

Nefropatia Diabética: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento

Diabetic Nephropathy: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment

Nefropatía Diabética: Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento

RESUMO

A nefropatia diabética é uma complicação grave do diabetes mellitus, que pode evoluir para doença renal terminal. A patologia envolve hipertensão glomerular, hipertrofia renal e depósitos de proteínas na matriz extracelular, resultando em inflamação, fibrose e glomerulosclerose. Por meio deste artigo objetiva-se descrever a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da nefropatia diabética, com base em uma revisão da literatura atual. Para tanto, procedeu-se à análise de artigos e estudos clínicos publicados até julho de 2024, utilizando bases de dados como PubMed, Google Acadêmico e Biblioteca Cochrane, focando em termos-chave relacionados à nefropatia diabética. Observou-se que a albuminúria, a estimativa da taxa de filtração glomerular e a presença de retinopatia diabética são importantes marcadores da nefropatia diabética⁽¹⁾. Biomarcadores emergentes como NGAL e KIM-1 são promissores para detecção precoce de lesão renal⁽¹¹⁾. O tratamento, sem terapias específicas, concentra-se no controle glicêmico e pressórico, manejo da albuminúria e mudanças no estilo de vida, com uso de medicamentos como IECA e iSGLT2 para proteção renal e redução de complicações cardiovasculares. Conclui-se que, apesar das intervenções, a progressão para doença renal terminal é comum, destacando a necessidade de novas terapias e uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes, além da identificação de biomarcadores confiáveis para monitorar a progressão da doença.

DESCRIPTORIOS: nefropatia, diabetes, albuminúria.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is a serious complication of diabetes mellitus, which can progress to end-stage renal disease. The pathology involves glomerular hypertension, renal hypertrophy and protein deposits in the extracellular matrix, resulting in inflammation, fibrosis and glomerulosclerosis. This article aims to describe the pathophysiology, diagnosis and treatment of diabetic nephropathy, based on a review of current literature. To this end, we analyzed articles and clinical studies published until July 2024, using databases such as PubMed, Google Scholar and the Cochrane Library, focusing on key terms related to diabetic nephropathy. It was observed that albuminuria, estimated glomerular filtration rate and the presence of diabetic retinopathy are important markers of diabetic nephropathy⁽¹⁾. Emerging biomarkers such as NGAL and KIM-1 hold promise for early detection of kidney injury⁽¹¹⁾. Treatment, without specific therapies, focuses on glycemic and blood pressure control, albuminuria management and lifestyle changes, with the use of medications such as ACE inhibitors and iSGLT2 for renal protection and reduction of cardiovascular complications. It is concluded that, despite interventions, progression to end-stage renal disease is common, highlighting the need for new therapies and a better understanding of the underlying mechanisms, in addition to the identification of reliable biomarkers to monitor disease progression.

DESCRIPTORS: nephropathy, diabetic, albuminuria.

RESUMEN

La nefropatía diabética es una complicación grave de la diabetes mellitus que puede progresar a enfermedad renal terminal. La patología implica hipertensión glomerular, hipertrofia renal y depósitos de proteínas en la matriz extracelular, lo que resulta en inflamación, fibrosis y glomerulosclerosis. El objetivo de este artículo es describir la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la nefropatía diabética, basándose en una revisión de la literatura actual. Para ello, se realizó un análisis de artículos y estudios clínicos publicados hasta julio de 2024, utilizando bases de datos como PubMed, Google Académico y la

Biblioteca Cochrane, enfocándose en términos clave relacionados con la nefropatía diabética. Se observó que la albuminuria, la estimación de la tasa de filtración glomerular y la presencia de retinopatía diabética son importantes marcadores de la nefropatía diabética⁽¹⁾. Biomarcadores emergentes como NGAL y KIM-1 son prometedores para la detección temprana del daño renal⁽¹¹⁾. El tratamiento, sin terapias específicas, se centra en el control glucémico y de la presión arterial, el manejo de la albuminuria y los cambios en el estilo de vida, con el uso de medicamentos como los IECA y los iSGLT2 para la protección renal y la reducción de las complicaciones cardiovasculares. Se concluye que, a pesar de las intervenciones, la progresión a enfermedad renal terminal es común, lo que resalta la necesidad de nuevas terapias y una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes, además de la identificación de biomarcadores confiables para monitorear la progresión de la enfermedad.

DESCRIPTORES: nefropatía; diabetes; albuminuria.

