REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

NOVAS ESTRATÉGIAS DE NEFROPROTEÇÃO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: O PAPEL DOS INIBIDORES DE SGLT2 E DOS ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

NEW NEPHROPROTECTIVE STRATEGIES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE ROLE OF SGLT2 INHIBITORS AND MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS

Ciências da Saúde • 05/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793767359

Felipe Schmaltz Zalaf[1]

Alexandre Fleury Curado de Faria[2]

Ana Clara Machado Bariani[3]

Brunna Layla Santos de Andrade[4]

Clara Luquetti Paiva[5]

Daniel Gonçalves da Silva[6]

Gabriel Alcino Souza Ferreira[7]

Gabriela de Paula Vaz Candido Gomes[8]

Gustavo Carlos de Alvarenga[9]

Gustavo Teixeira de Souza[10]

Iasmin Silva Bomtempo[11]

João Pedro Gonçalves Souza[12]

João Vitor Lelis Faria[13]

José Nicolas Andraos Filho[14]

Lucas Henrique Melo Guimarães[15]

Luis Fellipe Diniz Fernandes[16]

Mariana Bandeira Junqueira[17]

Matheus Lúcio Fernandes Gomes[18]

Pedro Henrique Miranda de Mendonça[19]

Ruan Carlos Vicente Barbosa dos Santos[20]

Sarah Elias Landim[21]

Vitor Davi Ferreira[22]

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública, associado a risco cardiovascular elevado, perda progressiva da função renal e necessidade de terapia renal substitutiva. A nefroproteção contemporânea combina medidas tradicionais, como controle pressórico e bloqueio do sistema renina-angiotensina, a terapias com benefício demonstrado em desfechos clínicos. Esta revisão narrativa discute o papel dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e dos antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARM), com ênfase nos agentes não esteroidais, na prevenção da progressão da DRC. Foram priorizadas diretrizes internacionais e ensaios clínicos relevantes, incluindo KDIGO 2024, EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. Os iSGLT2 reduzem desfechos renais e cardiovasculares em diferentes perfis de pacientes, inclusive alguns sem diabetes, por mecanismos que ultrapassam a redução glicêmica. A finerenona demonstrou benefício renal e cardiovascular em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC, particularmente quando há albuminúria persistente apesar do tratamento padrão, exigindo monitoramento do potássio sérico. A combinação de terapias pode oferecer proteção complementar, desde que individualizada e acompanhada de monitoramento clínico e laboratorial. Conclui-se que a nefroproteção atual depende da identificação precoce do risco, da introdução oportuna de terapias modificadoras de prognóstico e da continuidade do cuidado.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Nefroproteção; Inibidores de SGLT2. Finerenona; Antagonistas do receptor mineralocorticoide.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health problem associated with increased cardiovascular risk, progressive loss of

kidney function, and kidney failure. Contemporary nephroprotection combines traditional measures, such as blood pressure control and renin–angiotensin system blockade, with therapies shown to improve clinical outcomes. This narrative review discusses sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) and mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), particularly nonsteroidal agents, in preventing CKD progression. International guidelines and key clinical trials were prioritized, including KDIGO 2024, EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FIDELIO-DKD, and FIGARO-DKD. SGLT2 inhibitors reduce kidney and cardiovascular outcomes across different patient profiles, including some people without diabetes, through mechanisms extending beyond glucose lowering. Finerenone has demonstrated kidney and cardiovascular benefits in people with type 2 diabetes and CKD, especially when albuminuria persists despite standard treatment, while requiring serum potassium monitoring. Combining therapies may provide complementary protection when individualized and accompanied by clinical and laboratory follow-up. Contemporary nephroprotection depends on early risk identification, timely use of disease-modifying therapies, and continuity of care.
Keywords: Chronic kidney disease; Nephroprotection; SGLT2 inhibitors; Finerenone; Mineralocorticoid receptor antagonists.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de alterações estruturais ou funcionais dos rins por pelo menos três meses, com implicações para a saúde. Sua avaliação combina a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), a albuminúria e a investigação da causa. A DRC está associada a maior risco de eventos cardiovasculares, hospitalizações, perda progressiva da função renal

e necessidade de terapia renal substitutiva. A identificação precoce e a redução de fatores modificáveis são, portanto, componentes essenciais do cuidado longitudinal (KDIGO CKD Work Group, 2024).

Historicamente, a nefroproteção farmacológica baseou-se no controle da pressão arterial, no manejo do diabetes e no bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina. Essas medidas permanecem fundamentais, mas ensaios recentes ampliaram as opções ao demonstrar benefícios renais e cardiovasculares com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e antagonistas não esteroidais do receptor mineralocorticoide (ARMns) em pacientes selecionados (KDIGO CKD Work Group, 2024).

O objetivo do presente artigo é revisar mecanismos de ação, evidências clínicas, recomendações atuais, segurança e desafios de implementação dos iSGLT2 e dos ARM, com ênfase na finerenona, como estratégias contemporâneas de nefroproteção na DRC.

1.1. Justificativa Clínica e Dimensão Prognóstica

A interpretação contemporânea da DRC exige ultrapassar a ideia de que a doença renal se resume a uma redução isolada da filtração. A combinação entre etiologia, TFGe e albuminúria traduz dimensões distintas do processo patológico e oferece base mais consistente para estimar risco e decidir a intensidade do acompanhamento. Um indivíduo com TFGe relativamente preservada pode apresentar risco relevante quando existe albuminúria persistente, ao passo que uma TFGe reduzida deve ser interpretada em conjunto com a evolução temporal, as comorbidades e os demais indicadores clínicos. Essa

abordagem, sistematizada na diretriz KDIGO 2024, desloca a atenção da mensuração pontual para o acompanhamento longitudinal.

O significado clínico da nefroproteção, portanto, não se limita à tentativa de modificar um exame laboratorial. Seu objetivo é retardar desfechos relevantes para o paciente, incluindo a progressão da doença renal e as complicações cardiovasculares. A incorporação de novas classes farmacológicas torna especialmente importante distinguir alterações laboratoriais transitórias de benefício clínico sustentado. Também exige reconhecer que a escolha do tratamento depende do risco basal e da população na qual a evidência foi obtida. A presente revisão articula esses elementos sem pressupor que todos os pacientes com DRC devam receber o mesmo esquema terapêutico (KDIGO CKD Work Group, 2024).

1.2. Da Proteção Hemodinâmica à Proteção Multifatorial

O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona consolidou-se como componente importante do cuidado de pacientes selecionados com DRC, especialmente quando há albuminúria. Entretanto, a persistência de progressão renal em parte dos pacientes sob tratamento padrão evidencia que mecanismos hemodinâmicos não esgotam a complexidade da doença. Inflamação, fibrose, alterações metabólicas e disfunção vascular integram um processo interdependente, que pode continuar ativo apesar de controle satisfatório de fatores tradicionais. A possibilidade de atuar sobre vias parcialmente distintas fornece fundamento para estratégias complementares de nefroproteção.

Os iSGLT2 e os antagonistas não esteroidais do receptor mineralocorticoide não representam apenas substitutos do tratamento convencional. Seus benefícios foram investigados em contextos terapêuticos específicos e devem ser incorporados de modo coerente com esses contextos. Os resultados do DAPA-CKD e do EMPA-KIDNEY ampliaram o horizonte de uso dos iSGLT2, enquanto FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD e FIDELITY fundamentam a discussão da finerenona na DRC associada ao diabetes tipo 2. A interpretação conjunta desses programas requer atenção às diferenças entre populações, desfechos e riscos de segurança (Heerspink et al., 2020; Empa-Kidney Collaborative Group, 2023; Bakris et al., 2020; Pitt et al., 2021; Agarwal et al., 2021).

