares e amigos pelo apoio referente a este
369 trabalho.

370

371 **FONTE DE FINANCIAMENTO**

372

373 O presente estudo não possuiu financiamento.

374

375

376

377 **CONFLITO DE INTERESSES**

378 Declaro não haver conflito de interesses.

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

REFERÊNCIAS

- 398 1. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de
399 diabetes. 2017-2018 Rio de Janeiro: 2018.
- 400 2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 8a ed. Brussels:
401 International Diabetes Federation, 2017. Disponível em: Acesso em: 24/12/2017).
- 402 3. U.S. Renal Data System (2011). USRDS 2011 Annual Data Report: Chapter: Incidence,
403 Prevalence, Patient Characteristics and Treatment Modalities. National Institutes of
404 Health, National Institute of Diabetes and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2011)
- 405 4. Drury PL, Ting R, Zannino D et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria
406 are independent predictors of cardio-vascular events and death in type 2 diabetes
407 mellitus: the Feno-fibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study.
408 Diabetologia. 2011; 54(1):32-43.
- 409 5. Standards of medical care in diabetes-2015: summary of revisions. Diabetes Care. 2015;
410 38(Suppl):S4-S88.
- 411 6. Teng J, Dwyer KM, Hill P et al. Spectrum of renal disease in diabetes. Nephrology
412 (Carlton). 2014; 19(9):528-36.)
- 413 7. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG et al. Renal dysfunction in the presence of
414 normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND study. Cardiorenal
415 Med. 2012; 2(1):1-10.)
- 416 8. LONGO, Dan L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 18.ed. Porto Alegre: AMGH,
417 2013. 2 v.
- 418 9. BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do
419 diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar
420 estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise.
421 Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 33, n. 1, p. 93–108, mar. 2011
- 422 10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO
423 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic
424 Kidney Disease. Kid-ney Int 2013;3:1-150
- 425 11. HILL, N. R.; FATOBA, S. T.; OKE, J. L.; HIRST, J. A.; O'CALLAGHAN, C. A.;
426 LASSERSON, D. S.; HOBBS, F. D. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease –
427 A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0158765, 6 jul.
428 2016.
- 429 12. HAROUN, M. K. Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of
430 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. **Journal of the American**
431 **Society of Nephrology**, v. 14, n. 11, p. 2934–2941, 1 nov. 2003.
- 432 13. Perneger TV, Brancati FL, Whelton PK, Klag MJ. End-Stage Renal Disease
433 Attributable to Diabetes Mellitus. Ann Intern Med. 1994;121:912–918. doi:
434 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00002
- 435 14. ALKERWI, A.; SAUVAGEOT, N.; EL BAHI, I.; DELAGARDELLE, C.; BEISSEL, J.;
436 NOPPE, S.; RODERICK, P. J.; MINDELL, J. S.; STRANGES, S. Prevalence and
437 related risk factors of chronic kidney disease among adults in Luxembourg: evidence
438 from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study. **BMC**
439 **Nephrology**, v. 18, n. 1, dez. 2017.

15. ALVES, L. F.; ABREU, T. T. DE; NEVES, N. C. S.; MORAIS, F. A. DE; ROSIANY, I. L.; OLIVEIRA JÚNIOR, W. V. DE; PINTO, S. W. L.; OTONI, A. Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 2, 2017.
16. LAMACCHIA, O.; VIAZZI, F.; FIORETTO, P.; MIRIJELLO, A.; GIORDA, C.; CERIELLO, A.; RUSSO, G.; GUIDA, P.; PONTREMOLI, R.; DE COSMO, S. Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 10, n. 1, dez. 2018.
17. FERREIRA, S. R. G.; PINTO, F. M. Factors associated with the development of renal complications of diabetes mellitus in São Paulo city. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 6, p. 735–744, jun. 1997.
18. United States Renal Data System. International Comparisons. In United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2014; 188–210.
19. BARRETO, S. M. *et al.* Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 4, p. 380–389, abr. 2016.
20. MA, I.; GUO, M.; MURUVE, D.; BENEDIKTSSON, H.; NAUGLER, C. Sociodemographic associations with abnormal estimated glomerular filtration rate (eGFR) in a large Canadian city: a cross-sectional observation study. **BMC Nephrology**, v. 19, n. 1, dez. 2018.
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
22. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
23. Lipska, KJ, Bailey, CJ, e Inzucchi, SE **Uso de metformina no contexto de insuficiência renal leve a moderada.** *Diabetes Care* . 2011 ; 34 : 1431–1437
24. Haynes, R., Lewis, D., Emberson, J. et al. Effects of LDL cholesterol reduction on the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25: 1825-1833
25. Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Bain, RP, Rohde, RD and The Collaborative Study Group. The effect of inhibition of angiotensin converting enzyme on diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1456-1462
26. Brenner, BM, Cooper, ME, Zeeuw, D and RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345: 861-869
27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Lancet (London, England)**, v. 352, n. 9131, p. 837–853, 12 set. 1998.

486

487

488