RECEBIDO EM: 16/09/2025 **APROVADO EM:** 06/10/2025

Como citar este artigo: Gontijo APVP, Sales PME. Nefropatia Diabética: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2025 [acesso ano mês dia];16(100):17266-17275. Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2025v16i100p17266-17275



Ana Paula Vieira Pontes Vaz Gontijo

Graduada em Medicina. Hospital Risoleta Tolentino Neves.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1232-877X>



Priscila Magalhães Esteves de Sales

Graduada em Medicina. Universidade José do Rosário Vellano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4947-228X>

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus e o estado de hiperglicemia prolongado geram entre os vários tipos de complicações, a nefropatia diabética. Sendo esta uma das complicações mais graves e mais comuns do DM. A progressão da nefropatia diabética inicia-se com a microalbuminúria podendo evoluir para macroalbuminúria com a passagem de maior quantidade de proteínas pelas membranas dos capilares glomerulares o que acarreta na doença renal terminal quando esses pacientes não são tratados adequadamente.

Alterações na alterações na hemodinâmica glomerular, inflamação e fibrose são mediadores primários de danos ao tecido renal. Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia envolvem hipertensão glomerular, hipertrofia renal e alteração na estrutura glomerular. As alterações envolvem o depósito de proteínas na

matriz extracelular, espessamento da membrana basal glomerular e em sua via final fibrose intersticial e glomerulosclerose⁽⁷⁾.

Para realização do diagnóstico da nefropatia diabética o principal marcador é a presença de albuminúria. A avaliação da função renal, a presença de retinopatía diabética e exclusão de outras doenças renais também são critérios importantes⁽¹³⁾.

Devido à ausência de terapias específicas para nefropatia diabética, a terapêutica baseia-se em retardar a progressão da agressão renal e suas complicações. Para isso, o foco do tratamento consiste em controle glicêmico intensivo, controle pressórico, manejo da albuminúria e modificação no estilo de vida do paciente. Novos tratamentos mais específicos encontram-se em investigação com potencial para uso futuro na prevenção, tratamento e retardo da doença renal desencadeada pela ne-

fropatia diabética (Unmanath e Lewis, 2018).

OBJETIVO

O presente artigo tem como objetivo revisar os principais aspectos da nefropatia diabética, abordando: Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento, os métodos diagnósticos disponíveis e em investigação, as estratégias terapêuticas atuais e emergentes.

METODOLOGIA

Este artigo teve como objetivo identificar as principais definições e avanços sobre nefropatia diabética, sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

Para isso os autores revisaram fontes da literatura baseados em evidência e que serviram de embasamento para os principais guidelines sobre nefropatia

diabética.

A revisão foi realizada com base em artigos e estudos clínicos publicados até julho de 2024. As buscas foram realizadas nas bases de dados primárias PubMed, Google acadêmico e biblioteca Cochrane. As pesquisas envolveram as palavras-chave “diabetic nephropathy”, “pathophysiology diabetic nephropathy”, “diagnosis diabetic nephropathy” e “treatment diabetic nephropathy”.

As informações relevantes foram selecionadas e sumarizadas pelos autores do artigo. Os autores sintetizaram os resultados da literatura para apresentar uma visão abrangente da compreensão atual da fisiopatologia e diagnóstico da nefropatia diabética, destacando desafios e abordagens terapêuticas emergentes.

DISCUSSÃO

Diabetes Mellitus (DM) é a principal causa de doença renal crônica (DRC) em pacientes que iniciam terapia renal substitutiva, inclusive no Brasil⁽⁶⁾.

Existem diversas formas de doença renal relacionada ao diabetes. Diante disso, em 2007, o Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) propôs a utilização do termo Doença Renal do Diabetes (DRD), que corresponde a um diagnóstico clínico por meio da constatação de albuminúria, da diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), ou ambos, na população diabética. (SANKAR et al, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020). O termo Nefropatia Diabética (ND) engloba os pacientes com proteinúria persistente e, geralmente, associada a elevação da pressão arterial (PA). Estatisticamente, A DRD que cursa com albuminúria, pode acometer de 30 a 50% dos pacientes com DM2 e, em cerca de 1/5 dos casos, observa-se redução isolada da TFG⁽⁶⁾.

A hiperglicemia tem papel central no desenvolvimento da doença por meio de diferentes mecanismos. Ocorre alteração hemodinâmica glomerular, estresse

oxidativo, inflamação, fibrose intersticial e atrofia tubular, levando ao dano renal⁽¹⁷⁾.