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, descritiva e analítica. Foram priorizadas diretrizes clínicas, ensaios clínicos randomizados e publicações de síntese sobre nefroproteção na DRC, com foco nos iSGLT2 e nos ARM não esteroidais. A base conceitual incluiu a diretriz KDIGO 2024 e estudos fundamentais: EMPA-KIDNEY, DAPA-CKD, FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD e a análise agrupada FIDELITY. A seleção teve finalidade de síntese temática, não constituindo revisão sistemática; não foi realizada metanálise própria nem avaliação formal do risco de viés.

2.1. Delimitação da Síntese Narrativa

A revisão foi estruturada para relacionar três planos de análise: os fundamentos fisiopatológicos da DRC, a evidência de benefício clínico das classes farmacológicas e as condições necessárias à implementação segura. A diretriz KDIGO 2024 foi utilizada como

referência para os critérios de avaliação e recomendações de manejo. Os ensaios clínicos foram considerados segundo sua contribuição específica para desfechos renais ou cardiovasculares, evitando tratar resultados de estudos diferentes como se decorressem de uma população única.

A organização temática não constitui processo de busca exaustivo nem autoriza inferências quantitativas agregadas. Não foram produzidas novas estimativas de efeito, comparações indiretas de superioridade ou conclusões sobre subgrupos não contemplados nos textos de referência. Essa delimitação é relevante porque uma revisão narrativa pode oferecer integração clínica e interpretação conceitual, mas não substitui a avaliação sistemática da certeza da evidência. As conclusões foram, assim, formuladas em termos proporcionais ao delineamento e ao alcance das fontes originais.

2.2. Critérios de Interpretação e Limites da Comparação

A leitura crítica privilegiou a distinção entre elegibilidade, resposta fisiológica inicial, eficácia sobre desfechos e tolerabilidade. Um declínio transitório de TFGe após introdução de iSGLT2, por exemplo, pertence a um plano interpretativo diferente do declínio crônico da função renal. Da mesma forma, redução de albuminúria, embora clinicamente informativa, não equivale automaticamente à demonstração de redução de eventos renais definitivos. Essa separação evita confundir marcadores intermediários e resultados relevantes para o paciente.

Também se considerou que os ensaios de finerenona foram realizados em DRC associada ao diabetes tipo 2, em condições de tratamento padrão e monitoramento específico. Por isso, a discussão

da combinação terapêutica é apresentada como integração racional de evidências e recomendações, não como demonstração universal de efeito aditivo para qualquer etiologia de DRC. A ausência de metanálise própria e de avaliação formal de viés permanece uma limitação explícita desta revisão (KDIGO CKD Work Group, 2024; Bakris et al., 2020; Agarwal et al., 2021).

3. DOENÇA RENAL CRÔNICA E FUNDAMENTOS DA NEFROPROTEÇÃO

A classificação da DRC considera causa, categoria de TFGe e categoria de albuminúria, frequentemente resumidas pelo sistema CGA (causa, GFR e albuminúria). A TFGe descreve a função filtrante, enquanto a relação albumina/creatinina urinária (RAC) auxilia na identificação de lesão renal e na estratificação de risco. A combinação dos dois parâmetros fornece informação prognóstica superior à creatinina sérica isolada. A avaliação é especialmente importante em pessoas com diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, história familiar de doença renal ou exposição a condições nefrotóxicas (KDIGO CKD Work Group, 2024).

A progressão da DRC envolve mecanismos hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios e fibróticos. A perda de néfrons funcionantes aumenta a carga de trabalho dos néfrons remanescentes, favorecendo hiperfiltração e elevação da pressão intraglomerular. A ativação persistente do SRAA, o estresse oxidativo, a disfunção endotelial e a inflamação contribuem para lesão tubular e intersticial, glomeruloesclerose e fibrose. A albuminúria é, nesse contexto, marcador de risco e indicador de lesão renal.

A nefroproteção moderna combina medidas não farmacológicas e farmacológicas: controle pressórico e glicêmico, cessação do tabagismo, manejo de peso e risco cardiovascular, redução da exposição a nefrotóxicos, bloqueio do SRAA quando indicado e terapias com benefício comprovado sobre desfechos clínicos. O tratamento deve ser ajustado à etiologia da DRC, à TFGe, à albuminúria, às comorbidades, à tolerabilidade e às preferências do paciente.

A avaliação seriada da creatinina, TFGe, potássio, pressão arterial, estado volêmico e albuminúria permite distinguir alterações hemodinâmicas esperadas de eventos adversos ou progressão da doença. A decisão terapêutica exige considerar o risco absoluto, pois pacientes com maior risco basal podem obter maior benefício absoluto, embora a resposta individual varie.

3.1. O Modelo CGA Como Instrumento de Decisão

A classificação por causa, categoria de filtração glomerular e categoria de albuminúria reúne informações que não são intercambiáveis. A causa direciona a investigação e o tratamento etiológico; a TFGe expressa a capacidade funcional estimada; a albuminúria oferece informação adicional sobre lesão renal e prognóstico. Considerar apenas um desses eixos pode produzir uma leitura incompleta do risco. A análise combinada permite organizar a periodicidade de reavaliação, identificar situações que merecem avaliação especializada e ponderar as oportunidades de intervenção.

A persistência temporal das alterações é igualmente decisiva. Um resultado isolado pode refletir intercorrência aguda, variação biológica ou condição transitória, exigindo confirmação e

interpretação clínica. Essa prudência é particularmente importante antes de estabelecer um tratamento de longo prazo ou atribuir a redução de TFGe à progressão da DRC. O modelo CGA é mais útil quando aplicado a uma trajetória de cuidado e não como classificação estática desconectada da história do paciente (KDIGO CKD Work Group, 2024).

3.2. Albuminúria, Risco Residual e Acompanhamento

A albuminúria ocupa posição central na nefroproteção porque ajuda a identificar pacientes que permanecem em risco mesmo sob medidas tradicionais. Sua presença pode modificar a avaliação de elegibilidade para intervenções farmacológicas e a intensidade do seguimento. Entretanto, sua interpretação requer atenção à persistência, ao contexto clínico e à coexistência de alterações da TFGe. A melhora de um marcador não elimina, por si só, o risco de eventos cardiovasculares ou progressão renal.

O conceito de risco residual deve ser empregado para reconhecer que nenhuma intervenção isolada controla todos os determinantes da DRC. Pressão arterial, diabetes, comorbidades cardiovasculares, exposições nefrotóxicas e condições de acesso ao tratamento podem influenciar o curso clínico. Assim, a albuminúria persistente contribui para orientar a consideração de finerenona em pacientes com diabetes tipo 2 que atendam aos critérios recomendados, mas não deve funcionar como justificativa para prescrição indiscriminada fora das populações estudadas (KDIGO CKD Work Group, 2024).

3.3. Lesão Glomerular e Tubulointersticial na Progressão

A progressão da DRC pode ser compreendida como a interação de alterações glomerulares e tubulointersticiais. A redução do número

de néfrons funcionantes aumenta a demanda sobre unidades remanescentes, contribuindo para alterações de pressão intraglomerular e adaptações inicialmente compensatórias. Com a persistência da agressão, respostas inflamatórias e fibróticas podem consolidar perda estrutural e funcional. Essa interpretação ajuda a compreender por que a simples normalização de um parâmetro hemodinâmico não necessariamente interrompe todas as vias de progressão.

A nefroproteção contemporânea procura modificar o curso desse processo por intervenções complementares, sem perder de vista a etiologia da doença. Os mecanismos atribuídos aos iSGLT2 e à finerenona devem ser interpretados como explicações fisiopatológicas coerentes com seus resultados clínicos, e não como provas independentes de eficácia em todos os cenários. A relação entre plausibilidade mecanística e evidência de desfecho é um princípio fundamental da aplicação prudente dos ensaios clínicos (KDIGO CKD Work Group, 2024).

4. INIBIDORES DE SGLT2: MECANISMOS E BENEFÍCIOS

Os iSGLT2, como dapagliflozina e empagliflozina, inibem a reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal. O aumento da entrega de sódio à mácula densa restaura parcialmente o feedback tubuloglomerular e reduz a pressão intraglomerular. Esse efeito ajuda a explicar a queda inicial e geralmente reversível da TFGe após o início, seguida de menor declínio crônico da função renal. Outros efeitos possíveis incluem redução da pressão arterial e do volume, alterações no metabolismo energético renal e modulação de vias inflamatórias e fibróticas; a contribuição relativa de cada mecanismo ainda é objeto de investigação.

No EMPA-KIDNEY, a empagliflozina foi avaliada em ampla população com DRC, incluindo pessoas sem diabetes e pacientes com diferentes causas de doença renal. O estudo demonstrou redução do desfecho composto de progressão da doença renal ou morte cardiovascular, apoiando o uso de iSGLT2 em uma população mais abrangente do que a inicialmente estudada em ensaios voltados ao diabetes (Empa-Kidney Collaborative Group, 2023).

O DAPA-CKD também demonstrou benefício da dapagliflozina em pacientes com DRC com e sem diabetes, especialmente entre participantes com albuminúria significativa. Em conjunto, esses ensaios sustentam que a proteção renal dos iSGLT2 não depende exclusivamente da redução da glicemia. A indicação deve seguir os critérios de TFGe, albuminúria, comorbidades e registro sanitário aplicáveis ao fármaco escolhido.

A diretriz KDIGO 2024 recomenda iSGLT2 para adultos com DRC e TFGe igual ou superior a 20 mL/min/1,73 m² quando a RAC urinária é igual ou superior a 200 mg/g, ou na presença de insuficiência cardíaca, independentemente da albuminúria. Também sugere seu uso em adultos com TFGe entre 20 e 45 mL/min/1,73 m² e RAC inferior a 200 mg/g. Em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC, recomenda o tratamento quando a TFGe é igual ou superior a 20 mL/min/1,73 m² (KDIGO CKD Work Group, 2024).

A queda inicial da TFGe não deve ser automaticamente interpretada como lesão renal aguda ou motivo para interromper o tratamento. Deve-se avaliar a magnitude da alteração, pressão arterial, estado volêmico, diuréticos e outros fatores precipitantes. Uma queda acentuada ou acompanhada de sintomas exige investigação. A diretriz considera razoável manter o iSGLT2 iniciado mesmo se a

TFGe cair abaixo de 20 mL/min/1,73 m², desde que haja tolerabilidade e não tenha sido iniciada terapia renal substitutiva; iniciar e manter são decisões distintas.

Entre os eventos adversos estão infecções micóticas genitais, depleção volêmica em pessoas suscetíveis e, raramente, cetoacidose diabética, que pode ocorrer sem hiperglicemia expressiva. A KDIGO recomenda considerar suspensão temporária durante jejum prolongado, cirurgia ou doença crítica, quando o risco de cetose aumenta. A educação do paciente sobre sintomas de alerta e manejo durante intercorrências é parte da segurança.

4.1. Feedback Tubuloglomerular e Significado da Queda Inicial da TFGe

A inibição do cotransportador sódio-glicose no túbulo proximal modifica a entrega de sódio à mácula densa e favorece o restabelecimento parcial do feedback tubuloglomerular. A consequência hemodinâmica pode incluir redução da pressão intraglomerular, acompanhada de uma queda inicial da TFGe. Esse fenômeno não deve ser automaticamente equiparado à deterioração estrutural do rim, pois sua interpretação depende da evolução posterior e das condições clínicas concomitantes.

A distinção entre alteração hemodinâmica inicial e declínio crônico é relevante para evitar interrupções inadequadas de uma terapia potencialmente benéfica. Contudo, não se deve transformar essa distinção em regra de tolerância irrestrita a qualquer redução da TFGe. Hipotensão, desidratação, diarreia, uso de diuréticos e outras causas de lesão renal aguda exigem avaliação. A segurança depende

de reconhecer a resposta esperada sem negligenciar sinais de intercorrência (KDIGO CKD Work Group, 2024).

4.2. DAPA-CKD: Contribuição para o Paradigma de Nefroproteção

O DAPA-CKD contribuiu para consolidar a dapagliflozina como intervenção de proteção renal em uma população com DRC que incluía participantes com e sem diabetes. O alcance desse resultado é particularmente importante porque enfraquece a interpretação de que os benefícios da classe dependam exclusivamente da redução glicêmica. A presença de critérios de inclusão específicos, entretanto, exige cuidado ao transportar os achados para pacientes com perfis de albuminúria ou filtração distintos daqueles representados no ensaio.

Na leitura crítica do estudo, a questão mais relevante não é apenas se houve benefício, mas a quais pacientes a evidência se aplica e como o tratamento foi integrado às medidas convencionais. O resultado de um ensaio não autoriza abandonar o controle pressórico, a avaliação etiológica ou a revisão de fatores nefrotóxicos. O valor do DAPA-CKD reside na ampliação fundamentada das opções terapêuticas, não na substituição dos pilares tradicionais do manejo da DRC (Heerspink et al., 2020).

4.3. EMPA-KIDNEY: Diversidade de Perfis e Interpretação

O EMPA-KIDNEY avaliou empagliflozina em uma população mais heterogênea de pacientes com DRC, incluindo indivíduos sem diabetes. Essa diversidade contribuiu para ampliar a aplicabilidade da classe e sustentou recomendações que levam em conta TFGe, albuminúria e comorbidades. Ainda assim, a heterogeneidade da população não significa que todos os subgrupos tenham

necessariamente o mesmo risco basal ou benefício absoluto. A análise clínica deve conservar a diferença entre eficácia global do estudo e previsão individual de resposta.

A interpretação do desfecho composto também merece atenção. Eventos renais e morte cardiovascular são clinicamente relevantes, mas não se confundem com uma única medida laboratorial. O conjunto das evidências indica que os iSGLT2 podem modificar prognóstico em pacientes selecionados; o grau de benefício esperado e as precauções de segurança devem ser contextualizados segundo o perfil de cada paciente (Empa-Kidney Collaborative Group, 2023; KDIGO CKD Work Group, 2024).

4.4. Persistência do Efeito e Acompanhamento Longitudinal

A proteção renal deve ser examinada em uma perspectiva temporal. Uma intervenção capaz de modificar a trajetória de declínio da função renal tem significado distinto de uma alteração isolada logo após a primeira dose. A referência original sobre os efeitos de longo prazo da empagliflozina reforça a pertinência de observar a continuidade dos resultados para além do período inicial de tratamento, sem supor que a evolução individual será idêntica à média observada em pesquisa.