No contexto da inflamação provocada por níveis glicêmicos persistentemente altos, há aumento da produção de angiotensina II, produto final da ativação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)⁽⁴⁾. Este hormônio desempenha importante papel na fisiopatologia da DRD, sendo a redução dos seus níveis um dos pilares do tratamento para redução da progressão da doença.

A angiotensina II, além de seu conhecido efeito vasoconstritor sistêmico, nos rins promove vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente, além do estímulo à hipertrofia das células mesangiais e do epitélio tubular e à produção de citocinas como o TGF-beta que contribui para a esclerose glomerular, levando à degeneração progressiva da função renal⁽⁴⁾.

As fases precoces da doença são marcadas por uma hiperfiltração glomerular e aumento do ritmo de filtração glomerular. Com a persistência dos fatores deletérios, evolui-se com microalbuminúria, macroalbuminúria e redução da TFG⁽¹²⁾.

De acordo com Salgado et al., história natural da doença é, classicamente, dividida em quatro estágios:

Estágio 1: Hiperfiltração - aumento do RFG e normoalbuminúria. A redução da resistência da arteríola aferente e aumento da resistência da arteríola eferente levam ao aumento da pressão glomerular, favorecendo a filtração de proteínas.

Estágio 2: Microalbuminúria ou nefropatia incipiente. A pressão intraglomerular persistentemente alta favorece a filtração de proteínas. Neste estágio, a excreção urinária de albumina situa-se entre 30 a 300mg/24h.

Estágio 3: Proteinúria ou nefropatia clínica. A excreção urinária de albumina atinge valores superiores a 300mg/24h e há queda progressiva da TFG.

Estágio 4: Nefropatia terminal - Doença Renal Crônica instalada, em pro-

gramas de diálise e transplante renal.

Em cerca de 30% dos pacientes pode ocorrer regressão da albuminúria. A redução da excreção urinária de albumina (EUA) está associada à desaceleração do declínio da TFG, bem como à redução de risco cardiovascular⁽⁶⁾.

O rastreamento da ND constitui-se como forma de identificação e intervenção precoces sobre a doença. É essencial iniciá-lo em pacientes com DM do tipo 2 logo após o seu diagnóstico. Já no caso de pacientes com DM do tipo 1 é indicado após 5 anos, com exceção aos diagnósticos realizados na puberdade e aos quadros persistentemente descompensados, que devem ser rastreados independente dessas indicações⁽⁶⁾.

A avaliação renal é feita através de marcadores da lesão renal por exames laboratoriais com a estimativa da TFG e a medida da EUA. Esta última é uma técnica de baixo custo efetuada em uma amostra de urina de 24 horas, onde identifica a presença de albumina na urina⁽¹⁵⁾.

A TFG pode ser estimada através do cálculo com diversas fórmulas, sendo as mais utilizadas a MDRD e a CKD-EPI. É considerada uma melhor forma de estimar a filtração glomerular do que o uso da creatinina sérica isolada, mas é menos precisa em doentes mais idosos⁽¹⁾.

O teste de escolha para o rastreio de albuminúria é a razão albumina/creatinina numa amostra de urina – preferencialmente a primeira urina da manhã dada a sua maior fiabilidade – embora o gold standard seja a razão proteína/albumina numa colheita de urina de 24 horas – com desperdício da primeira urina da manhã do início da colheita e inclusão de todas as outras até à primeira urina do dia seguinte, inclusive. Dado o fato de a excreção de albumina variar com diversas condições, o clínico só pode assumir que o doente tem albuminúria, quando a sua presença se verifique em pelo menos 2 de 3 amostras realizadas ao longo de 3 meses⁽¹⁾.

A nefropatia diabética incipiente é determinada através do aumento da EUA na urina com valores de 30-299 mg/ min intitulada como microalbuminúria. Já a nefropatia diabética clínica é quando há

uma presença exorbitante de proteinúria ou os níveis de EUA estiver superior a 300 mg/min, denominada como macroalbuminúria⁽¹⁵⁾.

Um biomarcador de injúria renal aguda ideal seria aquele que fosse facilmente mensurável, sem interferência de outras variáveis biológicas e capaz tanto de detectar precocemente uma lesão renal, quanto de estratificar seu risco. Dentre os biomarcadores emergentes mais estudados estão: NGAL, interleucina-18, KIM-1, cistatina-C, L-FABP, NAG, netrina-1, vanina-1 e MCP-1. Destes biomarcadores, NGAL é o mais utilizado em estudos clínicos, NGAL e L-FABP são os mais precoces, sendo KIM-1 e IL-18 tardiamente detectados com melhor especificidade⁽¹¹⁾.