No acompanhamento, é necessário documentar a indicação, a tolerabilidade, os eventos adversos e os fatores que interferem na manutenção da terapia. O abandono por interpretações equivocadas de exames, a ausência de orientação sobre intercorrências e as barreiras de acesso podem reduzir a efetividade obtida em condições reais. A continuidade do cuidado transforma o benefício demonstrado em ensaio em uma oportunidade clínica,

mas não garante o mesmo resultado para todos os pacientes (the Empa-Kidney Collaborative Group, 2025).

4.5. Critérios de Elegibilidade e Fronteiras da Recomendação

As recomendações KDIGO 2024 diferenciam situações em que o uso de iSGLT2 é recomendado daquelas em que é sugerido. Essa distinção expressa a relação entre população, risco e suporte da evidência, devendo ser preservada na redação de protocolos e no aconselhamento clínico. A presença de diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca, grau de albuminúria e TFGe pode modificar a indicação. O mesmo medicamento não deve ser apresentado como obrigatório para toda pessoa com creatinina elevada.

Também é importante separar o início do tratamento de sua eventual manutenção quando a TFGe diminui. A decisão de continuar uma terapia previamente tolerada não equivale à autorização automática para iniciá-la em qualquer estágio. A individualização requer avaliação de comorbidades, estabilidade clínica, acesso a monitoramento e condições regulatórias locais. Essa precisão reduz tanto o subtratamento de pacientes elegíveis quanto a extrapolação imprudente da evidência (KDIGO CKD Work Group, 2024).

5. ANTAGONISTAS DO RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE

A ativação do receptor mineralocorticoide pela aldosterona participa do equilíbrio hidroeletrolítico e também se relaciona a inflamação, estresse oxidativo e fibrose em tecidos cardíacos e renais. Os ARM bloqueiam essa sinalização e podem reduzir albuminúria e risco cardiovascular. A classe inclui antagonistas esteroidais, como espironolactona e eplerenona, e não esteroidais, como finerenona.

Esses agentes não são intercambiáveis em todas as indicações: a evidência de desfechos renais e cardiovasculares na DRC diabética é particularmente robusta para finerenona.

A espironolactona é utilizada em condições como insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, hiperaldosteronismo e hipertensão resistente, mas pode ser limitada por hipercalemia e alterações da função renal. A eplerenona apresenta perfil farmacológico distinto, mas também exige atenção ao potássio. Resultados de ensaios com finerenona não devem ser automaticamente extrapolados para todos os ARM esteroidais.

No FIDELIO-DKD, a finerenona foi estudada em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC sob tratamento padrão, incluindo bloqueio do SRAA em dose máxima tolerada. O desfecho renal primário ocorreu em 17,8% dos participantes tratados com finerenona e em 21,1% dos participantes que receberam placebo (hazard ratio 0,82; IC 95% 0,73–0,93). Um desfecho cardiovascular secundário também foi reduzido. A interrupção do tratamento por hipercalemia foi mais frequente com finerenona, reforçando a necessidade de seleção e monitoramento (Bakris et al., 2020).

O FIGARO-DKD ampliou a avaliação de pessoas com DRC diabética em diferentes estágios e perfis de albuminúria, com foco em desfechos cardiovasculares. A análise agrupada FIDELITY apoiou benefícios renais e cardiovasculares da finerenona em um espectro amplo de DRC associada ao diabetes tipo 2. Esses resultados devem ser interpretados dentro da população estudada e do contexto de tratamento padrão; não comprovam benefício equivalente em DRC não diabética.

A KDIGO 2024 sugere um ARM não esteroidal com benefício renal ou cardiovascular demonstrado para adultos com diabetes tipo 2, TFGe superior a 25 mL/min/1,73 m^2, potássio sérico normal e albuminúria acima de 30 mg/g persistente apesar de dose máxima tolerada de inibidor da ECA ou bloqueador do receptor de angiotensina. A diretriz reconhece que um ARM não esteroidal pode ser adicionado ao bloqueio do SRAA e a um iSGLT2 em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC, quando os critérios clínicos forem atendidos (KDIGO CKD Work Group, 2024).

A hipercalemia é o principal risco que limita a utilização da finerenona. Antes de iniciar, é necessário avaliar potássio, TFGe e medicamentos concomitantes. O potássio deve ser reavaliado após o início e periodicamente, conforme bula, risco clínico e resultados laboratoriais. Elevações relevantes podem exigir suspensão temporária, ajuste de dose, revisão de fármacos que elevam potássio ou tratamento específico. O monitoramento integra a própria estratégia de segurança.

5.1. Receptor Mineralocorticoide e Vias de Lesão Cardiorrenal

A sinalização do receptor mineralocorticoide participa de processos relacionados à regulação hidroeletrolítica e também de mecanismos associados a inflamação e fibrose. Essa dupla dimensão contribui para explicar o interesse terapêutico por antagonistas capazes de atuar sobre vias que não são integralmente contempladas pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina. A plausibilidade fisiopatológica é relevante, mas deve ser conectada aos resultados clínicos dos fármacos especificamente avaliados.

Espironolactona, eplerenona e finerenona compartilham um alvo farmacológico geral, porém apresentam perfis distintos e bases de evidência não equivalentes. Não é metodologicamente correto atribuir a todos os antagonistas os benefícios renais e cardiovasculares observados nos estudos de finerenona. A seleção do agente deve respeitar a indicação, as características do paciente e os riscos de hipercalemia e alterações da função renal (Bakris et al., 2020; KDIGO CKD Work Group, 2024).

5.2. FIDELIO-DKD e a Avaliação de Desfechos Renais

O FIDELIO-DKD avaliou a finerenona em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC sob tratamento padrão, incluindo bloqueio do SRAA em dose máxima tolerada. A redução do desfecho renal primário oferece evidência de benefício clínico para essa população, e não apenas de modificação de marcador intermediário. Os resultados devem ser compreendidos juntamente com as características dos participantes, o acompanhamento e a necessidade de monitorar potássio.

A interrupção por hipercalemia foi mais frequente entre os participantes tratados com finerenona. Esse dado não invalida a eficácia demonstrada, mas impede interpretar o medicamento como intervenção isenta de custo clínico ou laboratorial. O benefício líquido depende de identificar candidatos apropriados, reconhecer interações e estabelecer seguimento. A decisão terapêutica deve integrar risco de progressão, potencial de benefício e capacidade de monitoramento, em vez de considerar isoladamente a magnitude relativa de um desfecho (Bakris et al., 2020).

5.3. FIGARO-DKD e a Dimensão Cardiovascular

O FIGARO-DKD complementou o programa de evidências da finerenona ao enfatizar desfechos cardiovasculares em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC. Essa orientação amplia a compreensão de nefroproteção, pois a trajetória da doença renal está estreitamente relacionada ao risco cardiovascular. O interesse clínico não se restringe à preservação da filtração: inclui a redução de eventos que afetam diretamente prognóstico e qualidade de vida.

É necessário, contudo, respeitar as diferenças entre desfechos primários, secundários e características das populações dos estudos. Comparar diretamente resultados de ensaios distintos, sem considerar tais diferenças, pode sugerir superioridade ou equivalência que não foi testada. A contribuição do FIGARO-DKD deve ser integrada à do FIDELIO-DKD como evidência complementar, e não convertida em justificativa para uso em qualquer etiologia de DRC (Pitt et al., 2021; Bakris et al., 2020).

5.4. FIDELITY: Integração dos Resultados e Limites

A análise agrupada FIDELITY reuniu dados dos programas FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD para examinar resultados renais e cardiovasculares em espectro mais amplo de DRC associada ao diabetes tipo 2. O agrupamento fortalece a visão de que a finerenona pode oferecer benefício em perfis variados dentro da população estudada. Não elimina, entretanto, a necessidade de examinar as condições de inclusão, o tratamento de base e a ocorrência de eventos adversos.

O uso de uma análise agrupada não deve ser confundido com demonstração de benefício em DRC não diabética, nem com avaliação direta de toda combinação farmacológica possível. A

interpretação apropriada identifica a consistência das evidências disponíveis e, ao mesmo tempo, conserva seus limites. Essa postura é especialmente importante quando recomendações são traduzidas em protocolos de atendimento com pacientes mais heterogêneos do que os participantes dos ensaios (Agarwal et al., 2021).

5.5. Hipercalemia Como Questão Central de Segurança

A hipercalemia merece destaque porque a segurança da finerenona depende de condições verificáveis antes e depois do início do tratamento. TFGe, potássio sérico e medicamentos concomitantes devem ser analisados conjuntamente. A presença de substâncias que elevam potássio, incluindo suplementos e substitutos do sal, pode modificar o risco. O monitoramento não deve ser entendido como exigência burocrática, mas como parte constitutiva da estratégia terapêutica.

Quando ocorre elevação do potássio, a conduta depende de sua intensidade, da evolução, das condições clínicas e das orientações aplicáveis ao medicamento. Interrupção temporária, reavaliação de fármacos e outras medidas podem ser necessárias, sem que se estabeleça um esquema universal a partir desta revisão. A comunicação com o paciente é essencial para prevenir automedicação e garantir que exames e retornos sejam realizados (KDIGO CKD Work Group, 2024; Bakris et al., 2020).

6. TERAPIA COMBINADA E INTEGRAÇÃO AO CUIDADO

O uso combinado de bloqueadores do SRAA, iSGLT2 e finerenona representa uma abordagem em camadas para pessoas com DRC associada ao diabetes tipo 2 e risco residual elevado. As classes atuam por mecanismos parcialmente distintos: bloqueadores do

SRAA reduzem a sinalização angiotensínica e a pressão intraglomerular; iSGLT2 modulam o feedback tubuloglomerular e processos metabólicos; finerenona bloqueia vias relacionadas ao receptor mineralocorticoide, inflamação e fibrose. A complementaridade fisiopatológica sustenta a estratégia, mas não dispensa a individualização.

A sequência de introdução deve considerar estabilidade clínica, pressão arterial, volume intravascular, TFGe, potássio, custos e capacidade de monitoramento. Iniciar várias medicações simultaneamente pode dificultar a atribuição de eventos adversos e a interpretação de alterações laboratoriais. Em alguns pacientes, a introdução escalonada permite verificar tolerabilidade e corrigir fatores modificáveis antes de adicionar outra classe. A ordem não deve ser rígida: depende do perfil clínico e das recomendações vigentes.

A albuminúria persistente apesar do bloqueio do SRAA em dose máxima tolerada é elemento importante para identificar risco residual e considerar finerenona em diabetes tipo 2. Os iSGLT2, por sua vez, possuem indicações mais amplas na DRC, inclusive em alguns pacientes sem diabetes. A elegibilidade para cada medicamento deve ser analisada separadamente.

Além dos fármacos, o cuidado deve contemplar controle pressórico individualizado, tratamento da dislipidemia, cessação do tabagismo, orientação alimentar, atividade física adaptada, manejo do diabetes e prevenção de lesão renal aguda. É importante revisar anti-inflamatórios não esteroidais e outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos, ajustar doses à função renal e

coordenar o acompanhamento entre atenção primária e especialidades.

6.1. Complementaridade Farmacológica e Risco Residual

A proposta de tratamento em camadas decorre da existência de vias fisiopatológicas parcialmente distintas. O bloqueio do SRAA, a modulação do feedback tubuloglomerular por iSGLT2 e o antagonismo do receptor mineralocorticoide oferecem fundamentos para uma abordagem integrada. Entretanto, complementaridade mecanística não constitui, por si só, prova de benefício incremental uniforme em todas as populações. A combinação precisa ser avaliada dentro das indicações de cada classe e das recomendações disponíveis.

O risco residual após tratamento padrão pode justificar a consideração de terapias adicionais, sobretudo quando persistem albuminúria e outros marcadores de risco em pessoa com diabetes tipo 2 e DRC. O mesmo raciocínio não deve levar à prescrição automática de finerenona em pacientes sem diabetes. A decisão deve equilibrar a oportunidade de benefício com a complexidade do esquema, a tolerabilidade e a possibilidade de acompanhamento laboratorial (KDIGO CKD Work Group, 2024; Agarwal et al., 2021).

6.2. Sequenciamento e Atribuição de Eventos Adversos

A introdução escalonada de tratamentos pode facilitar a interpretação de alterações de TFGe, pressão arterial, estado volêmico e potássio. Quando múltiplas intervenções são iniciadas simultaneamente, pode tornar-se mais difícil identificar a causa de hipotensão, depleção de volume ou alterações eletrolíticas. A escolha da sequência deve considerar o quadro clínico, sem impor

uma ordem rígida desvinculada das recomendações e da urgência terapêutica.

A individualização também envolve a revisão de diuréticos, de medicamentos nefrotóxicos e da capacidade do paciente de compreender instruções de segurança. A polifarmácia é um desafio operacional: cada nova classe adiciona potenciais benefícios e responsabilidades de monitoramento. O plano terapêutico deve especificar a finalidade de cada medicamento, a necessidade de exames e os critérios para procurar atendimento em caso de intercorrências (KDIGO CKD Work Group, 2024).

7. IMPLEMENTAÇÃO CLÍNICA E DESAFIOS

A implementação começa pela identificação de pessoas com risco de DRC. Creatinina com cálculo de TFGe e RAC urinária são exames fundamentais. A albuminúria pode existir mesmo com TFGe preservada, e a creatinina isolada pode não reconhecer adequadamente o risco. Repetir exames quando necessário, confirmar cronicidade e investigar a etiologia são etapas que precedem decisões farmacológicas de longo prazo.

Barreiras de acesso, custo, disponibilidade de exames e fragmentação do cuidado podem atrasar a introdução de terapias modificadoras de prognóstico. Protocolos assistenciais, fluxos de encaminhamento e sistemas de lembrete para controle de potássio e função renal podem reduzir omissões e melhorar a segurança. O benefício populacional depende não apenas da eficácia farmacológica, mas também da capacidade de identificar pacientes elegíveis e manter o tratamento.

A comunicação com o paciente deve explicar que iSGLT2 podem ser indicados para proteção renal mesmo quando a glicemia está controlada ou quando não há diabetes, conforme a indicação clínica. Devem ser discutidos efeitos adversos, cuidados durante doença aguda e importância da adesão. Para finerenona, é especialmente importante explicar a necessidade de exames de potássio e o risco de interações com outras terapias que elevam esse eletrólito.

As diretrizes internacionais orientam a prática, mas não substituem a consulta à bula vigente no Brasil, às normas regulatórias e aos protocolos institucionais. Resultados de estudos não devem ser extrapolados indiscriminadamente a gestantes, pessoas em diálise, transplantados ou pacientes com condições pouco representadas nos ensaios.