A NGAL (lipocaína associada à gelatinase neutrofilica) foi encontrada como um preditor útil na fase precoce da IRA, que funcionou bem com amostras de urina ou plasma. Estudos em modelo animal, sob isquemia renal, demonstraram que a NGAL pode ser detectada precocemente em duas horas após a isquemia renal. Além disso, o nível de NGAL teve valor prognóstico para desfechos clínicos, como a necessidade de diálise e na mortalidade. Os níveis da NGAL parecem prever IRA em crianças com melhor precisão do que em adultos. Infelizmente, a grande produção extrarrenal em resposta ao estresse sistêmico pode aumentar a sua excreção urinária na ausência de IRA, bem como, pode aumentar na DRC e não apenas na aguda, o que pode confundir sua interpretação⁽¹¹⁾.

Já a KIM-1 (molécula de injúria renal - 1) não é detectável em tecido renal normal ou urina, mas é expresso em níveis muito elevados em células desdiferenciadas do epitélio tubular proximal renal em rins de humanos e de roedores após lesão isquêmica ou tóxica⁽¹¹⁾. Além disso, é considerado pelas agências regulatórias para área de saúde norte-americana e europeia como um marcador urinário específico e altamente sensível para monitorar doença renal induzida

por medicamentos. A expressão e o nível urinário de KIM-1 também se correlacionam ao dano renal em diversas doenças renais, como nefropatia diabética, glomeruloesclerose focal, nefropatia IgA, rejeição ao enxerto, entre outras. Acredita-se ainda que KIM-1 exerça um papel importante na capacidade de reparo e regeneração dos túbulos renais⁽⁵⁾.

A prevenção primária visa evitar a progressão para doença renal terminal, intervir nos eventos cardiovasculares e evitar a morte. Para isso, os fatores de risco de progressão, como a hiperglicemia, hipertensão arterial, albuminúria, dislipidemia, tabagismo, obesidade, alimentação inadequada e sedentarismo, devem ser abordados⁽⁸⁾.

O controle adequado da pressão arterial retarda a progressão da nefropatia. Diabéticos hipertensos sem albuminúria devem ser tratados com inibidor da enzima de conversão da angiotensina II (IECA) como primeira escolha. Não existem evidências suficientes de que os antagonistas do receptor de angiotensina sejam especificamente benéficos para a nefropatia diabética. Porém podem ser usados em pacientes que não toleram os IECA⁽²⁾.

Moraes, Colicigno e Sacchetti (2009), descrevem que vários estudos têm demonstrado que dietas com restrição proteica apresentam efeito nefroprotetor. Já foi evidenciada a desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular em pacientes com DM1 macroalbuminúricos e a redução da excreção urinária de albumina em pacientes com DM1 microalbuminúricos.

Parar de fumar retarda a progressão da DRC em diabéticos, porém o mesmo não está demonstrado para pacientes não diabéticos. Entretanto o fumo está associado à proteinúria mais severa⁽²⁾.

A prevenção secundária constitui o conjunto de medidas terapêuticas instituídas após a instalação de disfunção renal e albuminúria. O uso das Sulfonilureias, a Glipizida e a Gliclazida sofrem metabolismo hepático quase completo, gerando metabólitos inativos. A função

renal não afeta a depuração ou meia-vida, devendo ser usadas, com cautela e titulação da dose, quando a TFG < 30 mL/min/1,73 m². O tratamento de pacientes DM2 em hemodiálise é seguro tanto com Glipizida como com Sitagliptina, desde que suas doses sejam ajustadas. Em relação aos inibidores da DPP-4 podem ser considerados como monoterapia em pacientes que são intolerantes ou têm contraindicações à Metformina, como pacientes com doença renal crônica, particularmente aqueles com alto risco de hipoglicemia⁽⁸⁾.

Os Inibidores do Cotransportador de Sódio-glicose-2 (iSGLT2) são medicamentos utilizados como terapia adicional de proteção renal, eles atuam reduzindo o risco da progressão da doença renal entre pacientes com nefropatia diabética, que já estão tomando anti-hipertensivos. Além disso, reduzem a incidência de doenças cardiovasculares. Os medicamentos representantes da classe dos inibidores da SGLT2 disponíveis no mercado são: Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina, Ertuglifozina e Sotaglifozina⁽⁸⁾.