A queda inicial da TFGe após iSGLT2 pode ser hemodinâmica, mas deve ser diferenciada de hipovolemia, hipotensão, uso excessivo de diuréticos, obstrução ou outra causa de lesão renal aguda. O contexto clínico, a magnitude da mudança e a evolução após correção de fatores precipitantes orientam a conduta. Evitar interrupções automáticas é importante, assim como reconhecer complicações que exijam reavaliação.

7.1. Seleção de Pacientes e Organização do Seguimento

A seleção de pacientes deve começar pela confirmação de cronicidade e pela caracterização do risco. Uma TFGe reduzida isoladamente não define a etiologia, e a albuminúria pode revelar dano renal mesmo antes de uma queda expressiva da filtração. A avaliação inicial inclui revisão de resultados anteriores, pressão arterial, diabetes, doença cardiovascular, medicamentos em uso,

história familiar e sinais de doença sistêmica. Quando há progressão rápida, hematúria persistente, albuminúria muito elevada ou suspeita de doença glomerular, a investigação etiológica e a avaliação nefrológica podem ser necessárias antes ou em paralelo à otimização da nefroproteção.

A escolha do iSGLT2 deve considerar a indicação específica, TFGe, presença de insuficiência cardíaca, albuminúria, risco de hipovolemia e possibilidade de adesão. Para finerenona, a avaliação da indicação é mais restrita e deve incluir diabetes tipo 2, albuminúria persistente apesar do bloqueio do SRAA, TFGe compatível e potássio sérico dentro do limite recomendado. É importante registrar a justificativa clínica para iniciar ou não cada classe, pois a ausência de uma indicação para finerenona não exclui a elegibilidade para iSGLT2.

Um plano de seguimento explícito melhora a segurança. Deve indicar quais exames serão repetidos, em que intervalo, quais sintomas exigem contato com a equipe e como proceder diante de intercorrências. A frequência de monitoramento precisa ser maior quando há TFGe mais baixa, potássio próximo ao limite, hipotensão, uso de diuréticos ou múltiplos medicamentos que afetam a função renal e o equilíbrio eletrolítico. O plano também deve ser comunicado aos profissionais envolvidos no cuidado para reduzir duplicidade de exames e interrupções inadvertidas.

7.2. Monitoramento, Intercorrências e Segurança Farmacológica

Antes do início de um iSGLT2, é útil avaliar pressão arterial, estado volêmico, função renal e uso de diuréticos. Em pacientes suscetíveis à depleção de volume, pode ser necessário ajustar o tratamento

diurético e orientar hidratação adequada, sem recomendar ingestão excessiva de líquidos indiscriminadamente. Após o início, a queda inicial da TFGe deve ser interpretada no contexto clínico; a presença de tontura, hipotensão, vômitos, diarreia ou sinais de desidratação aumenta a necessidade de reavaliação.

A cetoacidose associada a iSGLT2 é rara, mas potencialmente grave. O risco aumenta em situações como jejum prolongado, cirurgia, doença aguda importante, redução abrupta de insulina ou consumo excessivo de álcool. O paciente deve receber instruções sobre suspensão temporária em situações de risco conforme orientação clínica e bula, além de reconhecer náuseas, vômitos, dor abdominal, respiração acelerada e mal-estar inexplicado. Como a glicemia pode não estar muito elevada, a ausência de hiperglicemia marcante não exclui o diagnóstico.

Para finerenona, a principal preocupação é a hipercalemia, sobretudo em pessoas com função renal reduzida ou que utilizam outros medicamentos que elevam o potássio. A avaliação deve incluir suplementos, substitutos do sal com potássio, anti-inflamatórios e outros fármacos concomitantes. Não é apropriado definir um calendário único de exames para todos: o intervalo deve seguir a bula vigente, o protocolo local e o risco individual. A educação do paciente deve reforçar que não se deve iniciar suplementos de potássio ou modificar medicamentos por conta própria.

7.3. Equidade de Acesso e Organização dos Serviços

A efetividade populacional das terapias nefroprotetoras depende de mais do que a eficácia demonstrada nos ensaios clínicos. A DRC

pode permanecer silenciosa por anos, e a ausência de rastreamento entre pessoas de risco retarda o diagnóstico e reduz a oportunidade de intervenção. A incorporação de TFGe e albuminúria em linhas de cuidado para diabetes, hipertensão e doença cardiovascular pode facilitar a identificação de pacientes elegíveis, desde que acompanhada de acesso aos exames e de mecanismos para garantir seguimento.

O custo dos medicamentos, a disponibilidade irregular, as diferenças regionais na oferta de especialistas e a dificuldade de realizar exames seriados podem limitar o uso apropriado. Protocolos institucionais podem padronizar critérios de elegibilidade, orientações de segurança e fluxos de encaminhamento, mas precisam ser adaptáveis ao contexto local. A atenção primária tem papel central na detecção da DRC e no seguimento de pacientes estáveis; a nefrologia é particularmente importante em casos de progressão, etiologia incerta, albuminúria importante, distúrbios eletrolíticos persistentes ou DRC avançada.

Indicadores de qualidade podem apoiar a melhoria do cuidado, por exemplo: proporção de pacientes com diabetes e hipertensão que realizaram avaliação de TFGe e albuminúria; proporção de pacientes elegíveis que receberam terapias indicadas; documentação de potássio após início de finerenona; e revisão de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Esses indicadores devem ser usados para identificar falhas de processo, e não para incentivar prescrição indiscriminada. A qualidade resulta da combinação entre seleção correta, decisão compartilhada, monitoramento e continuidade.

7.4. Limites da Evidência e Questões em Aberto

Embora os ensaios randomizados forneçam evidência robusta, suas populações não representam necessariamente todos os pacientes atendidos na prática. Pessoas muito frágeis, com múltiplas comorbidades, doença renal de etiologias raras ou dificuldades importantes de adesão podem estar sub-representadas. A extrapolação dos resultados deve considerar os critérios de inclusão, os desfechos utilizados e o tempo de acompanhamento. Além disso, diferenças na definição de desfechos renais entre estudos dificultam comparações diretas entre classes farmacológicas.

A evidência de iSGLT2 abrange diferentes populações com DRC, mas a força da recomendação e o benefício esperado variam conforme TFGe, albuminúria, presença de insuficiência cardíaca e perfil clínico. Para finerenona, os principais ensaios de desfechos foram conduzidos em pessoas com diabetes tipo 2 e DRC. Assim, o uso em DRC não diabética não deve ser considerado equivalente com base apenas em plausibilidade fisiopatológica. Estudos futuros precisam esclarecer melhor quais subgrupos obtêm maior benefício incremental e como otimizar a combinação de terapias.

Também são necessárias avaliações de efetividade em sistemas de saúde, adesão ao longo do tempo, custo-efetividade e estratégias para reduzir desigualdades no acesso. A expansão de novas opções terapêuticas deve ocorrer sem deslocar recursos de intervenções essenciais, como diagnóstico precoce, controle pressórico, cessação do tabagismo, manejo do diabetes e prevenção de lesão renal aguda. A implementação equilibrada exige atualização periódica de protocolos e revisão das recomendações conforme novas evidências e mudanças regulatórias.

7.5. Educação em Saúde e Decisão Compartilhada

A decisão compartilhada é importante porque a nefroproteção envolve tratamentos de longo prazo, monitoramento e potenciais efeitos adversos. A conversa clínica deve apresentar os benefícios esperados em termos compreensíveis, explicar que a redução do risco é probabilística e esclarecer que o medicamento não elimina a necessidade de controlar pressão arterial, glicemia, alimentação e outros fatores de risco. O paciente deve ter oportunidade de discutir custos, rotina, barreiras à adesão e preocupações relacionadas aos efeitos adversos.

Materiais educativos simples podem orientar o reconhecimento de sinais de alerta e a procura de assistência. Para iSGLT2, devem abordar sintomas compatíveis com infecção genital, desidratação e possível cetoacidose, além de explicar a necessidade de discutir a suspensão temporária em situações específicas de doença aguda, jejum ou cirurgia. Para finerenona, a orientação deve enfatizar a realização dos exames solicitados, a importância de informar o uso de suplementos ou substitutos do sal contendo potássio e a proibição de alterar a dose sem orientação profissional.

A adesão pode ser prejudicada por esquemas complexos, polifarmácia, baixa compreensão do risco renal, efeitos adversos ou dificuldade de acesso. A reconciliação medicamentosa em consultas e transições de cuidado ajuda a identificar duplicidades, interações e interrupções não planejadas. A equipe deve verificar se o paciente compreendeu as instruções, utilizando linguagem clara e estratégias de confirmação, e adaptar o seguimento às condições sociais e funcionais de cada pessoa.

A educação também deve evitar mensagens excessivamente simplificadas. A queda inicial da TFGe após início de iSGLT2 pode ser

esperada, mas não deve ser ignorada sem avaliação; da mesma forma, a finerenona pode ser benéfica, mas não é adequada a todos os pacientes e requer monitoramento do potássio. A comunicação equilibrada contribui para adesão informada e para decisões clínicas mais seguras.

7.6. Tradução das Evidências para a Atenção Primária

A atenção primária pode desempenhar papel decisivo na identificação de DRC entre pessoas com diabetes, hipertensão e doença cardiovascular. A inclusão sistemática de TFGe e RAC urinária em avaliações de risco permite reconhecer alterações que poderiam passar despercebidas quando se utiliza apenas creatinina. O diagnóstico, entretanto, exige confirmação de cronicidade e investigação adequada da causa, para evitar que resultados isolados sejam convertidos prematuramente em rótulos permanentes.

A implementação de terapias nefroprotetoras depende de fluxos de seguimento e comunicação com serviços especializados. O encaminhamento deve ser orientado pela gravidade, pela progressão e pela complexidade etiológica ou terapêutica. Protocolos podem facilitar decisões, mas devem preservar espaço para avaliação clínica e não reduzir a prescrição a um resultado laboratorial. A coordenação entre níveis de atenção é parte do benefício potencial dessas intervenções (KDIGO CKD Work Group, 2024).

7.7. Continuidade, Adesão e Segurança na Transição de Cuidados

A continuidade do tratamento pode ser comprometida por mudanças de equipe, internações, dificuldades de acesso e interpretações divergentes sobre alterações laboratoriais. A

documentação da indicação e do plano de monitoramento ajuda a reduzir suspensões indevidas e duplicidades. No caso dos iSGLT2, é importante registrar orientações sobre intercorrências e sobre a interpretação da queda inicial de TFGe. Para finerenona, a documentação do potássio e dos exames programados é especialmente relevante.

A transição entre ambulatório, hospital e atenção primária exige reconciliação medicamentosa e esclarecimento das responsabilidades pelo acompanhamento. Sem essa coordenação, um esquema baseado em evidências pode tornar-se inseguro ou ser abandonado. A efetividade em condições reais depende de uma cadeia de ações: identificar, selecionar, iniciar, orientar, monitorar e reavaliar. Cada etapa apresenta oportunidades de melhoria assistencial (KDIGO CKD Work Group, 2024).

7.8. Comunicação de Risco e Participação do Paciente

A comunicação clínica deve distinguir redução relativa de risco e garantia individual de resultado. Pacientes precisam compreender que a nefroproteção visa reduzir a probabilidade de progressão e complicações, mas não elimina a necessidade de controlar fatores tradicionais. Explicar o motivo da prescrição é particularmente importante quando um iSGLT2 é indicado a pessoa sem diabetes ou com glicemia já controlada. A compreensão do objetivo pode favorecer adesão e evitar a percepção equivocada de que o medicamento foi prescrito exclusivamente para reduzir açúcar no sangue.

O paciente também deve reconhecer que efeitos adversos exigem contato com a equipe, não suspensão ou ajuste permanente por

iniciativa própria. Orientações sobre sinais de depleção volêmica, sintomas compatíveis com cetoacidose e monitoramento de potássio devem ser adequadas à capacidade de compreensão e às condições de vida. A decisão compartilhada incorpora preferências e barreiras concretas, sem relativizar as exigências de segurança (KDIGO CKD Work Group, 2024).

7.9. Indicadores de Processo e Qualidade do Cuidado

A avaliação de qualidade pode examinar etapas observáveis do cuidado, como identificação de pacientes de risco, realização de TFGe e RAC, registro da indicação farmacológica e execução de exames de seguimento. Esses indicadores permitem localizar perdas de oportunidade sem confundir qualidade com volume de prescrições. Uma taxa elevada de uso de medicamentos não representa necessariamente bom cuidado se não houver seleção correta, orientação e monitoramento.

A melhoria assistencial exige combinar acesso a exames, protocolos compreensíveis e fluxos de encaminhamento. Barreiras econômicas e geográficas podem comprometer tanto a iniciação quanto a manutenção das terapias. Por isso, a discussão de nefroproteção em saúde pública precisa integrar eficácia farmacológica e capacidade organizacional. O resultado desejado é continuidade de cuidado seguro e centrado no risco, e não adoção uniforme de um esquema terapêutico (KDIGO CKD Work Group, 2024).

8. DISCUSSÃO

O conjunto de evidências sustenta uma mudança relevante na nefrologia clínica: iSGLT2 passaram de medicamentos inicialmente desenvolvidos para controle glicêmico a terapias com benefícios

renais e cardiovasculares em diferentes populações com DRC. O EMPA-KIDNEY contribuiu para ampliar a evidência em pessoas sem diabetes e com diferentes causas de doença renal. A recomendação KDIGO de considerar TFGe, albuminúria e insuficiência cardíaca traduz essa expansão para a prática clínica (KDIGO CKD Work Group, 2024; Empa-Kidney Collaborative Group, 2023).

A finerenona ocupa posição complementar, sobretudo na DRC associada ao diabetes tipo 2 com albuminúria persistente apesar do tratamento padrão. FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD demonstraram redução de desfechos relevantes, mas o risco de hipercalemia requer monitoramento. A magnitude de benefício e o perfil de segurança dependem do risco basal, da função renal, do potássio e da concomitância de outras terapias. A evidência não justifica generalizar a indicação para toda pessoa com DRC, independentemente da etiologia.

A combinação de terapias com benefícios complementares oferece uma estratégia para reduzir risco residual, mas exige atenção à elegibilidade individual, à sequência de introdução, ao custo e à monitorização. Estudos adicionais podem esclarecer efeitos da combinação em diferentes etiologias, efetividade em condições reais e resultados de longo prazo em populações sub-representadas.