O ministério da saúde através da PORTARIA Nº 7, 28 de fevereiro de 2024, incorporou a Dapaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do SUS. O uso é recomendado em indivíduos com necessidade de segunda intensificação de tratamento com idade ≥ 40 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%), ou; homens ≥ 55 anos ou mulheres ≥ 60 anos com alto risco de desenvolver doença cardiovascular, definido como ao menos um dos seguintes fatores de risco cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia ou tabagismo.

A dose recomendada da dapaglifozina é de 10 mg uma vez ao dia, não sendo

indicada para pacientes com TFG abaixo de 25 mL/min/1,73 m², destacando que a eficácia deste medicamento é menor em pacientes com insuficiência renal moderada a grave (taxa de filtração glomerular menor do que 45 mL/min/1,73m²) ou com falência renal.

CONCLUSÃO:

O desenvolvimento e a progressão da nefropatia diabética são influenciados por múltiplos fatores de risco, incluindo hiperglicemia crônica, hipertensão e presença de comorbidades. Dessa forma, sua

abordagem terapêutica deve ser multifatorial.

O manejo envolve múltiplas estratégias como controle glicêmico rigoroso, controle pressórico (geralmente usando medicações que envolvam a via do sistema renina, angiotensina-aldosterona), controle de dislipidemia além de medidas de mudança de estilo de vida como dieta, perda de peso, prática de exercício físico e tabagismo cessação.

Entretanto, mesmo com tratamento otimizado e boa adesão as medidas não farmacológicas a progressão da nefropatia diabética nem sempre pode ser interrom-

pida e muitos pacientes eventualmente desenvolvem doença renal em estágio terminal.

Tal fato destaca a necessidade de uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes da nefropatia diabética. Além disso, mostra a importância de desenvolver terapêuticas novas e eficazes para retardar o início e a progressão da nefropatia diabética. Isto inclui a identificação de biomarcadores confiáveis para monitorar a progressão da doença, considerando que boa parte dos pacientes podem não possuir albuminúria em estágios iniciais da doença.

REFERÊNCIAS

1. Bouça B, Bogalho AP, Agapito A. Nefropatia diabética. *Rev Port Diabetes*. 2021;16(2):80-89. Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_ARTIGO-DE-REVISAO_80-89.pdf [Acesso em: 31 jul. 2024].
2. Bregman R. Prevenção da progressão da doença renal crônica. *Braz J Nephrol*. 2004;26(2):85-92. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/en/article/prevencao-da-progressao-da-doenca-renal-cronica-drc/> [Acesso em: 24 jul. 2024].
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: diabetes mellitus tipo II. Brasília: MS; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/...> [Acesso em: 24 jul. 2024].
4. Chawla T, Sharma D, Singh A. Papel do sistema renina-angiotensina na nefropatia diabética. *World J Diabetes*. 2010;1(5):141-145.
5. Dusse LMS, et al. Biomarcadores da função renal: o que dispomos atualmente? *Rev Bras Anal Clin*. 2017;49(3):219-226.
6. Forti ACE, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: SBD; 2020.
7. Kanwar YS, Wada J, Sun L, Xie P, Wallner EI, Chen S, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:395-423.
8. Lima LA, Lopes MC, Almeida TF, Rezende GAM, Ribeiro NCML. Os novos tratamentos farmacológicos para nefropatia diabética: uma revisão de literatura. *Braz J Health Rev*. 2023;6(4):18258-18278. doi:10.34119/bjhrv6n4-329.
9. Moraes CA, Colicigno RPC, Sacchetti JC. Nefropatia diabética. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde*. 2009;1:133-143.
10. Navaneethan SD, et al. Management of diabetes in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2020 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):385-394.
11. Peres LAB, et al. Biomarcadores de lesão renal aguda. *J Bras Nefrol*. 2013;35(3):229-236.
12. Salgado PPC, et al. Fisiopatologia da nefropatia diabética. *Rev Med Minas Gerais*. 2004;14(3):180-185.
13. Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1-17.
14. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA*. 2002;288(20):2579-2588.
15. Silva AP, Silva AR, Romão JA. Visão da nefropatia diabética: uma revisão integrativa da literatura. *Res Soc Dev*. 2020;9(7):e90822094. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9082/8099> [Acesso em: 31 jul. 2024].
16. Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-895. doi:10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
17. Vallon V, Komers R. Pathophysiology of the diabetic kidney. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1175-1232. doi:10.1002/cphy.c100049.