Esta revisão apresenta limitações: trata-se de revisão narrativa, sem busca sistemática exaustiva ou avaliação formal do risco de viés. Os ensaios possuem critérios de inclusão e exclusão que restringem a extrapolação. Em particular, os estudos de finerenona concentram-se em DRC associada ao diabetes tipo 2; sua eficácia em DRC não diabética não deve ser presumida. A síntese prioriza diretrizes e

ensaios fundamentais, mas não substitui revisão sistemática atualizada.

A agenda de pesquisa inclui avaliação de terapias combinadas, estratégias de implementação em sistemas públicos de saúde, adesão em longo prazo, equidade no acesso e modelos de cuidado capazes de identificar DRC em fases iniciais. Também é importante integrar os novos agentes às intervenções consolidadas, sem negligenciar controle pressórico, risco cardiovascular e tratamento das causas subjacentes.

8.1. Convergências e Diferenças Entre os Programas de Evidência

Os estudos de iSGLT2 e finerenona convergem ao demonstrar que a nefroproteção farmacológica pode produzir benefícios sobre desfechos clínicos, além do controle de marcadores isolados. Diferem, entretanto, nas populações incluídas, nos mecanismos de ação e nos requisitos de segurança. DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY sustentam a discussão dos iSGLT2 em pessoas com e sem diabetes, enquanto FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD e FIDELITY fundamentam a finerenona na DRC associada ao diabetes tipo 2.

Essas diferenças impedem uma comparação simples de eficácia entre classes com base em resultados publicados separadamente. A escolha não é uma competição abstrata entre medicamentos, mas a aplicação de evidências complementares a pacientes com perfis clínicos específicos. O tratamento deve ser orientado por indicação, tolerabilidade e disponibilidade de seguimento, preservando as medidas tradicionais de nefroproteção (Heerspink et al., 2020; Empa-Kidney Collaborative Group, 2023; Bakris et al., 2020; Pitt et al., 2021).

8.2. Desfechos Compostos, Marcadores e Inferência Clínica

Os ensaios clínicos frequentemente utilizam desfechos compostos para captar eventos relevantes em um horizonte de acompanhamento definido. A interpretação desses resultados exige atenção aos componentes e à forma como foram mensurados. Um efeito favorável no desfecho composto não significa necessariamente efeito idêntico sobre cada componente, nem autoriza substituir a análise clínica por um único número. Essa cautela também se aplica ao uso de albuminúria e TFGe como marcadores de acompanhamento.

A mudança de um marcador pode ser útil para monitorar o paciente, mas não substitui automaticamente evidências de redução de progressão renal ou eventos cardiovasculares. Por isso, as recomendações devem apoiar-se em resultados clínicos e na qualidade das evidências, enquanto a avaliação individual considera a evolução dos exames e as condições de segurança. A interpretação rigorosa ajuda a evitar tanto entusiasmo excessivo quanto rejeição indevida de terapias eficazes (KDIGO CKD Work Group, 2024).

8.3. Limites de Generalização e Responsabilidade Clínica

A validade externa dos ensaios depende da proximidade entre seus participantes e a população atendida. Pessoas com fragilidade importante, múltiplas comorbidades ou etiologias pouco representadas podem apresentar desafios diferentes daqueles observados nos estudos. As condições de monitoramento de um ensaio também podem não estar disponíveis em todos os serviços. A extrapolação deve, portanto, ser deliberada e justificada, especialmente para fármacos com riscos eletrolíticos relevantes.

A ausência de evidência específica não equivale automaticamente à prova de ineficácia, mas tampouco autoriza presumir benefício. Essa distinção é crucial para a finerenona fora da DRC associada ao diabetes tipo 2 e para situações clínicas não contempladas nos estudos. A responsabilidade do profissional consiste em reconhecer a fronteira entre o que foi demonstrado, o que é recomendado e o que permanece incerto (KDIGO CKD Work Group, 2024; Agarwal et al., 2021).

8.4. Prioridades de Pesquisa e Implementação

As lacunas identificadas nesta revisão incluem a avaliação de estratégias combinadas em diferentes perfis de DRC, a efetividade em contextos assistenciais diversos e os efeitos das barreiras de acesso sobre a continuidade terapêutica. Também permanece relevante compreender como a organização do acompanhamento influencia a ocorrência de eventos adversos e a persistência do tratamento. Essas questões não são respondidas integralmente pelos ensaios originais, que foram desenhados para perguntas clínicas específicas.

A agenda de pesquisa deve caminhar junto à melhoria dos processos já conhecidos: detecção precoce, confirmação diagnóstica, estratificação por TFGe e albuminúria, tratamento dos fatores modificáveis e monitoramento de segurança. O avanço farmacológico oferece novas possibilidades, mas seu benefício coletivo depende de sistemas capazes de reconhecer pacientes elegíveis e acompanhá-los ao longo do tempo. Essa integração é a principal implicação prática do conjunto de evidências examinado (KDIGO CKD Work Group, 2024).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os iSGLT2 e os antagonistas não esteroidais do receptor mineralocorticoide ampliaram o arsenal de nefroproteção ao demonstrar benefícios sobre desfechos renais e cardiovasculares. Os iSGLT2 possuem evidência para diferentes perfis de DRC, inclusive em pessoas sem diabetes, desde que atendidos os critérios clínicos e de diretriz. A finerenona apresenta benefício demonstrado principalmente em pacientes com diabetes tipo 2, DRC e albuminúria persistente, sob bloqueio do SRAA e com potássio adequado.

A adoção dessas terapias exige avaliação individualizada da TFGe, albuminúria, potássio, pressão arterial, estado volêmico, comorbidades e risco de eventos adversos. O monitoramento laboratorial, a educação do paciente e a continuidade do cuidado são componentes essenciais da segurança. A queda inicial da TFGe com iSGLT2 pode ser hemodinâmica e reversível, enquanto a hipercalemia é risco central para finerenona e outros ARM.

Conclui-se que a nefroproteção contemporânea deve ser organizada como estratégia integrada, precoce e orientada pelo risco, combinando terapias com benefício comprovado e medidas não farmacológicas. A aplicação criteriosa das diretrizes, a ampliação do diagnóstico da DRC e a redução das barreiras de acesso são necessárias para transformar resultados de ensaios clínicos em benefícios sustentáveis na prática médica e na saúde pública.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, Rajiv et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney

disease: the FIDELITY pooled analysis. European Heart Journal, v. 42, n. 39, p. 3971-3981, 2021. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777.

BAKRIS, George L. et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 23, p. 2219-2229, 2020. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845.

EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine, v. 388, p. 117-127, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233.

HEERSPIK, Hiddo J. L. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International, v. 105, supl. 4S, p. S117-S314, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.

PITT, Bertram et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 385, p. 2252-2263, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956.

THE EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Long-term effects of empagliflozin in patients with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine, v. 392, n. 8, p. 777-787, 2025. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409183.

[1] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP) Campus Mineiros. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP) Campus Mineiros. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade de Rio Verde Campus Rio Verde. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[6] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[7] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[8] Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[9] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[10] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[11] Discente do Curso Superior de Medicina da Faculdade Morgana Potrich (FAMP) Campus Mineiros. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[12] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[13] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[14] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[15] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[16] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[17] Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário Atenas Campus Paracatu. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[18] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[19] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[20] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[21] Discente do Curso Superior de Medicina da Zarns Campus Itumbiara. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[22] Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Federal de Goiás Campus Colemar Natal e Silva. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail