

Brasília, DF | Abril de 2023

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Versão preliminar

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Conforme o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes de publicar a portaria decisória.

Apresentação

A proposta de elaboração do PCDT das Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 106, de 26 de setembro de 2022, que incorporou a dapagliflozina para o tratamento de adultos com doença renal crônica no SUS, conforme PCDT. Assim, a proposta de elaboração deste PCDT é complementar as informações das [Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica \(DRC\)](#), focando nas estratégias capazes de atenuar a progressão da DRC, atualmente considerada uma epidemia mundial, e caracterizada pela perda irreversível e progressiva das funções renais. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico e laboratorial, além das alternativas de tratamento, que incluem medidas medicamentosas e não medicamentosas, enfatizando a inclusão da dapagliflozina.

Deliberação inicial

Os membros da Conitec presentes na 116ª Reunião do Comitê de PCDT, realizada no dia 16 de março de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DAS ESTRATÉGIAS PARA ATENUAR A PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

1. INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição clínica definida pela presença de anormalidade estrutural ou funcional renal, durante um período de pelo menos três meses, com a perda progressiva da função dos néfrons e consequente perda de sua capacidade de filtrar o sangue e manter a homeostase.¹⁻⁴ As diversas funções renais, como a excreção de produtos finais de diversos metabolismos, produção de hormônios, controle do equilíbrio hidroeletrólítico, do metabolismo ácido-básico e da pressão arterial, são gradativamente impactadas.^{4,5}

Sabe-se que, apesar dos néfrons suportarem aumento transitório na carga de filtração glomerular, elevações persistentes da taxa de filtração glomerular (TFG) e da pressão de filtração (hipertensão glomerular) desencadeiam processos inflamatórios deletérios e estresse oxidativo que culminam com a esclerose glomerular e a fibrose túbulo-intersticial, ou seja, com a DRC e sua progressão.^{4,5}

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia e progressão da DRC, sendo múltiplas as causas e os fatores prognósticos. Além disso, muitos fatores estão associados tanto à etiologia quanto à progressão da perda de função renal, sendo considerados fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença:⁴⁻⁶

- a) diabetes;
- b) hipertensão;
- c) senilidade;
- d) obesidade;
- e) antecedentes de doença do aparelho circulatório (doença coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca);
- f) histórico de DRC na família;
- g) tabagismos;
- h) uso de agentes nefrotóxicos.

Atualmente, ela se destaca como um problema de saúde pública devido à sua prevalência crescente, morbimortalidade elevada e altos custos demandados para a manutenção dos pacientes renais crônicos dialíticos nas diversas modalidades de terapia renal substitutiva (TRS) existentes (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal).⁶⁻¹¹

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em 2017, um total de 697,5 milhões de casos de DRC foram descritos em todo o mundo, gerando uma prevalência estimada da doença de 9,1%. Cerca de um terço de todos esses casos eram procedentes da China (132,3 milhões) e da Índia (115,1 milhões). Países como Bangladesh, Brasil, Indonésia, Japão, México, Nigéria, Paquistão, Rússia, Estados Unidos da América (EUA) e Vietnã contribuíram, cada um, com mais de 10 milhões de casos da doença.⁷ No Brasil, cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal e a prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes.⁹ Um estudo prospectivo multicêntrico brasileiro (2008-2010) que envolveu seis capitais (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória) e mais de 14.500 trabalhadores ativos ou aposentados com idade entre 35 e 74 anos, apontou uma prevalência geral da DRC no país de 8,9%, sendo maior em indivíduos de menor nível socioeconômico, assim como em negros e indígenas.¹⁰

A DRC pode ser estratificada em estágios, conforme as condições clínicas do paciente. A prevalência mundial, em 2017, para cada um deles foi: estágios 1 e 2 de 5%; estágio 3 de 3,9%; estágio 4 de 0,16%; estágio 5 de 0,07%; pacientes em diálise de 0,041%; e transplantados renais de 0,011%.⁹

A alta taxa de morbidade está principalmente relacionada à necessidade de TRS dos pacientes. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2021, atualmente, 148.000 brasileiros encontram-se em TRS, ou seja, no estágio 5D da DRC.¹¹ Estudo recentemente publicado indica que os custos médios envolvidos no cuidado dos pacientes com DRC aumentam de forma substancial à medida que a doença progride. Por exemplo, no estágio G1, este valor acumulado ao longo de quatro anos está em torno de R\$ 7.100, enquanto para o estágio G5, o valor ultrapassa R\$ 26.800, pois o paciente apresenta maiores chances de ser encaminhado ao tratamento dialítico dentro deste período. Apesar de apresentar uma carga econômica relevante, o tratamento aplicado na etapa de pré-diálise pode reduzir em mais de R\$ 33 mil o custo médio para cada ano de tratamento dialítico evitado.¹²

Considerando a mortalidade por DRC, foram registrados, em 2017, cerca de 1,2 milhões de óbitos no mundo e a taxa de mortalidade pela doença aumentou 41,5% entre 1990 e 2017. Ao ser ajustada pela idade, a taxa de mortalidade por DRC aumentou em 60,9%, 60,9% e 57,3% na América Latina central, na Ásia central e na América do Norte de alta renda, respectivamente.^{7,8}

Prevenir a progressão da DRC, utilizando todos os esforços farmacológicos e não farmacológicos para a preservação da TFG, tem impacto positivo na redução de desfechos de morbimortalidade e deve ser realizada de acordo com o estágio da DRC. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos da DRC e as estratégias terapêuticas para atenuar sua progressão.

Nesse contexto, a identificação de fatores de risco da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse Protocolo seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde¹³. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.2 – Doença Renal Crônica estágio 2;
- N18.3 – Doença Renal Crônica estágio 3;
- N18.4 – Doença Renal Crônica estágio 4;
- N18.5 - Doença Renal Crônica estágio 5.

4. DIAGNÓSTICO

Na maior parte do tempo, a DRC é assintomática. No geral, os pacientes com DRC apresentam sinais e sintomas mais evidentes nos estágios mais avançados da doença. Entre os sintomas destacam-se anemia, fraqueza, fadiga, emagrecimento, prurido, síndrome das pernas inquietas, dor crônica, sintomas gastrointestinais (inapetência, náusea, vômito, constipação), edema e dispneia.^{4,5} Já as alterações laboratoriais podem estar presentes nos estágios intermediários da DRC: anemia, distúrbio do cálcio, fósforo e paratormônio, também chamado de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO), e acidose.^{1,2,4,5}

O diagnóstico da doença ocorre pela identificação da perda da função renal, independente da causa, durante um período de pelo menos três meses. Essa identificação é feita por meio da avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Nos casos de pacientes com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m², o diagnóstico de DRC é realizado pela identificação de pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou de alteração no exame de imagem, preferencialmente ultrassonografia dos rins e vias urinárias.¹

1. Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular: para a avaliação da TFG, deve-se evitar o uso da depuração de creatinina medida através da coleta de urina de 24 horas, pelo potencial de erro de coleta, além dos inconvenientes da coleta temporal. Deve-se, portanto, utilizar fórmulas baseadas na creatinina sérica, para estimar a TFG. Recomenda-se o uso de uma das duas fórmulas a seguir: MDRD simplificada ou CKD-EPI (Quadro 1).^{14,15} No passado, a fórmula de Cockcroft-Gault foi a mais utilizada para estimar a depuração de creatinina. Contudo, seu uso não é recomendado porque necessita da correção para a superfície corpórea, além de apresentar vieses na correlação com a TFG. O cálculo da TFG é recomendado para todos os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

pacientes sob o risco de desenvolver DRC. Todos os pacientes que se encontram no grupo de risco para a DRC devem dosar a creatinina sérica e ter a sua TFG estimada.^{1,4,5}

Quadro 1: Fórmulas para estimar a TFG

| Fórmula | Cálculo da TFG | Valores a serem considerados |
|---------|--|---|
| MDRD | $TFG = 175 \times (Creatinina^{-1,154}) \times (Idade^{-0,203}) \times A \times B$ | A Negro = 1,21; Não Negro = 1,0 |
| | | B Mulher = 0,742; Homem = 1,0 |
| CKD-EPI | $TFG = A \times \left(\left(\frac{Creatinina}{B} \right)^C \right) \times Idade^{0,993}$ | Negros: Mulher = 166; Homem = 163 |
| | | A Não Negros: Mulher = 144; Homem = 141 |
| | | B Mulher = 0,7; Homem = 0,9 |
| | | Creatinina > 0,7 = -1,209 |
| | | C Creatinina ≤ 0,7: Mulher = 0,329; Homem = 0,411 |

Legenda: TFG: taxa de filtração glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; CKD-Epi: chronic kidney disease Epidemiology Collaboration

Fonte: adaptado de Levey AS et al, Ann Int Med 1999; 130: 461-410 and Levey AS et al, Ann Intern Med. 2009; 150: 604–612.

2. Alterações parenquimatosas: as alterações parenquimatosas devem ser pesquisadas por meio do exame sumário de urina (EAS, Elementos anormais do sedimento) também conhecido como urina tipo 1, da pesquisa de albuminúria, que é a presença de albumina na urina, da análise através de biópsia renal (histologia) ou alterações eletrolíticas características de lesões tubulares renais. O EAS deve ser feito para todos os pacientes sob o risco de DRC. Deve-se considerar a hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos ou dimorfismo eritrocitário, identificados no EAS. Nos pacientes diabéticos e hipertensos com EAS mostrando ausência de proteinúria, está indicada a pesquisa de albuminúria em amostra isolada de urina corrigida pela creatinúria, a Relação Albumina Creatinina (RAC). Os valores de referência, bem como a classificação da RAC, estão apresentados no Quadro 3. Indivíduos com história de DRC familiar, infecção urinária de repetição e doenças urológicas devem realizar exames de imagem, preferencialmente, a ultrassonografia dos rins e vias urinárias.

São considerados marcadores de dano renal parenquimatoso:

- albuminúria ≥ 30 mg/24 horas ou RAC ≥ 30 mg/g;
- hematúria de origem glomerular, definida pela presença de cilindros hemáticos ou dimorfismo eritrocitário no exame de urina (EAS);
- alterações eletrolíticas ou anormalidades tubulares;
- alterações detectadas por histologia, através de biópsia renal;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

e) alterações nos exames de imagem como rins policísticos, hidronefrose, cicatrizes corticais ou alterações da textura cortical, estenose da artéria renal.

4.1. Classificação da doença renal crônica

A DRC pode ser classificada em seis estágios (Quadro 2), a depender das alterações anatômicas ou estruturais e funcionais, sendo esta última baseada na taxa de filtração glomerular (TFG).^{1,2,5}

A TFG e a presença de um marcador de dano renal caracterizam a evolução da DRC. A TFG é uma medida geral da função renal, mais facilmente compreendida pelos profissionais de saúde, que possibilita a orientação das medidas preventivas e o encaminhamento para especialistas. A DRC também pode ser classificada de acordo com a presença e intensidade da RAC urinária, conforme Quadro 3.^{1,2,5}

Quadro 2 - Classificação da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular

| Estágio | TFG (mL/min por 1,73m ²) | Descrição |
|-----------|--------------------------------------|--|
| 1 | ≥ 90 | Lesão renal com TFG normal e presença de anormalidades estruturais (albuminúria ≥30 mg ou alterações na imagem, histologia renal ou sedimento urinário) |
| 2 | 60-89 | Lesão renal com TFG levemente diminuída e presença de anormalidades estruturais (albuminúria ≥30 mg ou alterações na imagem, histologia renal ou sedimento urinário) |
| 3 (A e B) | 30-59 | TFG moderadamente diminuída |
| 4 | 15-29 | TFG gravemente diminuída |
| 5 | < 15 | Falência renal |
| 5D | < 15 em diálise | Falência renal em terapia substitutiva |

Legenda: TFG – Taxa de filtração glomerular

Fonte: Adaptado do KDIGO 2012

Quadro 3 - Classificação da doença renal crônica de acordo com a razão albumina/creatinina urinária

| Estágio | RAC urinária (mg/g) | Descrição |
|---------|---------------------|---------------|
| A1 | <30 | Normal a leve |
| A2 | 30- 299 | Moderada |
| A3 | > 300 | Grave |

Legenda: RAC – Relação albumina/creatinina urinária

Fonte: Adaptado do KDIGO 2012

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes adultos com diagnóstico de DRC, independente da etiologia.

Adicionalmente, para utilizar a dapagliflozina, o paciente deve estar em uso de terapia padrão, com medicamentos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), e deve apresentar a TFG entre 25 e 75 mL/min, se for diabético, ou apresentar RAC maior que 300 mg/g.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicações ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento conservador da DRC compreende o tratamento não dialítico. Seu objetivo é a manutenção da função renal e a prevenção da progressão da doença, buscando postergar a necessidade de TRS.^{1,16-18} Quando a progressão é inexorável, o tratamento busca a atenuação na velocidade de perda da função renal. O tratamento conservador também contempla o cuidado às complicações, como anemia, hipertensão arterial, DMO, acidose e doença cardiovascular, embora essas não sejam objeto deste Protocolo.¹⁹⁻²²

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

7.1. Tratamento não farmacológico

O tratamento não medicamentoso consiste na mudança do estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo, a prática de exercícios físicos, a redução de peso e as orientações nutricionais, como restrição de sal, de fósforo e de proteínas na dieta.^{1,4}

A carga excessiva de aminoácidos oriundos da dieta causa hiperfiltração glomerular significativa e um aumento do fluxo plasmático dos rins. Dietas pobres em proteína se opõem ao aumento adaptativo da pressão capilar glomerular que ocorre nos pacientes com DRC e constituem uma medida de tratamento, que pode minimizar a esclerose glomerular. Assim, a restrição de proteínas é uma intervenção nutricional cujo objetivo é retardar a progressão da DRC.^{23,24}

Dados experimentais e clínicos sugerem que a restrição proteica, tanto na forma de dieta hipoproteica (LPD, do inglês *Low Protein Diet*, que consiste na ingestão diária ideal de 0,6 g de proteína/kg) quanto a dieta muito pobre em proteínas (VLPD, do inglês *Very Low-Protein Diet*, que consiste na ingestão diária ideal de 0,3 g de proteína/kg), suplementada com cetanoálogos (CA) retarda a progressão da DRC.²⁴⁻²⁷ Contudo, ainda não há evidências sobre o impacto dessas dietas na redução da necessidade da TRS e na mortalidade dos pacientes com DRC, razões pelas quais a tecnologia não foi incorporada pelo SUS.²⁸

Diretrizes nacionais e internacionais apresentam diferentes recomendações acerca da ingestão proteica diária dos pacientes com DRC. A Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN) indica para pacientes adultos com DRC estágio 3 a 5 a ingestão proteica diária de 0,6 a 0,8 g/kg. Já pacientes com DRC nos estágios 4 e 5, a ingestão proteica diária de 0,3 a 0,4 g/kg, suplementada com CA, pode ser utilizada de modo a reduzir a progressão da DRC e da proteinúria, sem causar prejuízos no estado nutricional²⁵. O recente *guideline* proposto pela *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recomenda que pacientes adultos com DRC em estágio 3 a 5, sem diabetes melito (DM) e metabolicamente estáveis adotem LPD ou VLPD associada à suplementação de CA, para atender as necessidades requeridas de proteínas (0,55-0,60 g/kg/dia). Pacientes com DRC estágios 3 a 5 e com DM devem seguir dieta com ingestão proteica de 0,6 a 0,8 g/kg/dia, de modo a estabilizar o estado nutricional estável e otimizar o controle glicêmico, não sendo sugerida a VLPD associada à suplementação de CA.²⁶

Atualmente, segundo as Diretrizes Clínicas para o cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde⁴, a recomendação do Ministério da Saúde para a DRC é de redução da ingestão de proteínas para 0,8 g/Kg/dia em adultos, acompanhado de adequada orientação nutricional, devendo-se evitar ingestão maior do que 1,3g/kg/dia nos pacientes que necessitem, por outra indicação, ingesta acima de 0,8 g/kg/dia, para os estágios 4 e 5-ND (não dialítico). Para o estágio 5-D (em diálise), é recomendada a adequação da ingesta de proteínas de acordo com o estado nutricional.

Destaca-se que o uso de aminoácidos, concomitante com análogos, foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para a prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada, com recomendação desfavorável à sua incorporação e seguiu com a decisão de não incorporação pelo Ministério da Saúde (Relatório de recomendação 787, de novembro de 2022, Portaria SCTIE/MS nº

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

169/2022).²⁸ Para essa recomendação, a Conitec considerou que embora haja certa evidência de que a associação do CA a VLPD retarde a progressão da DRC quando comparada a LPD, apenas 7% dos pacientes com DRC estágios 4 e 5 seriam contemplados com a tecnologia devido à dificuldade de adesão à dieta vegetariana e tão restrita em proteínas. Num cenário ainda mais desfavorável para o SUS, mais pacientes seriam contemplados, porém sem aderirem a VLDP, ou seja, o benefício da tecnologia não seria observado e o custo seria muito elevado.

Diante do exposto, embora a recomendação vigente do MS seja a restrição proteica de 0,8 g/kg/dia para pacientes com DRC estágios 3 a 5, este PCDT, com base nas orientações das diretrizes nacional e internacional mais recentes, recomenda que a restrição proteica seja de 0,6 a 0,8 g/kg para os pacientes com DRC estágios 3 a 5 e não associada ao uso de cetanoálogos.

7.2. Tratamento farmacológico

O tratamento medicamentoso para prevenção da progressão da DRC contempla a terapia padrão com o uso de medicamentos IECA ou BRA, e a terapia com dapagliflozina.^{18,21}

O estudo RENAAL mostrou que o uso do BRA reduz em 16% o risco da TRS ser necessária quando comparada ao placebo²⁹. No entanto, pacientes com DRC em uso de IECA ou BRA frequentemente apresentam desfechos renais adversos, ou seja, declínio sustentado igual ou acima de 50% da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ou necessidade de diálise crônica, transplante renal ou TFG abaixo de 15 mL/min/1,73 m². Dados de seguimento do estudo DISCOVER CKD mostram que a taxa de incidência desses desfechos entre pacientes com DRC e TFGe abaixo de 75 mL/min/1,73 m² foi de 0,64 a 1,09 por 100 pacientes-ano.³⁰

O estudo CKDopps mostrou que IECA e BRA foram prescritos a apenas 67% dos pacientes brasileiros com DRC e DM, insuficiência cardíaca ou alto grau de albuminúria. Ainda, quando os episódios de hiperpotassemia ou de lesão renal aguda se tornam mais frequentes no contexto da DRC, principalmente nos estágios avançados, pode ser necessário interromper o uso ou reduzir a dose desses medicamentos.³¹

O uso de IECA ou BRA deve ser indicado para os pacientes adultos diabéticos com DRC estágios 1 a 5 e RAC \geq 30 mg/g, e para pacientes não diabéticos com DRC estágios 1 a 5 com RAC \geq 300 mg/g, independentemente da presença ou não da hipertensão arterial.³²

O medicamento dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-Glicose 2 (iSGLT-2), foi incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 106/2022, e pode ser associado à terapia padrão (IECA ou BRA), otimizando o tratamento da prevenção da progressão da DRC em pacientes adultos.³³

Além de proporcionar controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 2, os iSGLT-2 mostraram atuar na proteção renal e cardiovascular adicional ao bloqueio do sistema renina-angiotensina em grandes ensaios controlados randomizados envolvendo pacientes diabéticos e não diabéticos. O estudo DAPA-CKD mostrou que o uso de dapagliflozina 10 mg associado à terapia padrão (IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC) em pacientes com DRC e TFG > 25 ml/min associou-se a risco significativamente menor de apresentar desfechos como redução sustentada da TFGe de pelo menos 50%, doença renal em fase terminal ou morte por causa renais ou cardiovasculares do

que os pacientes que receberam placebo, independentemente de o paciente ter ou não DM2. Adicionalmente, pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram maior sobrevida e um risco reduzido de morte por causa cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Nos estudos avaliados, a utilização de dapagliflozina em associação com IECA ou BRA por dois anos foi associada à diminuição nas taxas de desfechos desfavoráveis sem causar mais eventos adversos.^{34,35}

Pacientes com DRC devem ser orientados a evitar o uso de substâncias com potencial nefrotóxico, tais como anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e preparações intestinais à base de fosfato e alumínio. Ainda, as doses dos medicamentos utilizados devem ser frequentemente ajustadas.^{1,2,4}

Inibidores da enzima conversora da angiotensina: captopril e enalapril

O captopril e o enalapril são utilizados para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, além de oferecer proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria. São inibidores competitivos específicos da enzima conversora de angiotensina I (ECA), responsável por catalisar a conversão da angiotensina I à substância pressora angiotensina II. A inibição da ECA resulta na diminuição da angiotensina II plasmática, aumentando a atividade da renina plasmática (em razão da remoção do *feedback* negativo da liberação de renina) e diminui a secreção de aldosterona.

Como a ECA é idêntica à cininase II, os IECA também podem bloquear a degradação de bradicinina, um potente vasopressor peptídico, provocando aumento da concentração de bradicinina ou prostaglandina E2.

Os IECA diminuem a pressão arterial essencialmente pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual desempenha importante papel na regulação da pressão arterial. Ainda, na nefropatia diabética, os IECA previnem a progressão da doença renal e reduzem sequelas clínicas associadas, tais como diálise, transplante renal e morte.³²

Bloqueadores de receptores da angiotensina: losartana

A losartana pertence à classe dos bloqueadores de receptores (tipo AT1) da angiotensina II e é indicada para o tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, além de reduzir o risco combinado de morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda e oferecer proteção renal para pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria.

A angiotensina II, um potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina e o maior determinante da fisiopatologia da hipertensão. A angiotensina II liga-se ao receptor AT1 encontrado no músculo liso vascular, glândulas adrenais, rins e coração e desencadeia várias ações biológicas importantes, incluindo vasoconstrição e liberação de aldosterona, e também estimula a proliferação de células musculares lisas.

Ao ligar-se seletivamente ao receptor AT1, a losartana bloqueia todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II.³²

Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2), uma proteína responsável pela reabsorção da glicose no rim, levando à eliminação do excesso de glicose na urina.

A inibição do SGLT-2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Assim, a dapagliflozina aumenta a entrega de sódio no túbulo distal, eleva a retroalimentação no túbulo glomerular e reduz a pressão intraglomerular.

Este efeito combinado com a diurese osmótica reduz a sobrecarga de volume, a pressão sanguínea, a pré-carga e a pós-carga, o que pode ter efeito benéfico na remodelação cardíaca e preservação da função renal.

Outros efeitos incluem aumento do hematócrito e redução de peso. Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea e não são restritos aos pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT-2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico, podem ser mecanismos subjacentes dos efeitos positivos da dapagliflozina no sistema cardio-renal.³⁴

7.2.1. Medicamentos

- Captopril: comprimidos de 25 mg;
- Enalapril: comprimidos de 5, 10 e 20 mg;
- Losartana: comprimidos de 50 mg;
- Dapagliflozina: comprimidos de 10 mg.

7.2.2. Esquemas de administração

- **Captopril:** a dose recomendada é de 25 mg a cada 8 horas. Caso o paciente apresente nefropatia diabética e insuficiência renal leve a moderada, doses de 75 a 100 mg/dia são bem toleradas, devendo ser divididas três vezes ao dia. Pacientes com insuficiência renal significativa devem ter sua dose diária inicial reduzida, utilizando incrementos menores para a titulação lenta (intervalos de uma a duas semanas). Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes idosos. O medicamento deve ser administrado uma hora antes das refeições.

- **Enalapril:** podem ser administrados antes, durante ou após as refeições, conforme esquema a seguir:

Quadro 4 - Esquemas de administração do enalapril conforme disfunção renal.

| Disfunção renal | Depuração plasmática de creatinina (mL/min) | Dose inicial (mg/dia) |
|-----------------|---|------------------------------|
| Leve | Menor que 80 e maior que 30 mL/min | 5 mg – 10 mg |
| Moderada | Menor ou igual a 30 e maior que 10 mL/min | 2,5 mg – 5 mg |
| Grave * | Menor ou igual a 10 mL/min | 2,5 mg nos dias de diálise** |

* Normalmente esses pacientes estão sob diálise.

**O enalapril é dialisável. Nos dias em que o paciente não for submetido à diálise, a posologia deverá ser ajustada à resposta da pressão arterial.

Fonte: Elaboração própria

- **Losartana:** a dose recomendada é de 50 mg, uma vez ao dia, podendo ser aumentada para 100 mg uma vez ao dia conforme a pressão arterial. Não há necessidade de ajuste posológico inicial para pacientes idosos ou para pacientes com insuficiência renal, inclusive para pacientes em diálise. Pode ser administrada com ou sem alimentos. A losartana e o seu metabólito ativo não podem ser removidos da circulação por hemodiálise.
- **Dapagliflozina:** a dose recomendada é 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições. Não é necessário ajuste de dose com base na função renal. A dapagliflozina deve ser administrada em associação à terapia padrão em pacientes adultos com DRC e TFG entre 25 e 75 ml/min e com diabetes ou com RAC > 300 mg/g.

7.2.3. Contraindicações e efeitos adversos

Captopril

O uso de captopril pode causar angioedema. Como o envolvimento da língua, glote ou laringe pode obstruir as vias aéreas e causar morte, a terapia de emergência deve ser instituída rapidamente. O edema confinado à face, membranas mucosas da boca, lábios e extremidades geralmente desaparece com a interrupção do medicamento, mas alguns casos necessitam de terapia médica. Foram relatados raros casos de angioedema intestinal em pacientes tratados

com IECA e que apresentavam dor abdominal (com ou sem náusea ou vômitos), sem angioedema facial prévio e com níveis de esterase C-1 normais.

Também há relatos de reações anafiláticas durante dessensibilização com veneno de *Hymenoptera*, embora estas reações tenham sido evitadas após suspensão temporária do IECA e tenham reaparecido com o retorno do uso. Outras reações anafiláticas ocorreram durante a diálise de alto fluxo/exposição a membranas de aférese lipoprotéicas em pacientes tratados concomitantemente com um IECA. Reações anafiláticas têm sido relatadas em pacientes sob aférese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano. Nestes pacientes, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de medicamentos.

A neutropenia é muito rara (< 0,02%) em pacientes hipertensos com função renal normal (CrS < 1,6 mg/dl, sem doença vascular do colágeno). Em pacientes com algum grau de insuficiência renal (creatinina sérica de pelo menos 1,6 mg/dl), mas sem doença vascular do colágeno, o risco da neutropenia nos estudos clínicos foi de cerca de 0,2%. O uso concomitante de alopurinol e captopril foi associado à neutropenia. Em pacientes com doenças vasculares do colágeno (por exemplo lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma) e insuficiência renal, a neutropenia ocorreu em 3,7% dos pacientes nos estudos clínicos. Relata-se neutropenia geralmente após 3 meses do início da administração do captopril. Em geral, a contagem de neutrófilos voltou ao normal em cerca de duas semanas após a descontinuação de captopril e as infecções graves se limitaram aos pacientes clinicamente complicados. Cerca de 13% dos casos de neutropenia foram fatais, mas quase todas as fatalidades ocorreram em pacientes gravemente enfermos, com doenças vasculares do colágeno, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, terapia imunossupressora, ou uma combinação destes fatores agravantes.

Pacientes com insuficiência renal devem realizar contagem de leucócitos e contagens diferenciais antes do início do tratamento e a intervalos aproximados de duas semanas durante cerca de três meses e, após este período, periodicamente. Pacientes com doença vascular do colágeno ou que utilizem outros medicamentos que afetem os leucócitos ou a resposta imunológica, principalmente quando há insuficiência renal, devem utilizar o medicamento com cuidado, após avaliação do risco e do benefício. Em caso de neutropenia (contagem de neutrófilos abaixo 1000/mm³), o médico deverá suspender o medicamento e acompanhar cuidadosamente o paciente.

Proteína urinária total superior a 1 g/dia foi observada em cerca de 0,7% dos pacientes em uso de captopril. Cerca de 90% dos pacientes afetados apresentaram evidências de doença renal anterior ou receberam doses relativamente elevadas de captopril (acima de 150 mg/dia) ou ambos. Em estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, envolvendo 207 pacientes com nefropatia diabética e proteinúria (≥500 mg/dia) que receberam 75 mg/dia de captopril durante uma média de 3 anos, houve uma consistente redução da proteinúria. Não se sabe se o tratamento a longo prazo teria efeitos semelhantes em pacientes com outros tipos de doença renal. Pacientes com doença renal anterior ou aqueles recebendo captopril em doses superiores a 150 mg deverão fazer uma avaliação das proteínas urinárias antes do tratamento (feita na primeira urina da manhã) e, depois, realizar o teste periodicamente.

A hipotensão excessiva raramente foi observada em pacientes hipertensos, mas é uma consequência possível do uso de captopril em indivíduos com sal/volume depletados (tais como aqueles tratados com diuréticos), pacientes com insuficiência cardíaca ou naqueles pacientes que estão sendo submetidos à diálise renal.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em raras ocasiões, os IECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para uma necrose hepática fulminante e morte. Os mecanismos desta síndrome não são conhecidos. Assim, pacientes que apresentem icterícia ou elevações acentuadas nos níveis das enzimas hepáticas devem interromper o uso do medicamento e receber acompanhamento médico apropriado.

Alguns pacientes com doença renal, principalmente com grave estenose de artéria renal, apresentaram aumentos nos níveis de ureia e creatinina séricas após a redução da pressão arterial com captopril, podendo ser necessário ajuste de dose ou interrupção do uso de diuréticos.

Cerca de 20% dos pacientes em tratamento prolongado com captopril apresentam elevações estáveis dos níveis de ureia e creatinina séricas (20% acima do limite superior de normalidade ou do valor de referência). Menos de 5% dos pacientes, geralmente aqueles com graves doenças renais preexistentes, necessitam interromper o tratamento devido aos níveis progressivamente crescentes de creatinina.

A elevação do nível sérico de potássio foi observada em alguns pacientes. Há risco de desenvolvimento de hipercalemia em pacientes com insuficiência renal, diabetes melito e naqueles usando concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos associados com aumentos de potássio sérico, como heparina.

Pacientes em uso de IECA relatam tosse persistente e não produtiva, que desaparece após a interrupção do medicamento. Portanto, a tosse induzida por IECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Durante grandes cirurgias ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o captopril bloqueia a formação de angiotensina II secundária à liberação compensatória de renina. Se a hipotensão ocorrer e for considerada como sendo devido a este mecanismo, poderá ser corrigida pela expansão de volume.

O captopril é classificado na categoria de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). Portanto, não devem ser usados na gravidez, pois podem causar morbidade e mortalidade fetal e neonatal quando administrados a mulheres no segundo e terceiro trimestres da gravidez. Ainda, devido ao potencial do captopril em causar reações adversas severas nos lactentes, deve-se interromper a amamentação ou o uso do medicamento, avaliando-se o risco-benefício para a mãe.

Enalapril

O uso de enalapril em crianças entre 1 mês a 16 anos de idade é apoiado por evidências de estudos adequados e bem controlados. Não é recomendado para pacientes neonatos e pediátricos com taxa de filtração glomerular abaixo de 30 mL/min/1,73 m², já que não existem dados disponíveis para essa população de pacientes.

Durante a gravidez, seu uso não é recomendado. Deve-se avaliar o risco-benefício para a mãe antes de suspender ou manter o tratamento. Os recém-nascidos de mães que utilizaram maleato de enalapril devem ser observados cuidadosamente, a fim de verificar a ocorrência de

hipotensão, oligúria e hipercalcemia. Ainda, por ser secretado no leite humano, mulheres que estejam amamentando devem ser cuidadosamente acompanhadas.

Losartana

Pacientes com depleção de volume intravascular (como aqueles tratados com altas doses de diuréticos) podem apresentar hipotensão sintomática. Desequilíbrios eletrolíticos são em pacientes com comprometimento renal, com ou sem diabetes, e devem ser corrigidos.

Dados de farmacocinética demonstram aumentos significativos das concentrações plasmáticas de losartana em pacientes com cirrose. Assim, deve-se considerar doses mais baixas para pacientes com histórico de insuficiência hepática. Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina, foram relatadas alterações na função renal em indivíduos suscetíveis, inclusive insuficiência renal, as quais são reversíveis com a interrupção do tratamento.

O uso concomitante de losartana e de inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

A segurança e a eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. No entanto, a losartana é classificada nas categorias de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). Quando utilizado durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez, pode causar danos e até morte do feto em desenvolvimento. Assim, o tratamento com losartana deve ser interrompido em caso de gravidez. Inexistem informações sobre a excreção de losartana no leite humano, devendo-se suspender a amamentação ou o tratamento com losartana, conforme avaliação de risco-benefício para a mãe.

Dapagliflozina

Ainda há poucos dados sobre o tratamento inicial de dapagliflozina em pacientes que apresentam TFG muito baixa (menor que 25 mL/min/1,73m²), ou seja, com função renal gravemente diminuída.

O estudo DAPA-CKD mostrou que o uso de dapagliflozina 10 mg associado à terapia padrão (IECA ou BRA na dose máxima tolerada e tratamento das comorbidades e complicações da DRC) em pacientes adultos com DRC e TFG entre 25 e 75 ml/min, com ou sem diabetes e com RAC > 200 mg/g associou-se a risco significativamente menor de apresentar desfechos como redução sustentada da TFG de pelo menos 50%, doença renal em fase terminal ou morte por causa renais ou cardiovasculares do que os pacientes que receberam placebo, independentemente de o paciente ter ou não DM2. Adicionalmente, pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram maior sobrevivência e um risco reduzido de morte por causa cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Nos estudos avaliados, a utilização de dapagliflozina em associação com IECA ou BRA por dois anos foi associada à diminuição nas taxas de desfechos desfavoráveis sem causar mais eventos adversos. ^{34,35}

A segurança e eficácia da dapagliflozina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Ainda, o medicamento não deve ser utilizado no segundo e terceiro trimestres de gravidez ou por mulheres que estejam amamentando.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

7.2.4. Critérios de interrupção

Os pacientes com diagnóstico de DRC devem continuamente adotar medidas para atenuar a progressão da doença. O tratamento pode ser interrompido em casos de transplante renal ou início de TRS ou nos casos de eventos adversos aos medicamentos. Os pacientes em uso de IECA ou BRA devem ter o tratamento interrompido quando apresentarem hipercalemia ou injúria renal aguda. A interrupção ou a modificação do tratamento deve ser avaliada individualmente para cada paciente.

8. MONITORAMENTO

Os pacientes em tratamento devem ser reavaliados semestralmente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. Caso apresentem alguma alteração clínica ou laboratorial, devem ser acompanhados com maior periodicidade.

Os indivíduos com fatores de risco para a DRC, e que ainda não apresentam diagnóstico da doença, devem ter acompanhamento anual para TFG, RAC e EAS.

DRC estágios 1 e 2 – TFG > ou igual 60 mL/min/1,73m² na presença de proteinúria ou hematúria glomerular ou alteração no exame de imagem

Os pacientes podem ser acompanhados na atenção primária à saúde para tratamento dos fatores de risco modificáveis de progressão da DRC e doença cardiovascular, de acordo com as recomendações do MS: controle da glicemia, da hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida. A TFG e o EAS devem ser avaliados anualmente.

Caso apresentem algumas das seguintes alterações clínicas, os pacientes devem ser encaminhados à atenção especializada: paciente não diabético e RAC acima de 1 g/g; perda de 30% de TFG apesar do uso de IECA ou BRA.

DRC estágio 3A – TFG entre 45 e 59 mL/min/1,73m²

Os pacientes podem ser acompanhados na atenção primária à saúde para tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular de acordo com as recomendações do MS: controle da glicemia, da hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida.

A avaliação da TFG, do EAS, RAC, da dosagem dos níveis de potássio sérico, cálcio, fósforo, PTH e hemograma deve ser realizada anualmente. A dosagem do potássio sérico é necessária porque a redução da TFG está associada à redução da capacidade da sua excreção e quanto menor a TFG, mais frequente é a hipercalemia associada ao uso de IECA ou BRA.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Pacientes com DRC estágio 3A com RAC acima de 30 mg/g devem ser avaliados a cada seis meses e encaminhados à atenção especializada quando apresentarem: RAC acima de 1 g/g, se o paciente não for diabético; ou perda de 30% de TFG apesar do uso de IECA ou BRA.

DRC estágio 3B – TFG entre 30 e 44 mL/min/1,73m²

Os pacientes podem ser acompanhados na atenção primária à saúde para tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular de acordo com as recomendações do MS: controle da glicemia, da hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida.

Esses pacientes devem ser encaminhados às unidades de atenção especializadas em DRC para avaliação quando apresentarem uma das seguintes alterações clínicas: RAC acima de 300 mg/g, se não for diabético; ou perda de 30% de TFG apesar do uso de IECA ou BRA. A avaliação da TFG, do EAS, RAC e da dosagem de potássio sérico deve ser realizada a cada seis meses. Os demais exames relacionados às complicações crônicas da DRC devem ser realizados anualmente. De acordo com a avaliação realizada pelo especialista, esses pacientes podem permanecer em seguimento conjunto com o nefrologista ou serem seguidos apenas pelos profissionais da atenção primária.

DRC estágio 4 – TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m²

O acompanhamento desses indivíduos deverá ser realizado na atenção especializada pela equipe multiprofissional, incluindo médico nefrologista, enfermeiro, nutricionista, psicólogo e assistente social. O tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular deve ser mantido de acordo com as recomendações do MS: controle da glicemia, da hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, doenças cardiovasculares, tabagismo e adequação do estilo de vida. A avaliação nefrológica deve ser realizada trimestralmente, incluindo TFG, EAS, RAC, dosagem de potássio, hemograma e estoques de ferro. Semestralmente, devem ser avaliados os níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH, proteínas totais e frações e bicarbonato. Pacientes nesse estágio deverão esclarecidos sobre as modalidades de TRS por uma equipe multiprofissional.

DRC estágio 5-ND (não dialítico) – TFG abaixo de 15 mL/min/1,73m²

O acompanhamento desses indivíduos deverá ser realizado na atenção especializada pela equipe multiprofissional, incluindo médico nefrologista, enfermeiro, nutricionista, psicólogo e assistente social. O tratamento dos fatores de risco modificáveis para a progressão da DRC e doença cardiovascular devem ser mantidos. A avaliação nefrológica deve ser realizada mensalmente.

A equipe multiprofissional deve treinar e preparar o paciente para a modalidade de TRS escolhida por ele. Dosagens de creatinina, ureia, cálcio, fósforo, hematócrito e hemoglobina e potássio devem ser realizados mensalmente, enquanto as dosagens de proteínas totais e frações, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), fosfatase alcalina, PTH e bicarbonato devem ser trimestrais.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Em qualquer estágio da DRC, ao introduzir ou otimizar dose de IECA ou BRA, deve-se monitorizar os níveis de creatinina e potássio após 2 a 4 semanas (Figura 1):

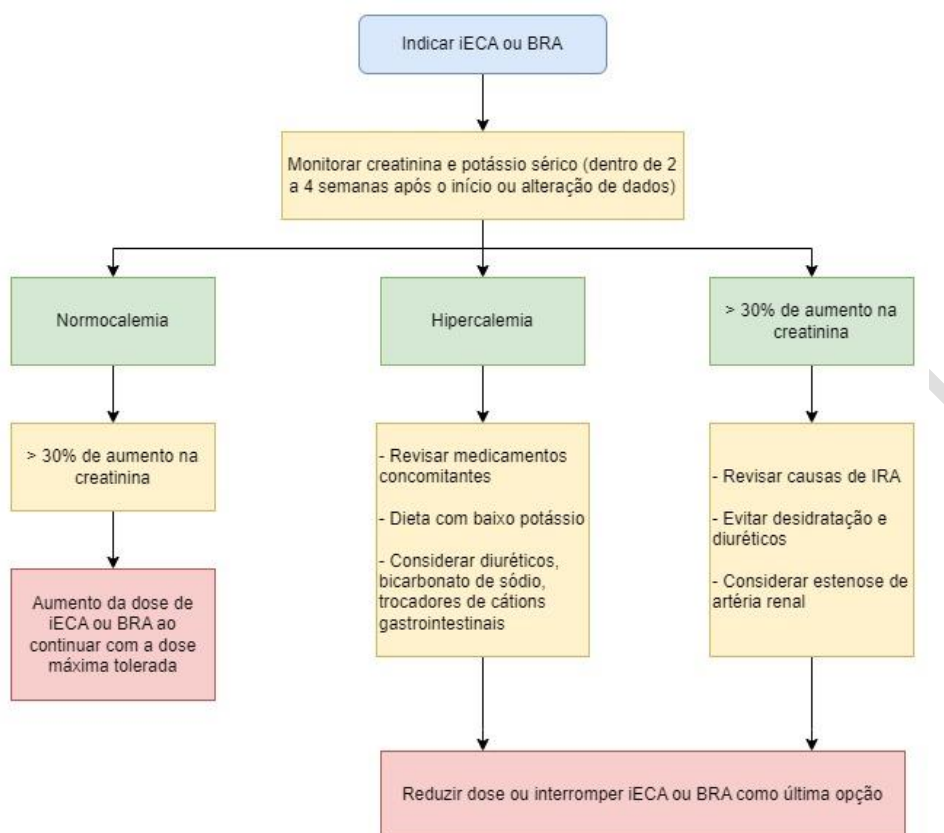


Figura 1 – Fluxograma para monitorização dos níveis de Creatinina e Potássio após 2 a 4 semanas da introdução ou otimização da dose do iECA ou BRA.

Legenda: IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA - bloqueadores de receptores da angiotensina; GI - gastrointestinal; IRA – injúria renal aguda

Fonte: KDIGO, 2020.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A avaliação dos pacientes que se encontram no grupo de risco e ainda não apresentam diagnóstico de DRC deve ser feita no contexto do cuidado dos pacientes com fatores de risco, na unidade básica de saúde.

Pacientes com DRC estágios 1 a 3 podem ser acompanhados na atenção primária à saúde, enquanto que, para os pacientes nos estágios 4 e 5 ou A3, também é recomendado o atendimento especializado, sendo acompanhados por nefrologista.

Além desses cuidados, o paciente deve ser acompanhado por uma equipe multiprofissional, de modo que as decisões de tratamento sejam compartilhadas entre ele e a equipe.^{21,22}

A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos. É essencial verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

10. FLUXO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O fluxograma de tratamento está descrito na Figura 2.

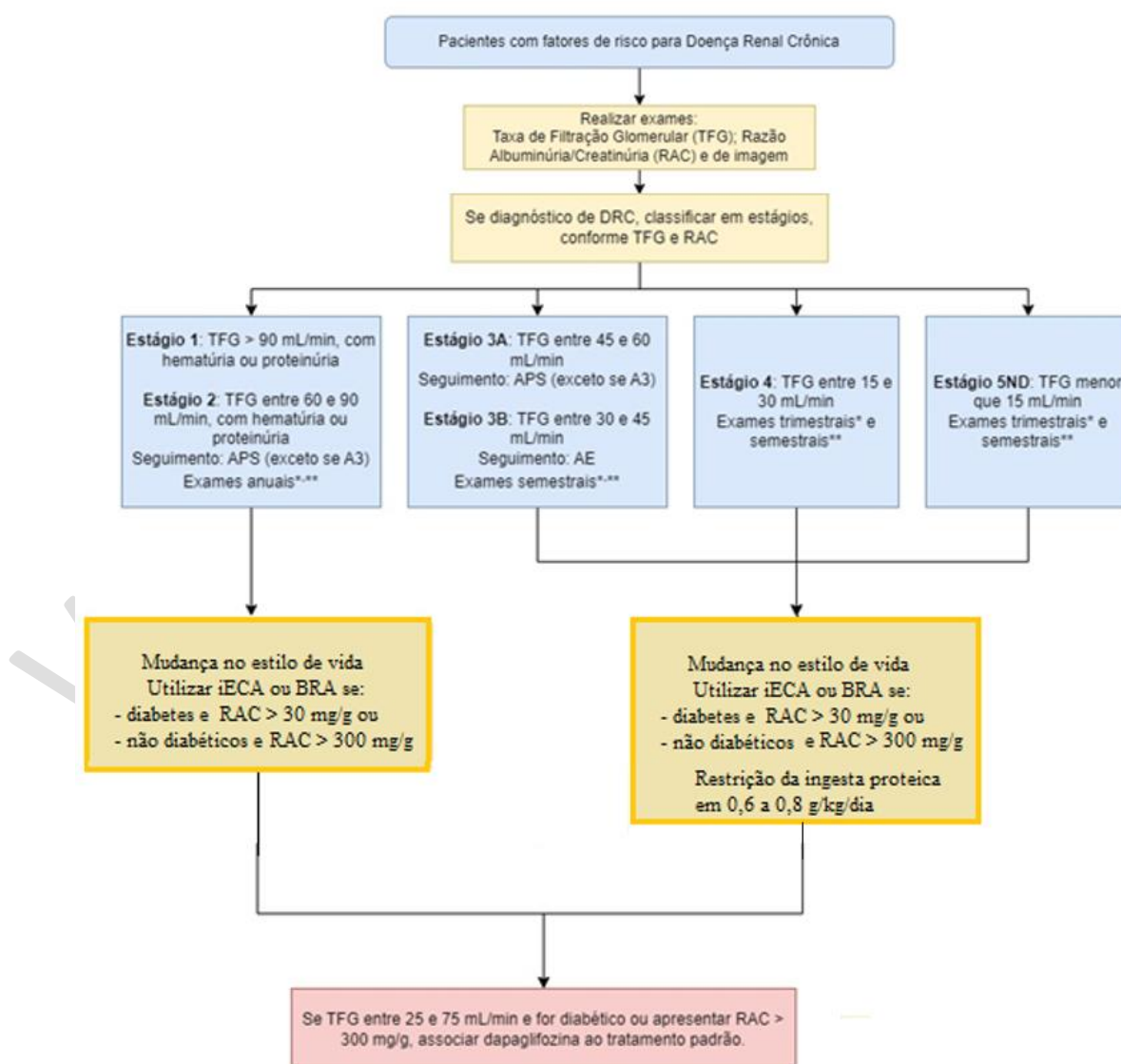


Figura 2 - Fluxograma para diagnóstico e tratamento de pacientes com fatores de risco ou diagnóstico de DRC

Legenda: DRC: Doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; RAC: relação albuminúria/creatinúria; iECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II, UBS: unidade básica de saúde, HA: hipertensão arterial; DM: diabetes melito

* TFG, RAC, hemoglobina, cálcio, fósforo, potássio, ureia

** PTH, proteínas totais e frações, ferritina, ferro, transferrina, bicarbonato

11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 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 Suppl.* 2013;3(1):1–150.
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama.* 2019/10/02. 2019;322(13):1294–304.
3. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(4):368–71.
4. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/diretriz-cuidados-drc.pdf>
5. Aguiar LK . Fatores associados à doença renal crônica segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2020, doi.org/10.1590/1980-549720200101.
6. Marinho AWGB, Penha AP , Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. Saúde Colet.*, 2017, Rio de Janeiro, 25 (3): 379-388.
7. COLLABORATION GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020/02/18. 2020;395(10225):709–33.
8. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet.* 2020/02/18. 2020;395(10225):662–4.
9. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WDS, et al. Evaluation of renal function in the Brazilian adult population, according to laboratory criteria from the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190010.supl.2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

10. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Heal.* 2015/10/30. 2016;70(4):380–9.
11. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2021 [acesso em 05 jul 2022]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
12. Moraes Júnior CS, Fernandes N, Colugnati FAB. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. *J Bras Nefrol.* 2021;
13. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes-metodologicas-elaboracao-de-diretrizes-clinicas-2020.pdf
14. Levey AS, Bosch JP, Lewis B, Greene T, Rogers N, Roth N. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Int Med* 1999; 130: 461-410.
15. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 604–612.
16. Rao SR, Vallath N, Siddini V, Jamale T, Bajpai D, Sancheti NN, et al. Symptom Management among Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Palliat Care.* 2021/07/01. 2021;27(Suppl 1):S14-s29.
17. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017/11/24. 2017;3:17088.
18. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med.* 2021/03/13. 2021;8:645187.
19. BMJ Best Practice. Chronic kidney disease. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/84>, 2022
20. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician.* 2004 Sep;70(5):869–76.
21. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, Verbeke F, Castillo-Rodriguez E, Ortiz A. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel).* 2018;10(6).
22. Murtagh FE, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016/08/12. 2016;11(10):1909–14.
23. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D’Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med.* 2020;9(11).
24. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. 2019;11(9).
25. BRASPEN (SBNPE) - Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral). Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Paciente com Doença Renal. 2021 [internet]. Disponível em: <<https://f9fcfefb-80c1-4>. BRASPEN J. 36(2º Supl 2):2–22.
26. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis.* 2020/08/25. 2020;76(3 Suppl 1):S1-s107.
27. Li, A., Lee, H. Y., & Lin, Y. C. . The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(5):957.
28. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221208_relatorio_aminoacidos_analogos_drc_784.pdf
29. Breener BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
30. Abdul Sultan A, Nolan S, Carrero JJ, Jiang Z, Kumar SR, Pecoits-Filho R, et al. Defining the excess risk of adverse kidney outcomes in CKD patients with type 2 diabetes in the discover-CKD cohort. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020;31:183. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633703577&from=export>
31. Stengel B, Muenz D, Tu C, Speyer E, Alencar de Pinho N, Combe C, et al. Adherence to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Guideline in Nephrology Practice Across Countries. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2021 Feb;6(2):437–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468024920317964>
32. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2021. p. 92.
33. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_773_dapagliflozina_doenca_renal_cronica_final.pdf
34. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46.
35. Zelniker TA, Raz I, Mosenson O, Dwyer JP, Heerspink HJL, Cahn A, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients with Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):801–10.
36. Mosenson O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Aug;44(8):1805–15. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-0076>

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CAPTOPRIL, ENALAPRIL, LOSARTANA E DAPAGLIFLOZINA

Eu, _____ (nome do [a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de captopril, enalapril, losartana e dapagliflozina, indicados para o tratamento da Doença Renal Crônica

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- atenuar a progressão da doença renal crônica;
- diminuir a necessidade de iniciar diálise.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- Os efeitos adversos mais comuns dos medicamentos captopril, enalapril, losartana são hipercalcemia e piora aguda da função renal. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- O efeito adverso mais comum do medicamento dapagliflozina é a hipoglicemia. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() captopril

() enalapril

() losartana

() dapagliflozina

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | | |
|---|-------|-----|
| Local: | Data: | |
| Nome do paciente: | | |
| Cartão Nacional de Saúde: | | |
| Nome do responsável legal: | | |
| Documento de identificação do responsável legal: | | |
| _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | |
| Médico responsável: | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____ | | |

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) das Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica, contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

Para a elaboração deste relatório foi utilizado como base as Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único De Saúde (Portaria GM/MS nº 389, de 13 de março de 2014), assim como informações sobre a incorporação do medicamento dapagliflozina para pacientes adultos com DRC, detalhadas na Portaria SCTIE/MS nº 106, de 27 de setembro de 2022, e no Relatório de Recomendação nº 773/2022.

2. Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT foi apresentada à 105ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em 17 de janeiro de 2023, em que estiveram representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), da Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) e da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Não houve apontamentos quanto às alterações realizadas no texto.

3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)¹,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (Quadro A). Devido ao prazo de disponibilização da dapagliflozina no SUS, não foram realizadas reuniões de recomendações com painel de especialistas, no desenvolvimento desse Protocolo.

Quadro A. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

| Nível | Definição | Implicações |
|--------------------|--|--|
| Alto | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito. |
| Moderado | Há confiança moderada no efeito estimado. | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| Baixo | A confiança no efeito é limitada. | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito. |
| Muito baixo | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para responder cada questão foi utilizada uma das seguintes metodologias: 1) revisões sistemáticas *de novo*; ou 2) adoção e/ou adaptação de diretrizes existentes.

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas, as recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

QUESTÃO 1: Qual é a efetividade da mudança no estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo, a prática de exercícios físicos e a redução de peso para atenuar a progressão da DRC?

Recomendação: Sugerimos que os pacientes com DRC estágios 1 a 5ND devam mudar o estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo, a prática de exercícios físicos e a redução de peso para atenuar a progressão da DRC (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

População: Portadores de DRC estágios 1 a 5ND (critérios diagnósticos de DRC)

Intervenção: Mudança no estilo de vida (cessação do tabagismo, exercícios físicos e redução de peso)

Comparador: Seguimento clínico sem intervenção

Desfechos: Redução da filtração glomerular; necessidade de diálise; eventos cardiovasculares; mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca

Para essa questão, foram consultadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline* publicado 2021² e do *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*³.

Resumo das evidências:

Recomendações do NICE

Orientação sobre estilo de vida: Incentivar os adultos com DRC a se exercitarem, atingirem um peso saudável e pararem de fumar [2008].

Intervenções dietéticas: Se for acordada uma intervenção dietética, forneça-a juntamente com educação, avaliação dietética detalhada e supervisão para garantir que a desnutrição seja evitada. [2008]

Autogestão: Assegurar que existam sistemas para apoiar a autogestão (isto inclui o fornecimento de informações sobre pressão arterial, cessação do fumo, exercícios, dieta e medicamentos) e permitir que os adultos com DRC façam escolhas informadas. [2014]

Oferecer programas de educação de pacientes adequados à cultura e à idade a todos os adultos, crianças e jovens diagnosticados com anemia de DRC (e suas famílias e cuidadores). Estes devem ser repetidos conforme solicitado, e de acordo com a mudança de circunstâncias da pessoa. Eles devem incluir: Estilo de vida (por exemplo, dieta, exercícios físicos, manter a normalidade, conhecer outras pessoas com a condição).

Recomendações do KDIGO 2012

O exercício regular leva ao aumento da capacidade de exercício, diminuição da morbidade e melhoria da qualidade de vida. O exercício pode reduzir o risco cardiovascular por seus efeitos benéficos sobre a pressão arterial (PA), níveis de triglicerídeos, colesterol lipoprotéico de alta densidade (HDL), resistência à insulina e controle glicêmico. Na doença renal terminal, o exercício tem mostrado melhorar a rigidez arterial, a PA, a função cardiorrespiratória e a qualidade de vida. Ainda há poucos dados disponíveis sobre os efeitos benéficos do exercício sobre a DRC precoce. Entretanto, à medida que o risco cardiovascular aumenta gradualmente, tanto com uma taxa de filtração glomerular mais baixa quanto com uma taxa de filtração glomerular mais alta, espera-se que o exercício também ajude a prevenir a doença cardiovascular (DCV) progressiva em DCV menos severa. De fato, em indivíduos com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

categorias de TFG G3a-G4 (TFG entre 15 e 59 mL/min/1,73 m²), o treinamento de exercício a longo prazo melhorou o comprometimento físico, a rigidez arterial e a qualidade de vida. Portanto, o treinamento de exercício é imperativo em pacientes com DCV e programas de apoio, incluindo auto-monitoramento, reforço verbal e motivação, deve ser utilizado como estratégia para prevenir o alto risco cardiovascular na DCV.

Estudos observacionais sugerem que a obesidade é um fator de risco independente para a DRC. As evidências em estudos populacionais são conflitantes: alguns estudos não identificaram associação entre obesidade e diminuição da TFG, possivelmente porque o IMC isoladamente é uma medida ruim, enquanto outros sugerem que a DRC é associada independentemente ao IMC. Sabe-se há algum tempo que a obesidade está associada à glomerulosclerose secundária focal e segmentar. As associações significativas entre obesidade e DRC identificadas em grandes estudos observacionais, como o *The Framingham Heart Study*, desaparecem quando há ajuste para idade, sexo e fatores de risco cardiovascular. Entretanto, revisão sistemática com meta-análise das intervenções de perda de peso em pacientes com DRC demonstraram que a perda de peso está associada à diminuição significativa da proteinúria e da PA sistólica, sem diminuição adicional da TFG durante um acompanhamento médio de 7,4 meses. De forma semelhante, outra revisão sistemática concluiu que intervenções de perda de peso foram associadas à diminuição da proteinúria e albuminúria em 1,7 g (95% CI 0,7-2,6 g) e 14 mg (95% CI 11-17 mg), respectivamente (P<0,05). Cada 1 kg de perda de peso foi associada à diminuição de 110 mg (95% CI 60-160 mg; P<0,001) na proteinúria e 1,1 mg (95% CI 0,5-2,4 mg; P <0,011) redução na albuminúria, respectivamente, independente da redução na PA.

Vários estudos documentam uma clara associação entre o fumo e os danos renais na população geral, pacientes com diabetes e pacientes hipertensos. O fumo tem relação causal a eventos cardiovasculares na população geral e também está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC. Todos os estudos que investigam os efeitos benéficos da cessação do fumo na função renal têm tido resultados positivos.

QUESTÃO 2: Qual é a efetividade da restrição de proteínas da dieta para atenuar a progressão da DRC?

Recomendação: Sugerimos que os pacientes com DRC estágios 3 e 4 façam dieta restritiva em proteínas para atenuar a progressão da DRC (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de DRC estágios 3 e 4 (critérios diagnósticos de DRC)

Intervenção: Dieta restrita em proteínas

Comparador: Seguimento clínico sem intervenção

Desfechos: Redução da filtração glomerular; necessidade de diálise; eventos cardiovasculares; mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Para essa questão, foram adotadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline* publicado em 2021³ e do *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*⁴.

Resumo das evidências:

Recomendações do NICE

Dietas com baixo teor de proteína

- Não ofereça dietas com baixo teor de proteína (ingestão de proteína dietética inferior a 0,6 a 0,8 g/kg/dia) para adultos com DRC. [2014]

Recomendações do KDIGO 2012

Consumo de proteína

- Baixar a ingestão de proteína para 0,8 g/kg/dia em adultos com diabetes (2C) ou sem diabetes (2B) e TFG <30 mL/min/ 1,73 m² (categorias GFR G4-G5), com educação apropriada.
- Evitar o consumo elevado de proteína (41,3 g/kg/dia) em adultos com DRC em risco de progressão. (2C)

O excesso de proteína dietética leva ao acúmulo de toxinas urêmicas. Ao contrário, a ingestão insuficiente de proteínas pode levar à perda de massa magra do corpo e à desnutrição, sendo esta última mais frequente nos idosos. Os benefícios da restrição proteica na dieta incluem a redução do acúmulo de metabólitos e produtos residuais que podem suprimir o apetite e estimular o desperdício de proteína muscular. O papel da restrição proteica dietética no abrandamento da progressão da DRC é mais controverso e a DRC avançada está associada a uma síndrome de desperdício de proteínas que está diretamente correlacionada com a morbidez e a mortalidade. As orientações sobre redução de proteínas dietéticas não se aplicam a populações pediátricas devido às questões relacionadas com crescimento e nutrição.

QUESTÃO 3: Qual é a efetividade do uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) para atenuar a progressão da DRC?

Recomendação: Sugerimos que os pacientes com DRC estágios 1 a 5ND utilizem inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) para atenuar a progressão da DRC (recomendação não graduada).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de DRC estágios 1 a 5ND (critérios diagnósticos de DRC)

Intervenção: IECA ou BRA

Comparador: Seguimento clínico sem uso de IECA ou BRA

Desfechos: Redução da filtração glomerular; necessidade de diálise; eventos cardiovasculares; mortalidade por todas as causas e cardiovascular

Métodos e resultados da busca

Para essa questão, foram adotadas as recomendações do *Chronic kidney disease: assessment and management NICE guideline* publicado em 2021³ e do *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*⁴.

Resumo das evidências:

Recomendações do NICE

- Oferecer BRA ou IECA (dose mais alta que a pessoa possa tolerar) a adultos, crianças e jovens com DRC que tenham hipertensão e RAC acima de 30 mg/mmol (RAC categoria A3 ou acima).
- Para adultos com DRC e diabetes melito (tipo 1 ou tipo 2), oferecer BRA ou IECA (dose mais alta que a pessoa pode tolerar) se a RAC for igual ou acima de 3 mg/mmol. [2021]
- Na avaliação nefrológica, oferecer BRA ou IECA (dose mais alta que eles podem tolerar), se RAC for igual ou acima de 70 mg/mmol.
- Monitorar de acordo com as recomendações. Se RAC estiver acima de 30, mas abaixo 70 mg/mmol; considere discutir com um nefrologista se a TFG declinar ou a RAC aumentar. [2021]

Recomendações do KDIGO 2012

- Recomenda que adultos diabéticos e não diabéticos com DRC e excreção de albumina acima de 30 mg/24 horas (ou equivalente, ou seja, outra apresentação da RAC que não em mg/g*) cuja pressão arterial é consistentemente acima de 140 mm Hg sistólica ou acima de 90 mm Hg diastólica, sejam tratados com anti-hipertensivos para manter pressão arterial abaixo de 140 mm Hg sistólica e abaixo de 90 mmHg diastólica.
- Sugere que adultos diabéticos e não diabéticos com DRC e com excreção de albumina de urina acima de 30 mg/24 horas (ou equivalente*) cuja pressão arterial é consistentemente acima de 130 mm Hg sistólica ou acima de 80 mm Hg diastólica sejam tratados com anti-hipertensivos para manter pressão arterial abaixo de 130 mmHg sistólica e abaixo de 80 mm Hg diastólica.
- Sugere que BRA ou IECA sejam usados em adultos diabéticos com DRC e excreção de albumina de urina entre 30 e 300 mg/24 horas (ou equivalente*).
- Recomenda que BRA ou IECA sejam usados tanto em adultos diabéticos como não diabéticos com DRC e excreção de albumina de urina acima de 300 mg/24 horas (ou equivalente*).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

- Não há evidências suficientes para recomendar a associação de IECA com BRA para evitar a progressão da DRC.

Para as questões as quais foram utilizadas diretrizes já existentes para adotar as recomendações, a qualidade das diretrizes incluídas foi avaliada com a ferramenta AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*)⁴. O processo de avaliação foi realizado por dois avaliadores independentes e previamente treinados. Para o *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*⁴, as pontuações obtidas foram 61%, 39%, 53%, 42%, 4% e 42%, respectivamente para os domínios 1, 2, 3, 4, 5 e 6. O domínio com a melhor pontuação foi escopo e finalidade, enquanto o domínio de maior déficit foi aplicabilidade. Apesar da alta qualidade metodológica, as diretrizes apresentaram limitações em alguns domínios como envolvimento de partes interessadas e aplicabilidade. Detalhes da avaliação metodológica da diretriz KDIGO constam no **Material Suplementar 1**.

QUESTÃO 4. Qual é a efetividade do uso dos cetanólogos associados a dieta restrita ou muito restrita em proteínas para atenuar a progressão da DRC?

Recomendação:

Estudos sugerem que uso de cetanoálogos (CA) associado à dieta com restrição proteica, tanto na forma de dieta hipoproteica (LPD, do inglês *Low Protein Diet*, que consiste na ingestão diária ideal de 0,6 g de proteína/kg) quanto na forma de dieta muito pobre em proteínas (VLPD, do inglês *Very Low-Protein Diet*, que consiste na ingestão diária ideal de 0,3 g de proteína/kg), retarda a progressão da DRC. No entanto, ainda não há evidências sobre o impacto dessas dietas na redução da necessidade da TRS e na mortalidade dos pacientes com DRC, por essas razões a tecnologia não foi incorporada pelo SUS (Relatório de recomendação 787, de novembro de 2022, Portaria SCTIE/MS nº 169/2022).²⁸

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de DRC estágios 3 e 4 (critérios diagnósticos de DRC)

Intervenção: CA + restrição proteica (na forma de LPD ou VLPD)

Comparador: restrição proteica ou placebo

Desfechos: Redução da filtração glomerular (Taxa de filtração glomerular estimada; eGFR); níveis de Creatinina no sangue; níveis de ureia nitrogenada (do inglês, *blood urea nitrogen* – BUN) no sangue

Métodos e resultados da busca

Para responder à essa pergunta foi realizada uma busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE via Pubmed (United States National Library of Medicine), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS -

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Biblioteca Virtual em Saúde); Scopus (Elsevier) e Cochrane até 07/2022. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro B.

Quadro B. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos.

| Base de dados | Estratégia |
|-------------------------|--|
| BVS | ("very low protein diets") AND ("chronic renal failure" OR "chronic renal disease") |
| SCOPUS | (TITLE-ABS-KEY ({very low protein diets} OR ketodiet OR {protein restricted diet} OR {Protein Restricted Diets} OR {low protein diets} OR {protein free diet} OR {protein free diets} OR {low protein diet}) AND TITLE-ABS-KEY ({kidney failure, chronic} OR {end stage kidney disease} OR {end stage kidney disease} OR {chronic kidney failure} OR {end stage renal disease} OR {end stage renal failure} OR {chronic renal failure} OR {chronic renal disease} OR esrd) AND TITLE-ABS-KEY ({amino acids} OR {keto acids} OR oxoacids OR {oxo acids} OR ketoanalogs OR ketoanalogue OR ketoanalogs)) |
| PUBMED | Search: #1 AND #2 AND #3 #3 Search: (((((((("very low protein diets"[All Fields]) OR ("ketodiet"[All Fields])) OR ("protein restricted diet"[All Fields])) OR (Protein Restricted Diets)) OR ("low protein diets"[All Fields])) OR ("protein free diet"[All Fields])) OR ("protein free diets"[All Fields])) OR ("low protein diet"[All Fields]) #2 Search: (((((((("kidney failure, chronic"[MeSH Terms]) OR ("end stage kidney disease"[Title/Abstract])) OR ("end stage kidney disease"[Title/Abstract])) OR ("chronic kidney failure"[Title/Abstract])) OR ("end stage renal disease"[Title/Abstract])) OR ("end stage renal failure"[Title/Abstract])) OR ("chronic renal failure"[Title/Abstract])) OR ("chronic renal disease"[Title/Abstract])) OR ("esrd"[Title/Abstract]) #1 Search: (((((((("amino acids"[Title/Abstract]) OR ("keto acids"[MeSH Terms])) OR ("oxoacids"[Title/Abstract])) OR ("oxo acids"[Title/Abstract])) OR ("ketoanalogs"[Title/Abstract])) OR ("ketoanalogue"[Title/Abstract])) OR (Ketoanalogs) |
| COCHRANE LIBRARY | very low protein diets OR ketodiet OR protein restricted diet OR Protein Restricted Diets OR low protein diets OR protein free diet OR protein free diets OR low protein diet kidney failure chronic OR end stage kidney disease OR end stage kidney disease OR chronic kidney failure OR end stage renal disease OR end stage renal failure OR chronic renal failure OR chronic renal disease OR esrd amino acids OR keto acids OR oxoacids OR oxo acids OR ketoanalogs OR ketoanalogue |
| EMBASE | #7 AND 'systematic review'/de #1 AND #2 #2 'protein restriction'/exp OR 'oxoacid'/exp OR 'ketoanalogue' #1 'chronic kidney failure'/exp |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

O processo de seleção dos estudos recuperados foi desenvolvido de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo, e segunda seleção por leitura completa. Foram considerados como critérios de elegibilidade, revisões sistemáticas, seguida por ensaios clínicos randomizados (ECR) na ausência das mesmas. A população-alvo consistiu de pacientes com DRC em estágio pré-dialítico. Foram considerados como critérios de exclusão: estudos in vitro ou com modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de congressos, revisões narrativas e estudos que não possuíam braço comparador ou que avaliaram desfechos diferentes do especificado na pergunta PICO. Foram recuperados 604 documentos dos quais 85 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 519 documentos, dos quais 518 foram eliminados, restando 1 para etapa final de leitura completa (Figura A).

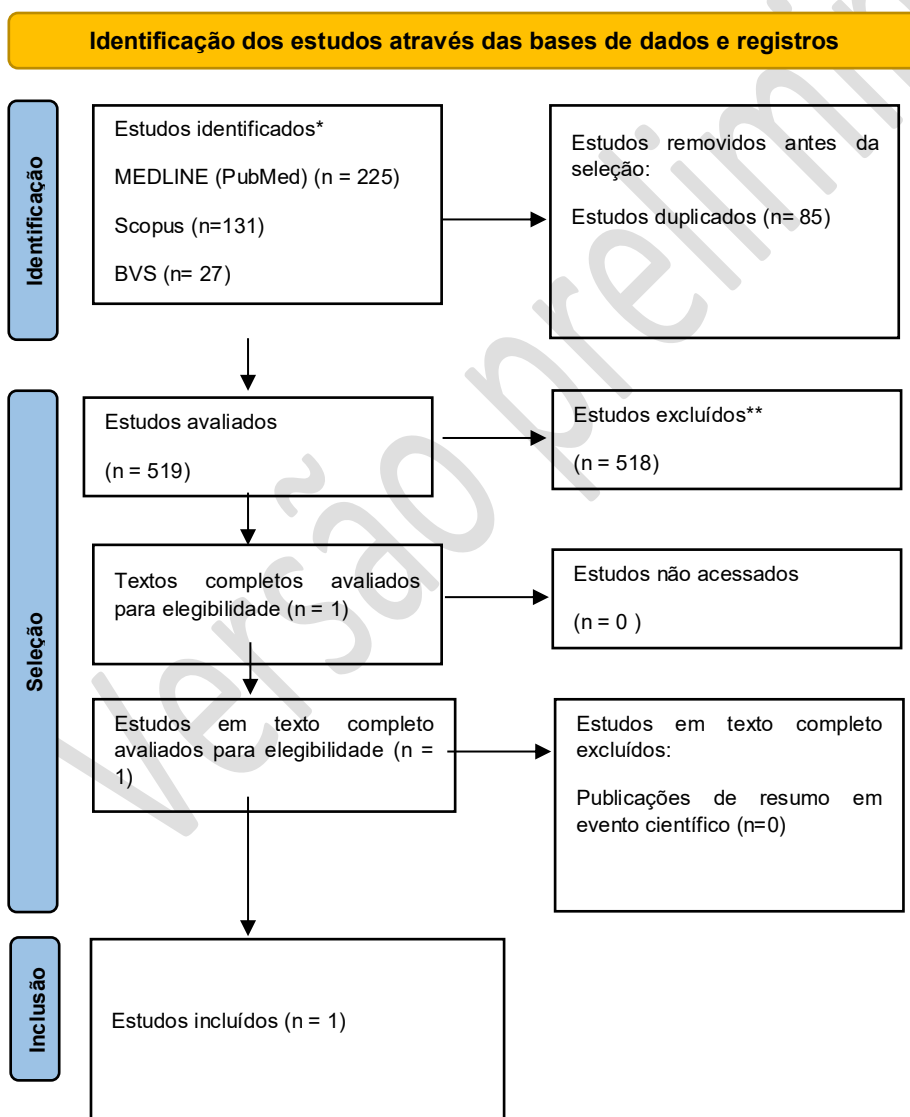


Figura A. Fluxograma de identificação de estudos.

Por fim, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências por ser considerada a de melhor qualidade metodológica e a mais completa por atender à PICO definida. A revisão sistemática publicada por Li et al., 2019⁵ foi publicada na *Nutrients* e teve por objetivo avaliar o efeito do uso combinado de cetanoálogos e dieta restrita em proteínas em pacientes portadores de DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico, principalmente na progressão da doença. A busca realizada por Li e colaboradores foi realizada no PubMed e Embase até fevereiro de 2019. Foram incluídos dez ensaios clínicos randomizados (ECR) e dois não-ECR compreendendo um total de 951 pacientes.

A qualidade metodológica do estudo controlado não randomizado incluído e do randomizado foi avaliada pela Escala de *Newcastle-Ottawa*⁶ e *Cochrane Risk of Bias Tool*⁷ respectivamente. A maioria dos estudos (mais de 75%) apresentou baixo risco de reporte e de atrito. No entanto, apresentou baixo risco e/ou risco desconhecido de seleção, detecção e performance. Em relação ao viés de publicação, o gráfico de funil do efeito dos cetanoálogos na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) em pacientes com DRC demonstrou ser simétrico. No entanto, a análise quantitativa do gráfico de funil pelo método de Egger⁸ não foi realizada devido ao pequeno número de estudos incluídos. Por fim, a qualidade metodológica da RS foi realizada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2)⁹. A revisão foi associada a uma moderada qualidade devido, entre outros fatores, à ausência de informações metodológicas.

Resumo das evidências:

Redução da taxa de filtração glomerular estimada

Os índices de função renal foram comparados entre o grupo de tratamento (LPD; dieta com baixo ou VLPD; muito baixo teor de proteína associadas ao cetanoálogos; CA) e grupo controle (placebo) para avaliar o efeito de uma dieta restrita em proteína suplementada com CA na deterioração da função renal em pacientes com DRC. Para comparar o efeito do CA na prevenção da deterioração da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), sete ECR e um ECNR foram alocados para conduzir uma metanálise. Um modelo aleatório foi selecionado devido à grande heterogeneidade entre os estudos. No geral, o CA reverteu significativamente a diminuição de eGFR em pacientes com DRC (diferença de média (MD) = 2,74, IC 95% 0,73 - 4,75, p = 0,008), conforme mostrado na **Figura B**.

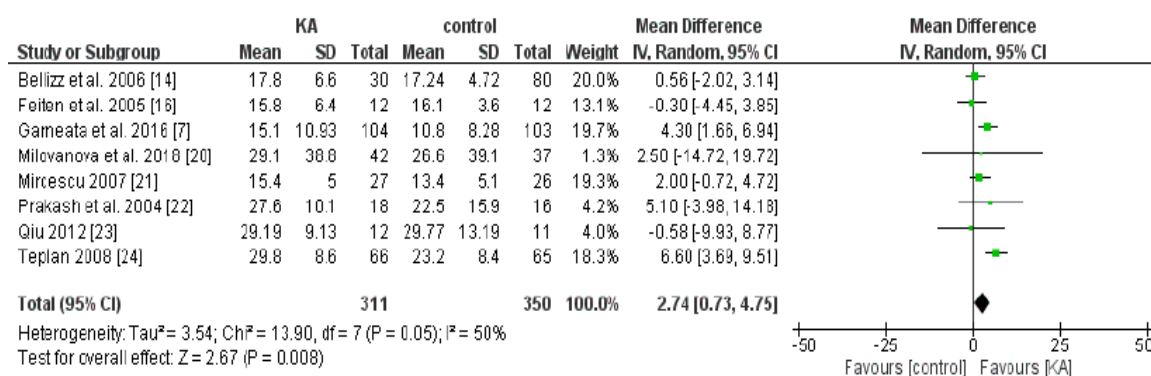


Figura B. Medida sumária para o desfecho prevenção da deterioração da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR). Adaptado de Li et al., 2019.⁵

Uma análise de subgrupo foi conduzida para investigar se o uso combinado de CA com dieta pobre em proteínas (LPD) é mais eficaz do que o uso de CA com dieta muito pobre em proteínas (VLPD) na prevenção da deterioração da função renal. Embora a diferença de média da eGFR tenha sido maior no grupo LPD (MD = 5,41, IC 95% 1,74 -9,08), uma diferença significativa entre dois subgrupos não foi encontrada ($p = 0,10$) (Figura C).

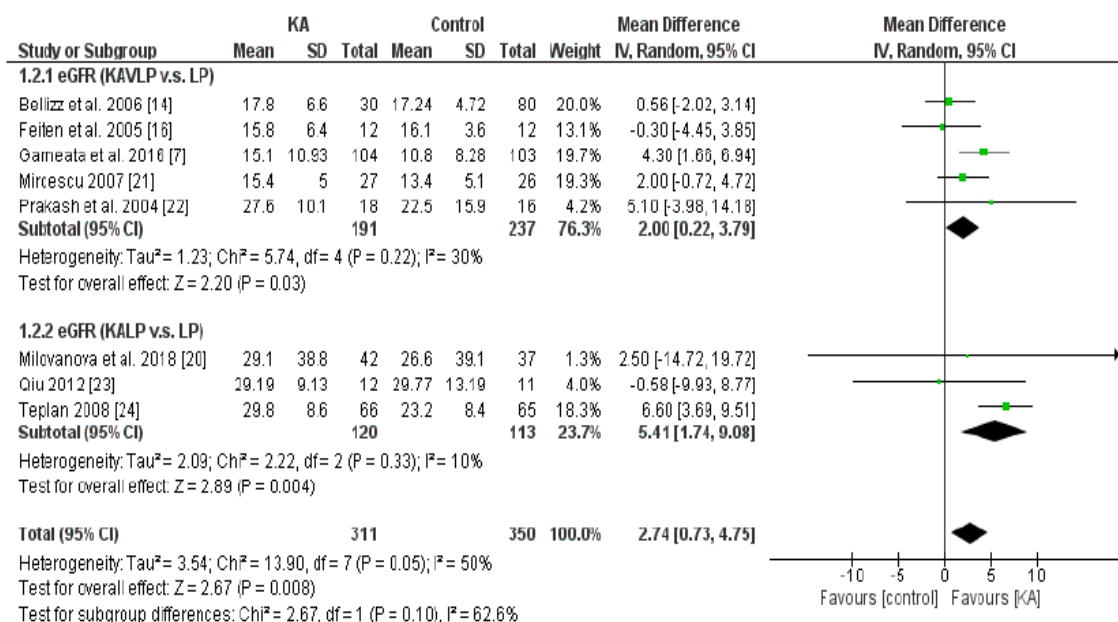


Figura C. Medida sumária do efeito do CA na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) em pacientes com DRC estratificados por tipo de dieta de restrição proteica. KAVLP: dieta muito pobre em proteínas suplementada com cetanoálogos. KALP: dieta hipoprotéica suplementada com cetanoálogos. LP: dieta pobre em proteínas. Adaptado de Li et al., 2019.⁵

Uma vez que foi evidenciado que o uso de CA é eficiente na prevenção da deterioração de eGFR em pacientes com DRC, foi avaliado se o uso precoce de CA traz benefícios aos pacientes com DRC. No total, quatro estudos (394 pacientes) foram incluídos no subgrupo de eGFR < 18 mL/min/1,73 m², e quatro estudos (267 pacientes) foram incluídos no subgrupo de eGFR > 18 mL/min/1,73 m². Foi constatado que a suplementação com CA beneficia pacientes com DRC com eGFR > 18 mL/min/1,73 m² (MD = 5,81, 95% CI 3,19 - 8,44, $p < 0,0001$), mas não beneficia pacientes com eGFR < 18 mL/min/1,73 m² (MD = 1,87, IC 95% -0,08 - 3,81, $p = 0,06$). A diferença entre os dois subgrupos também foi significativa ($p = 0,02$). Os resultados sugerem que o uso de CA associado à dieta restrita de proteínas preserva a função renal em pacientes com DRC. Embora o CA+VLPD não seja melhor que CA+LPD no controle da eGFR, o uso combinado de cetanoálogos e dieta restrita em proteínas de forma precoce pode trazer benefícios para os pacientes portadores de DRC (Figura D).

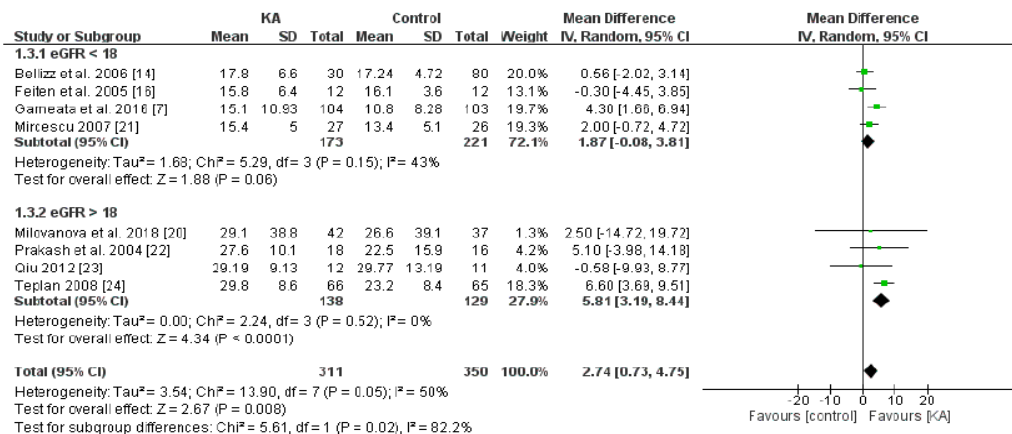


Figura D. Medida sumária do efeito do CA na prevenção da deterioração da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) em pacientes estratificados por eGFR menor ou maior que 18 mL/min/1,73 m². Adaptado de Li et al., 2019.⁵

Níveis de creatinina no sangue

O efeito do CA na creatinina sérica foi analisado em seis estudos (408 pacientes). No geral, uma diferença significativa foi observada entre os grupos CA e controle (MD = 0,21, IC 95% 0,01 - 0,41, p = 0,04). Pacientes do subgrupo da eGFR > 18 mL/min/1,73 m² se beneficiaram com o uso dos cetanoálogos (MD = 0,22, IC 95% 0,01 - 0,43, p = 0,04). No entanto, no subgrupo de eGFR < 18 mL/min/1,73 m², não foi encontrada diferença significativa entre os grupos intervenção e controle (MD = 0,18, IC 95% 0,44 - 0,80, p = 0,57) (Figura E).

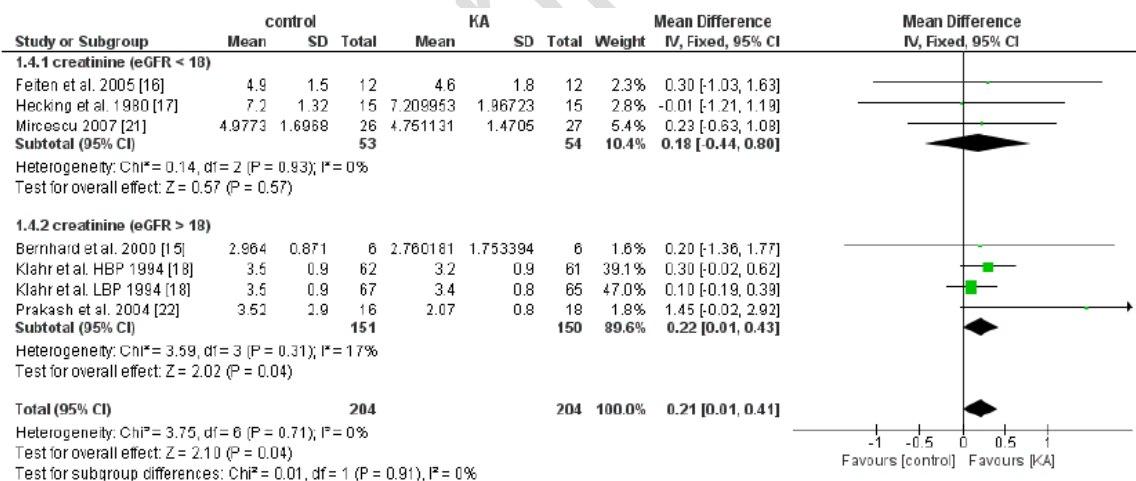


Figura E. Medida sumária do efeito do CA na creatinina em pacientes com DRC estratificados por eGFR menor ou maior que 18 mL/min/1,73 m². Adaptado de Li et al., 2019.⁵

Níveis de ureia nitrogenada (do inglês, *blood urea nitrogen – BUN*) no sangue

O efeito geral do CA nos níveis de BUN foi significativo (MD = 26,89, IC 95% 10,66 - 43,11, p = 0,001). Análise por subgrupo mostrou uma diminuição significativa no nível de BUN no subgrupo de eGFR < 18 mL/min/1,73 m² (MD = 30,40, IC 95% 8,98 - 51,83, p = 0,005) e o subgrupo de eGFR > 18 mL/min/1,73 m² (MD = 12,52, IC 95% 5,56 - 19,49, p = 0,0004) (Figura F).

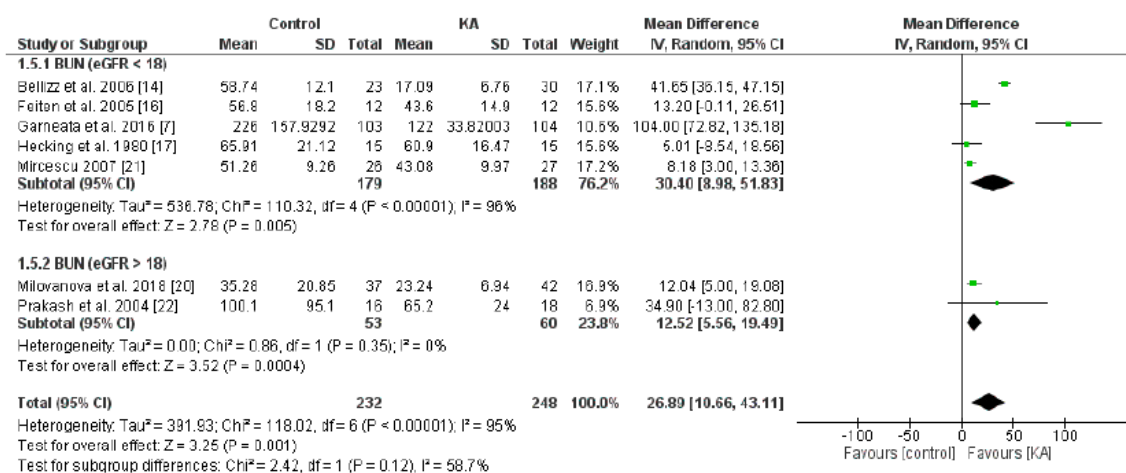


Figura F. Medida sumária do efeito do CA nos níveis de ureia nitrogenada em pacientes com DRC estratificados por eGFR menor ou maior que 18 mL/min/1,73 m². Adaptado de Li et al., 2019.⁵

Perfil de evidências:

A Tabela A apresenta os resultados das meta-análises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos: redução da taxa filtração glomerular estimada, níveis de creatinina séricos e níveis de ureia. A qualidade da certeza da evidência foi considerada muito baixa, conforme mostrado abaixo.

Tabela A. Avaliação da certeza da evidência do uso de cetanoálogos associados à dieta restrita em proteínas em pacientes com DRC.

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-------|-------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | CA + dieta | Dieta | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Deterioração da taxa de filtração glomerular (TGF) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave ^b | grave ^c | nenhum | 191 | 237 | - | MD 2 mais alto (0.22 mais alto para 3.79 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | IMPORTANTE |
| Níveis de ureia (BUN) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | muito grave ^d | não grave | grave ^e | nenhum | 248 | 232 | - | MD 26.89 mais alto (10.66 mais alto para 43.11 mais alto) | ⊕○○○ Muito baixa | CRÍTICO |
| Níveis de creatinina | | | | | | | | | | | | |
| 6 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | 204 | 204 | - | MD 0.21 mais alto (0.01 mais alto para 0.41 mais alto) | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |

Legenda: CI: *Confidence interval*; do inglês, intervalo de confiança. MD: *Mean difference*; do inglês, diferença de média. **Explicações:** a. De acordo com a ferramenta da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, a maioria dos estudos (mais de 75%) apresentou baixo risco de reporte e de atrito. No entanto, os estudos também apresentaram baixo risco e/ou risco desconhecido de seleção, detecção e performance. b. $I^2 = 30\%$ c. Ampla IC 95% em torno da estimativa do efeito (0,22, 3,79). d. $I^2 = 95\%$. e. Ampla IC 95% (10,66 – 43,11). f. Ampla IC 95% em torno da estimativa do efeito (0,01 - 0,41).

QUESTÃO 5: Qual é a efetividade do uso dos iSGLT-2 para atenuar a progressão da DRC?

Recomendação: Sugerimos que os pacientes com DRC estágios 2 a 4 utilizem iSGLT-2 para atenuar a progressão da DRC (certeza da evidência de moderada a alta).

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Portadores de DRC estágios 2 a 4 (critérios diagnósticos de DRC)

Intervenção: iSGLT-2 + (IECA ou BRA)

Comparador: Drogas que bloqueiam o sistema renina angiotensina aldosterona (IECA ou BRA)

Desfechos: Redução da filtração glomerular; eventos cardiovasculares; mortalidade por todas as causas e cardiovascular; taxa de filtração glomerular estimada; segurança

Métodos e resultados da busca

Para essa questão, foram adotadas as recomendações do *Dapagliflozin for treating chronic kidney disease Technology appraisal guidance*, publicado em 2022 pelo NICE (www.nice.org.uk/guidance/ta775) e do Relatório de Recomendação nº 773/2022, para avaliação da incorporação da dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão pela Conitec.¹¹

Para a condução da revisão sistemática, foi realizada busca sistematizada da literatura nas bases de dados MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde); ClincalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*) e *World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Portal* até a data 05/04/2022. As estratégias de busca para cada base estão descritas no Quadro C.

Quadro C. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de revisões sistemáticas e/ou estudos clínicos.

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|---|---|----------------------------------|
| Pubmed (<i>United States National Library of Medicine</i>) (para ECR) | ("Kidney Diseases"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR "Chronic Renal Insufficiencies"[All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiency"[All Fields] OR "kidney insufficiency chronic"[All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases"[All Fields] OR "Chronic Kidney Disease"[All Fields] OR "disease chronic kidney"[All Fields] OR "diseases chronic kidney"[All | 301 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| | Fields] OR "kidney disease chronic"[All Fields] OR "kidney diseases chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Diseases"[All Fields] OR "Chronic Renal Disease"[All Fields] OR "disease chronic renal"[All Fields] OR "diseases chronic renal"[All Fields] OR "renal disease chronic"[All Fields] OR "renal diseases chronic"[All Fields] OR "kidney disease*"[All Fields] OR "renal disease*"[All Fields] OR "kidney failure"[All Fields] OR "renal failure"[All Fields] OR "CKF"[All Fields] OR "CKD"[All Fields] OR "CRF"[All Fields] OR "CRD"[All Fields] OR "renal impairment*"[All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "disease end stage kidney"[All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "kidney disease end stage"[All Fields] OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "disease end stage renal"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "renal disease end stage"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "End-Stage Renal Failure"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "renal failure chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Failure"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "esrd"[All Fields] OR "ESKD"[All Fields] OR "ESRF"[All Fields] OR "ESKF"[All Fields] AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin propanediol"[All Fields] OR "dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "farxiga"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "forxiga"[All Fields]) OR "bms 512148"[All Fields] OR "BMS512148"[All Fields] OR "bms 512148"[All Fields] OR "461432-26-8"[All Fields] OR "1u1l0qj8uc"[EC/RN Number] OR "s1548"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) | |
| Pubmed (United States National | ("Kidney Diseases"[MeSH Terms] OR "renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR "Chronic Renal Insufficiencies"[All Fields] OR "Chronic Renal Insufficiency"[All Fields] OR "kidney | 147 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|-----------------------------------|---|----------------------------------|
| Library of Medicine) (para RS) | insufficiency chronic"[All Fields] OR "Chronic Kidney Insufficiency"[All Fields] OR "Chronic Kidney Diseases"[All Fields] OR "Chronic Kidney Disease"[All Fields] OR "disease chronic kidney"[All Fields] OR "diseases chronic kidney"[All Fields] OR "kidney disease chronic"[All Fields] OR "kidney diseases chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Diseases"[All Fields] OR "Chronic Renal Disease"[All Fields] OR "disease chronic renal"[All Fields] OR "diseases chronic renal"[All Fields] OR "renal disease chronic"[All Fields] OR "renal diseases chronic"[All Fields] OR "kidney disease*"[All Fields] OR "renal disease*"[All Fields] OR "kidney failure"[All Fields] OR "renal failure"[All Fields] OR "CKF"[All Fields] OR "CKD"[All Fields] OR "CRF"[All Fields] OR "CRD"[All Fields] OR "renal impairment*"[All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "disease end stage kidney"[All Fields] OR "end stage kidney disease"[All Fields] OR "kidney disease end stage"[All Fields] OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "disease end stage renal"[All Fields] OR "end stage renal disease"[All Fields] OR "renal disease end stage"[All Fields] OR "renal disease end stage"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "End-Stage Renal Failure"[All Fields] OR "renal failure end stage"[All Fields] OR "renal failure chronic"[All Fields] OR "Chronic Renal Failure"[All Fields] OR ("kidney failure, chronic"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "failure"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "Chronic Kidney Failure"[All Fields] OR "esrd"[All Fields] OR "ESKD"[All Fields] OR "ESRF"[All Fields] OR "ESKF"[All Fields] AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin propanediol"[All Fields] OR "dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "farxiga"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "forxiga"[All Fields]) OR "bms 512148"[All Fields] OR "BMS512148"[All Fields] OR "bms 512148"[All Fields] OR "461432-26-8"[All Fields] OR "1ull0qj8uc"[EC/RN Number] OR "s1548"[All Fields]) AND (("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR "literature review"[All Fields] OR "review literature"[All Fields] OR "meta analy*"[Text Word] OR "metaanal*"[Text Word] OR ("systematic*"[All Fields] AND ("review*"[All Fields] OR "overview*"[All Fields])) OR "metaanalysis"[Publication Type] OR "review"[Publication Type] OR "review"[Title]) NOT ("case | |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|--------------------------------|--|----------------------------------|
| | report"[All Fields] OR "letter"[Publication Type] OR "historical article"[Publication Type])) | |
| EMBASE® (Elsevier®) (para ECR) | ('chronic kidney failure'/exp OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'renal impairment'/exp OR 'end stage renal disease'/exp OR 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' OR 'endstage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'end-stage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin OR farxiga OR forxiga OR 'bms 512148' OR 'bms512148' OR 'bms-512148' OR '461432 26 8' OR 1ull0qj8uc OR s1548) AND ('crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti) AND ('article'/it OR 'article in press'/it) | 308 |
| EMBASE® (Elsevier®) (para RS) | ('chronic kidney failure'/exp OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'renal impairment'/exp OR 'end stage renal disease'/exp OR 'chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' OR 'endstage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'end-stage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin OR farxiga OR forxiga OR 'bms 512148' OR 'bms512148' OR 'bms-512148' OR '461432 26 8' OR 1ull0qj8uc OR s1548) AND ('meta analysis'/exp OR (meta AND (analy* OR metaanalys*)) OR (systematic AND (review* OR overview*)) OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)) NOT (comment OR letter OR editorial) NOT animal NOT (animal AND human) | 76 |
| Biblioteca Cochrane | ('chronic renal insufficienc*' OR 'chronic kidney insufficienc*' OR (('chronic kidney diseas*' OR 'chronic renal diseas*' OR 'kidney diseas*' OR 'renal diseas*' OR 'kidney failure' OR 'renal failure') AND ckf) OR ckd OR crf OR crd OR 'renal impairment*' | 0 |

| Bases de dados | Estratégia de busca | Número de resultados encontrados |
|--|--|----------------------------------|
| | OR 'end-stage kidney disease' OR 'end-stage renal disease' OR 'endstage renal failure' OR 'chronic renal failure' OR esrd OR eskd) AND dapagliflozin | |
| ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine) | dapagliflozin Chronic Kidney Diseases | 17 |
| LILACS | ("Insuficiência Renal Crônica" or "Doença Crônica Renal" or "Doença do Rim Crônica" or "Doença Renal Crônica" or "Doenças Crônicas do Rim" or "Doenças Crônicas do Rim" or "Doenças Crônicas Renais" or "Doenças do Rim Crônicas" or "Doenças Renais Crônicas" or "Insuficiência Crônica do Rim" or "Insuficiência Crônica Renal" or "Insuficiência do Rim Crônica" or "Insuficiências Crônicas do Rim" or "Insuficiências Crônicas Renais" or "Insuficiências do Rim Crônicas" or "Insuficiências Renais Crônicas" or "Nefropatia Crônica" or "Nefropatias Crônicas" or "Renal Insufficiency, Chronic" or "Insuficiencia Renal Crônica" or "Insuffisance rénale chronique") AND (dapagliflozina or dapagliflozin) | 71 |
| WHO registry | dapagliflozin | 47 |

O processo de seleção dos estudos recuperados foi desenvolvido de acordo com as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; primeira seleção dos estudos remanescentes, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, por leitura de título e resumo, e segunda seleção por leitura completa.

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

(a) Tipos de participantes

Pacientes adultos com doença renal crônica (DRC) em uso de terapia padrão

(b) Tipo de intervenção

Dapagliflozina + terapia padrão

(c) Tipos de estudos

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

(d) Desfechos

Avaliação clínica: eficácia**, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde
Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo utilidade incremental

(e) Idioma

Foram selecionados somente estudos publicados em inglês, espanhol e português.

Foram recuperados 967 documentos dos quais 374 eram duplicatas. Foram selecionados para triagem pela leitura do título e resumo 593 documentos, dos quais 563 foram eliminados, restando 30 para etapa final de leitura completa. Após leitura completa eliminaram-se 24 estudos. Dessa forma incluíram-se 06 estudos para análise (Figura G).

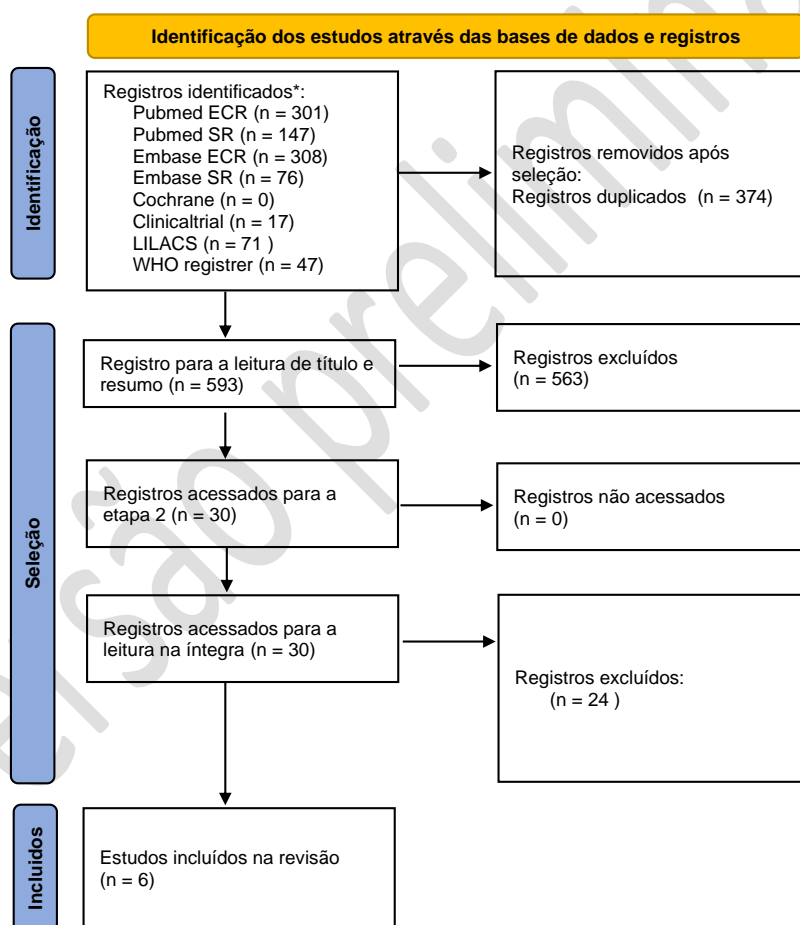


Figura G. Fluxograma de identificação de estudos.

No total seis ECR de fase 3 foram incluídos na síntese de evidências. Esses estudos estão descritos em detalhes no **Material Suplementar 2**. A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada pela utilização das ferramentas *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0)¹⁰. Para os desfechos analisados, considerou-se que o risco de viés foi considerado baixo para todos os estudos incluídos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Resumo das evidências:

Recomendações do NICE

A dapagliflozina é recomendada como opção para o tratamento de doenças renais crônicas (DRC) em adultos, somente se:

- O medicamento for um complemento aos cuidados padrão otimizados, incluindo a dose aprovada mais tolerada de IECA ou BRA, a menos que estes estejam contraindicados; e
- Pacientes tenham taxa de filtração glomerular estimada (TGF) de 25 a 75 mL/min/1,73 m² no início do tratamento e diabetes melito tipo 2 ou RAC igual ou superior a 22,6 mg/mmol.

Recomendações da Conitec

Redução da taxa de filtração glomerular (TFG)

Na meta-análise do primeiro desfecho (decrésimo da TFG; necessidade de TRS, diagnóstico de doença renal em estágio final (DREF) ou morte por causas renais) foram utilizados dados provenientes de três estudos (todos análises por intenção de tratar). A utilização de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, associada a IECA ou BRA, em comparação ao placebo associado a IECA ou BRA diminui a taxa de eventos em 44%, em média, com significância estatística (HR 0,56; IC95% 0,48 a 0,64; p<0,00001; I²= 0%) (Figura H).

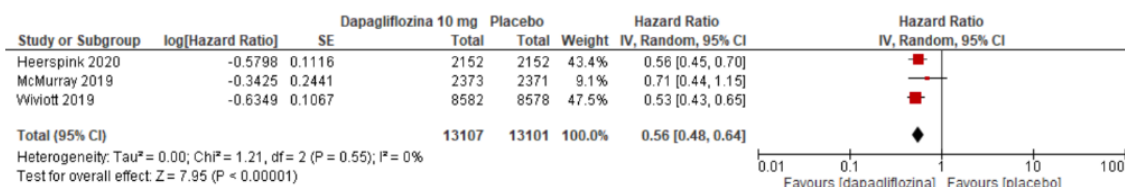


Figura H. Medida sumária para o desfecho composto decréscimo de TFG.

Eventos cardiovasculares (hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares)

Para este desfecho composto, foi avaliado principalmente o estudo do grupo de Heerspink, no qual foram incluídos somente indivíduos com doença renal crônica na linha de base. O estudo do grupo de Wiviott foi avaliado de forma subsidiária para coletar informações sobre desfechos cardiovasculares em subgrupos com doença renal crônica. O estudo avaliou o tempo até o primeiro de dois eventos, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. Após o período de seguimento com mediana de 2,4 anos, o uso de dapagliflozina associada a IECA ou BRA diminuiu a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares em média por 29%, com diferença estatística significativa (HR 0,71; IC95% 0,55 a 0,92; p=0,009), comparado ao uso de IECA ou BRA isolado. No estudo de Wiviott, duas análises de subgrupos mostraram o efeito de dapagliflozina associada a IECA ou BRA comparada a IECA ou BRA isolado em desfecho cardiovascular composto por hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. Na primeira análise, em pacientes com eTFG entre 60 e 90 mL/min/1,73 m², a estratégia de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

associação de dapagliflozina resultou em taxas de eventos menores que o uso isolado de IECA ou BRA (HR 0,79; IC95% 0,66 a 0,95). A segunda análise de subgrupo restringiu-se aos participantes com eTFG abaixo de 60mL/min/1,73 m² e não identificou diferença entre as duas estratégias (HR 0,78; IC95% 0,55 a 1,09).

Mortalidade por todas as causas

Para este desfecho foi possível realizar uma meta-análise com os três estudos (Heerspink, McMurray e Wiviott). A associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ao tratamento com IECA ou BRA diminuiu a taxa de mortalidade por todas as causas em relação ao uso isolado de IECA ou BRA. A magnitude dessa diminuição é, em média, 16%, com significância estatística (HR 0,84; IC95% 0,72 a 0,97; p=0,02; I²=54%)(Figura I).

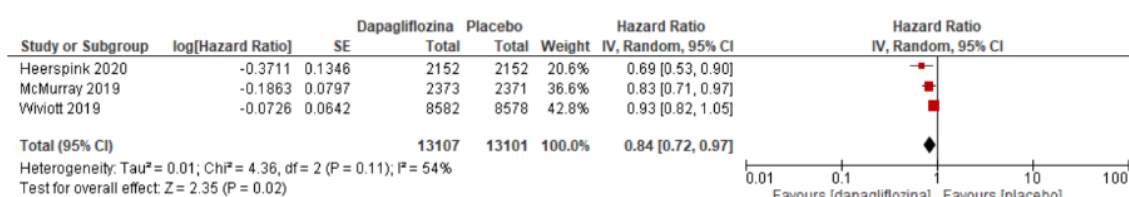


Figura I. Medida sumária para o desfecho mortalidade por todas as causas.

Taxa de filtração glomerular estimada

Para este desfecho foi possível realizar uma meta-análise com os três estudos (Heerspink, McMurray e Wiviott). O uso de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia combinado ao tratamento com IECA ou BRA, quando comparado ao tratamento com IECA ou BRA isolado, em até 24 semanas, está associado a um declínio médio de 3,01 na taxa de filtração glomerular estimada, com significância estatística (Figura J).

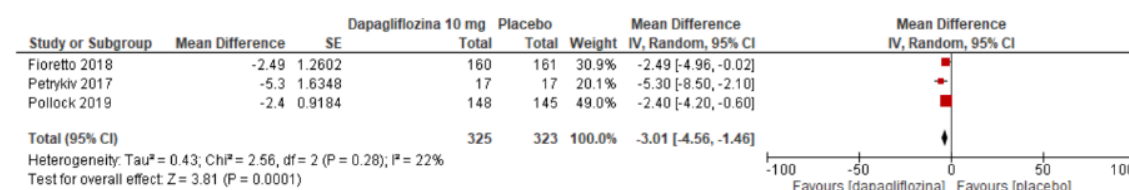


Figura J. Medida sumária para o desfecho taxa de filtração glomerular estimada em 24 semanas.

Relação albumina-creatinina (RAC) após 24 semanas de tratamento

A relação albumina-creatinina é um marcador de dano renal. É utilizado para identificar doença renal crônica e acompanhar sua progressão. Para este desfecho foram incluídos dois estudos (Pollock *et al.*, 2019; Petrykiv *et al.*, 2017). O estudo do grupo de Fioretto *et al.*, 2018 foi excluído da análise porque a população avaliada nesse estudo não apresentava albuminúria na linha de base, enquanto nos outros dois foram incluídos participantes com albuminúria >90%). A avaliação do efeito sumário calculado pela meta-análise dos dois estudos sugere que

tratamento com dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia associada a IECA ou BRA por 24 semanas diminui a RAC por uma magnitude média de 26,10% em relação à tratamento com IECA ou BRA isolado pelo mesmo período (Dif. Méd. -26,10 (IC 95% -34,53 a - 17,68); $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$) (Figura K).

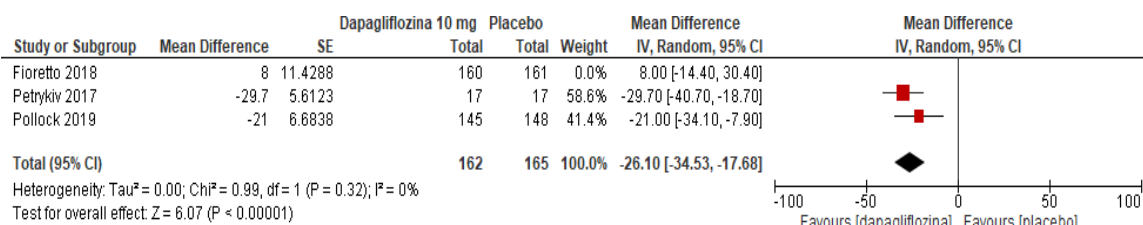


Figura K. Medida sumária para o desfecho relação albumina-creatinina em 24 semanas.

Segurança

Os eventos adversos foram relatados em três categorias: quaisquer eventos adversos sérios; eventos adversos relacionados à interrupção dos tratamentos e eventos adversos de interesse.

Para a categoria qualquer evento adverso sério, a meta-análise dos três estudos mostrou que a estratégia de associação com dapagliflozina resultou em menor risco de qualquer evento adverso sério, embora com um efeito relativo de baixa magnitude (diminuição média de 9%) e o limite superior do intervalo de confiança muito próximo da não significância estatística (RR 0,91; IC 95% 0,87 a 0,96; $p = 0,0002$; $I^2 = 41\%$) (Figura L).

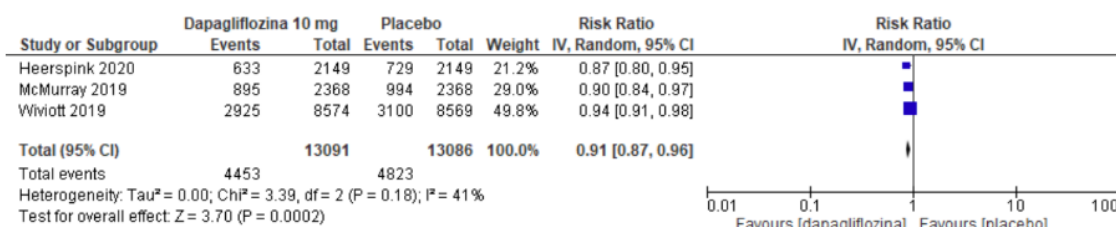


Figura L. Efeito relativo sumário para o desfecho quaisquer eventos adversos sérios.

Para o desfecho eventos adversos relacionados à interrupção dos tratamentos, foram incluídos os três estudos. A meta-análise demonstrou que a associação de dapagliflozina a IECA ou BRA não é diferente do uso isolado de IECA ou BRA (RR 1,06; IC 95% 0,92 a 1,24; $p = 0,42$; $I^2 = 45\%$) (Figura M).

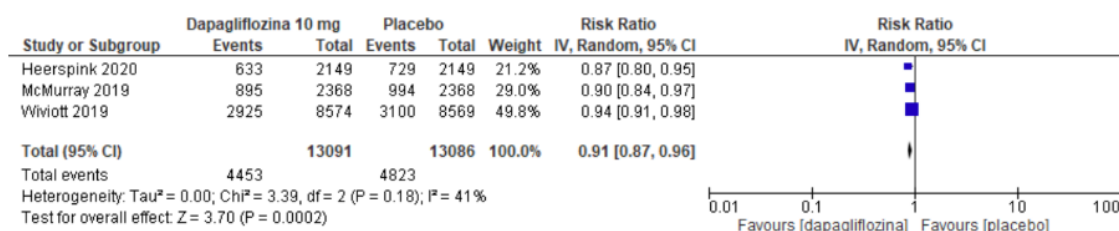


Figura M. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos.

Os eventos adversos de interesse considerados foram os seguintes: amputação; cetoacidose diabética; fratura; eventos adversos relacionados aos rins; hipoglicemia severa e depleção de volume. Para cada um desses eventos, foi possível realizar meta-análises para sumarizar os resultados provenientes dos três estudos já apresentados.

Para os desfechos amputação (RR 1,04; IC 95% 0,84 a 1,29; p=0,70; I²=0% - qualidade baixa) (**Figura N**); fratura (RR 1,06; IC 95% 0,94 a 1,18; p=0,34; I²=0% - qualidade baixa) (**Figura O**) e depleção de volume (RR 1,13; IC 95% 0,96 a 1,36; p=0,12; I²=47% - qualidade baixa) (**Figura P**), não houve diferença de risco relativo entre as estratégias. Já para o desfecho cetoacidose diabética, a associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a IECA ou BRA aumentou a probabilidade de cetoacidose diabética em média por duas vezes em relação a IECA ou BRA isolados (Peto OR 2,07; IC 95% 1,15 a 3,74; p=0,02; I²=60% - qualidade baixa) (**Figura Q**). Para os desfechos eventos adversos relacionados aos rins (RR 0,73; IC 95% 0,59 a 0,92; p=0,007; I²=68% - qualidade baixa) (**Figura R**) e hipoglicemia severa (RR 0,66; IC 95% 0,50 a 0,88; p=0,005; I²=0% - qualidade moderada) (**Figura S**), a associação de dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia a IECA ou BRA diminuiu o risco dos eventos comparado ao IECA ou BRA isolado.

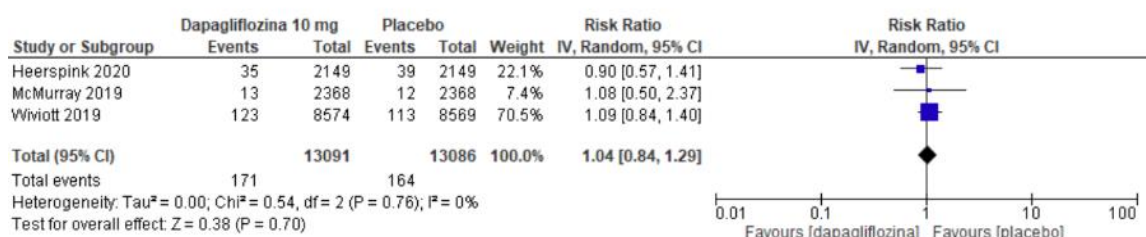


Figura N. Efeito relativo sumário para o desfecho amputação.

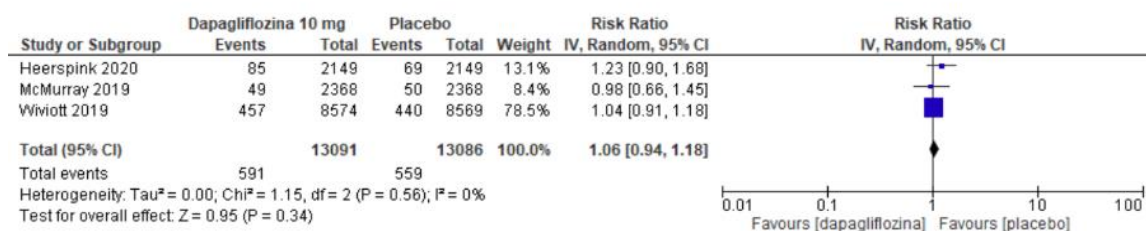


Figura O. Efeito relativo sumário para o desfecho fratura.

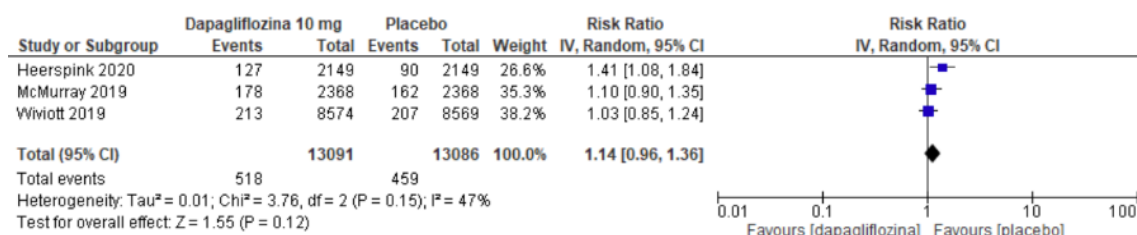


Figura P. Efeito relativo sumário para o desfecho depleção de volume.

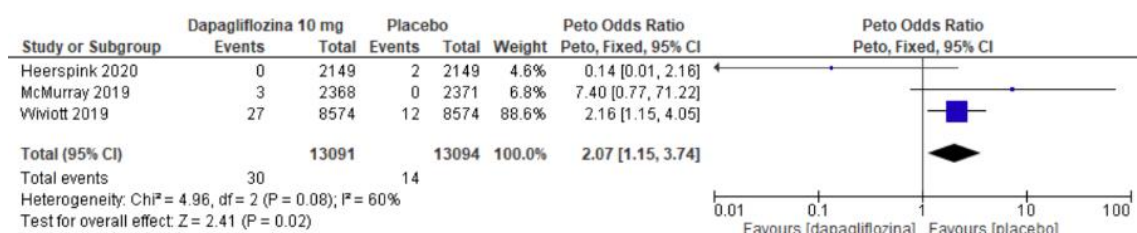


Figura Q. Efeito relativo sumário para o desfecho cetoacidose diabética.

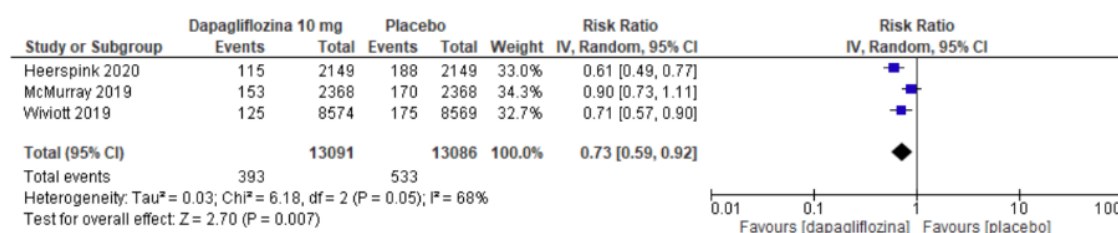


Figura R. Efeito relativo sumário para o desfecho eventos adversos relacionados aos rins.

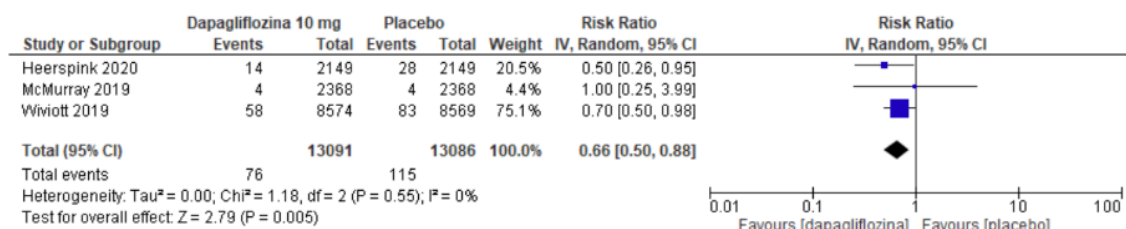


Figura S. Efeito relativo sumário para o desfecho hipoglicemia severa.

Perfil de evidências:

A **Tabela B** apresenta os resultados das metanálises e da avaliação da certeza da evidência (GRADE) para os desfechos analisados. A qualidade da certeza da evidência foi considerada baixa, conforme mostrado abaixo. Os estudos de Wiviott; Heerspink e McMurray foram associados a um baixo de risco de viés para os principais desfechos clínicos declínio da função renal; mortalidade por todas as causas; eventos cardiovasculares em indivíduos com doença renal e segurança. Para o desfecho decréscimo na taxa de filtração glomerular; diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais a certeza geral sobre a evidência é alta, com uma penalização por evidência indireta já que dois dos três estudos incluídos na metanálise não incluíam exclusivamente participantes com doença renal crônica. Entretanto os resultados dos estudos sugerem que o uso de dapagliflozina é mais benéfico em indivíduos com doença renal crônica, que é o principal fator de confusão nos estudos de Wiviott e McMurray, nos quais há uma população mista entre indivíduos diagnosticados ou não com doença renal crônica. Dessa foram a melhoria da função renal, principal fator de confusão, provavelmente diminuiria o efeito perceptível do medicamento, como se vê, por exemplo, no estudo de McMurray. Para o desfecho mortalidade por todas as causas considerou-se que a certeza sobre a evidência é moderada com uma penalização por evidência indireta, pelos motivos já apresentados. Para o desfecho decréscimo TGF, DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares julgou-se que a certeza sobre a evidência é baixa com penalizações por evidência indireta e inconsistência uma vez que o efeito sumário foi associado a uma heterogeneidade estatística considerável.

Em relação aos desfechos de segurança, dois deles (quaisquer eventos adversos sérios e hipoglicemia severa) foram associados a certeza moderada com penalização por evidência indireta. Julgou-se que os outros estariam associados a baixa certeza sobre a evidência com penalizações por evidência indireta, imprecisão ou inconsistência.

Tabela B. Avaliação da certeza da evidência do uso da dapagliflozina em proteínas em pacientes com DRC.

| Avaliação da certeza | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|--|---------------|--------------------|----------------------|--------------------|--|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|--|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral sobre a evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com placebo | Com dapagliflozina | | Risco com placebo | Diferença de risco com dapagliflozina |
| Decréscimo sustentado de 40 a 50% na taxa de filtração glomerular; diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais (avaliado com: Hazard Ratio) | | | | | | | | | | | |
| 26.208 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^a | não grave | Todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado | ⊕⊕⊕⊕ Alta | 13.101 participantes | 13.107 participantes | HR 0.56 (0.48 para 0.64) | Baixo | |
| | | | | | | | | | | 0 por 1.000 | - por 1.000 (de -- para --) |
| Decréscimo TGF, DREF ou morte por causas renais ou cardiovasculares | | | | | | | | | | | |
| 21464 (2 ECRs) | não grave | grave ^b | grave ^c | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 10.730 participantes | 10.734 participantes | HR 0.69 (0.55 para 0.85) | Baixo | |
| | | | | | | | | | | 0 por 1.000 | -- por 1.000 (de -- para --) |
| Mortalidade por todas as causas | | | | | | | | | | | |
| 26208 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^{a,d} | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | 13.101 participantes | 13.107 participantes | HR 0.84 (0.72 para 0.97) | Baixo | |
| | | | | | | | | | | 0 por 1.000 | -- por 1.000 (de -- para --) |
| Eventos adversos relacionados à descontinuação dos tratamentos | | | | | | | | | | | |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^f | grave ^g | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 831/13086 (6.4%) | 922/13091 (7.0%) | RR 1.06 (0.92 para 1.24) | 64 por 1.000 | 4 mais por 1.000 (de 5 menos para 15 mais) |
| Amputação | | | | | | | | | | | |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^h | grave ⁱ | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 164/13086 (1.3%) | 171/13091 (1.3%) | RR 1.04 (0.84 para 1.29) | 13 por 1.000 | 1 mais por 1.000 (de 2 menos para 4 mais) |
| Cetoacidose diabética | | | | | | | | | | | |
| 26185 (3 ECRs) | não grave | grave ^j | grave ^k | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 14/13094 (0.1%) | 30/13091 (0.2%) | OR 2.07 (1.15 para 3.74) | 1 por 1.000 | 1 mais por 1.000 (de 0 menos para 3 mais) |
| Fratura | | | | | | | | | | | |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Avaliação da certeza | | | | | | | Sumário de Resultados | | | | |
|---|---------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|---|
| Participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Certeza geral sobre a evidência | Taxas de eventos do estudo (%) | | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais | |
| | | | | | | | Com placebo | Com dapagliflozina | | Risco com placebo | Diferença de risco com dapagliflozina |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^k | grave ^g | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 164/13086 (1.3%) | 171/13091 (1.3%) | RR 1.04 (0.84 para 1.29) | 13 por 1.000 | 1 mais por 1.000 (de 2 menos para 4 mais) |
| Eventos adversos relacionados aos rins | | | | | | | | | | | |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | gravel | grave ^k | não grave | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 533/13086 (4.1%) | 393/13091 (3.0%) | RR 0.73 (0.59 para 0.92) | 41 por 1.000 | 11 menos por 1.000 (de 17 menos para 3 menos) |
| Hipoglicemia severa | | | | | | | | | | | |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^k | não grave | nenhum | ⊕⊕⊕○ Moderada | 115/13086 (0.9%) | 76/13091 (0.6%) | RR 0.66 (0.50 para 0.88) | 9 por 1.000 | 3 menos por 1.000 (de 4 menos para 1 menos) |
| Depleção de volume | | | | | | | | | | | |
| 26177 (3 ECRs) | não grave | não grave | grave ^k | grave ⁱ | nenhum | ⊕⊕○○ Baixa | 459/13086 (3.5%) | 518/13091 (4.0%) | RR 1.14 (0.96 para 1.36) | 35 por 1.000 | 5 mais por 1.000 (de 1 menos para 13 mais) |

Legenda: CI: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; OR: Razão de chances; RR: Risco relativo.

Explicações:

- a. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- b. A heterogeneidade estatística associada à medida sumária de efeito foi substancial ($I^2=74\%$).
- c. Em um dos estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- d. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- e. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- f. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- g. O intervalo de confiança abrange efeitos em sentidos opostos
- h. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- i. O intervalo de confiança abrange efeitos em sentidos opostos
- j. Medida de heterogeneidade estatística $I^2= 60\%$
- k. Em dois dos três estudos a maioria dos participantes não era diagnosticada com doença renal crônica
- l. Heterogeneidade estatística $I^2= 68\%$

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

4. Referências

1. Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Glasziou, P., DeBeer, H., Jaeschke, R., Rind, D., Meerpohl, J., Dahm, P., & Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*, 64(4), 383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
2. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203] Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November 2021.
3. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-42
5. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients.*2019;26;11(5):957.
6. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 2010, 25, 603–605.
7. Higgins, J.P.; Altman, D.G.; Gøtzsche, P.C.; Jüni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D.; Savovic, J.; Schulz, K.F.; Weeks, L.; Sterne, J.A. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343, d5928.
8. Egger, M.; Davey Smith, G.; Schneider, M.; Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br. Med. J.* 1997, 315, 629–634.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;21;358:j4008.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1–8.
11. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_773_dapagliflozina_doenca_renal_cronica_final.pdf

MATERIAL SUPLEMENTAR 1.

Detalhes e comentários da avaliação da qualidade da diretriz clínica *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*

| Domínio 1. Escopo e Finalidade | Avaliação |
|---|--|
| 1. Os objetivos gerais da diretriz encontram-se especificamente descrito(s). | Esta diretriz de prática clínica destina-se a auxiliar o profissional cuidador de pacientes com DRC, prevenir mortes, problemas cardiovasculares, eventos da doença e progressão para a insuficiência renal, otimizando a qualidade de vida dos pacientes |
| 2. As questões de saúde cobertas pela diretriz encontram-se especificamente descritas. | Sim. Exemplo: Algoritmo para teste de proteinúria/albuminúria no Capítulo 1. |
| 3. A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina encontra-se especificamente descrita. | Sim. Provedores: Médicos Nefrologistas (adultos e pediátricos), Provedores de diálise (incluindo enfermeiras), internistas e pediatras. Pacientes: Indivíduos adultos e pediátricos em risco ou com DRC. Formuladores de políticas: aqueles em áreas relacionadas à saúde. |
| Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas | Avaliação |
| 4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes. | Sim. Consta na página 120 da diretriz clínica. |
| 5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.). | Não. |
| 6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos. | Sim. Provedores: Médicos Nefrologistas (adultos e pediátricos), Provedores de diálise (incluindo enfermeiras), internistas e pediatras. Pacientes: Indivíduos adultos e pediátricos em risco ou com DRC. Formuladores de políticas: aqueles em áreas relacionadas à saúde |
| Domínio 3. Rigor do desenvolvimento | Avaliação |
| 7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências | Sim. Detalhes na página 121 da diretriz e na Tabela 38 da página 123. |
| 8. Os critérios de seleção de evidência estão claramente descritos. | Sim. Detalhes na página 121 da diretriz. |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| | |
|--|---|
| 9. Os pontos fortes e limitações do conjunto de evidências estão claramente descritos. | Sim. |
| 10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos | Sim. Detalhes na página 121 da diretriz. |
| 11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações | Sim. |
| 12. Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte | Existe uma ligação explícita entre as recomendações e a respectiva evidência de suporte |
| 13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação | Não. |
| 14. O procedimento para atualização da diretriz está disponível | Consta que não há data definida para a atualização da diretriz. A necessidade de atualização da diretriz dependerá da publicação de novas evidências que mudariam a qualidade da evidência ou a estimativas de benefícios e danos. Resultados de estudos em andamento e outras publicações serão revisados periodicamente para avaliar seu impacto nas recomendações da atual diretriz. |
| Domínio 4. Clareza da apresentação | Avaliação |
| 15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade. | Nenhuma alteração. |
| 16. As diferentes opções de abordagem da condição ou problema de saúde estão claramente apresentadas | Sim. |
| 17. As recomendações-chave são facilmente identificadas. | Sim. Presença de caixa em destaque, informações em negrito, além de fluxogramas e algoritmos. |
| Domínio 5. Aplicabilidade | Avaliação |
| 18. A diretriz descreve as facilidades e barreiras para sua aplicação. | Não. Falta de materiais adicionais, os quais podem incluir, por exemplo, um sumário ou um guia de referência rápida, ferramentas educacionais, folhetos para os pacientes, ou um suporte informático. |
| 19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática | Não. |

| | |
|---|--------------------------------------|
| 20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da utilização das recomendações. | Não. |
| 21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria. | Sim |
| Domínio 6. Independência Editorial | Avaliação |
| 22. O parecer do órgão financiador não exerce influência sobre o conteúdo da diretriz. | Não. Detalhes nas páginas 125 e 126. |
| 23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz. | Sim |

AVALIAÇÃO AGREE II do KDIGO 2012

Domínio 1. Escopo e finalidade

| | item 1 | item 2 | item 3 | TOTAL | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------------|------------|
| Avaliador 1 | 7 | 7 | 7 | 21 | Pont Max: | 63 |
| Avaliador 2 | 7 | 7 | 7 | 21 | Pont Min: | 9 |
| Avaliador 3 | | | | 0 | % do Dom 1: | 61% |
| TOTAL | 14 | 14 | 14 | 42 | | |

Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas

| | item 4 | item 5 | item 6 | TOTAL | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------------|------------|
| Avaliador 1 | 7 | 1 | 7 | 15 | Pont Max: | 63 |
| Avaliador 2 | 7 | 1 | 7 | 15 | Pont Min: | 9 |
| Avaliador 3 | | | | 0 | % do Dom 2: | 39% |
| TOTAL | 14 | 2 | 14 | 30 | | |

Domínio 3. Rigor do desenvolvimento

| | item 7 | item 8 | item 9 | item 10 | item 11 | item 12 | item 13 | item 14 | TOTAL | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------|--------------------|------------|
| Avaliador 1 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 1 | 7 | 50 | Pont Max: | 168 |
| Avaliador 2 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 1 | 7 | 50 | Pont Min: | 24 |
| Avaliador 3 | | | | | | | | | 0 | % do Dom 3: | 53% |
| TOTAL | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 2 | 14 | 100 | | |

Domínio 4. Clareza da apresentação

| | item 15 | item 16 | item 17 | TOTAL | | |
|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|--------------------|------------|
| Avaliador 1 | 7 | 7 | 7 | 21 | Pont Max: | 84 |
| Avaliador 2 | 7 | 7 | 7 | 21 | Pont Min: | 12 |
| Avaliador 3 | | | | 0 | % do Dom 4: | 42% |
| TOTAL | 14 | 14 | 14 | 42 | | |

| Domínio 5. Aplicabilidade | | | | | | | |
|---------------------------|---------|---------|---------|---------|-------|------------------------|-----------|
| | item 18 | item 19 | item 20 | item 21 | TOTAL | | |
| Avaliador 1 | 1 | 1 | 1 | 7 | 10 | Pont Max: | 112 |
| Avaliador 2 | 1 | 1 | 1 | 7 | 10 | Pont Min: | 16 |
| Avaliador 3 | | | | | | % do Domínio 5: | 4% |
| TOTAL | 2 | 2 | 2 | 14 | 20 | | |

| Domínio 6. Independência editorial | | | | | | |
|------------------------------------|---------|--|---------|-------|------------------------|------------|
| | item 22 | | item 23 | TOTAL | | |
| Avaliador 1 | 7 | | 7 | 14 | Pont Max: | 56 |
| Avaliador 2 | 7 | | 7 | 14 | Pont Min: | 8 |
| Avaliador 3 | | | | | % do Domínio 6: | 42% |
| TOTAL | 14 | | 14 | 28 | | |

| AVALIAÇÃO GLOBAL DA DIRETRIZ CLÍNICA | |
|--|---|
| 1- Classifique a qualidade global dessa diretriz | 6 |

| 2-EU RECOMENDARIA O USO DESTA DIRETRIZ | |
|--|---|
| a. Sim | X |
| b. Sim, com modificações | |
| c. Não | |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

MATERIAL SUPLEMENTAR 2

Detalhes dos estudos incluídos na síntese de evidência no uso da dapagliflozina.

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|---|---|---|--|--|
| Pollock <i>et al.</i> , 2019. Estudo clínico de fases 2/3, multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego. Austrália, Canadá, Japão, Coreia do Sul, México, África do Sul, Espanha, Taiwan e Estados Unidos. (2019) DELIGHT. NCT02547935. | <p>Adultos, com média de idade de 64 anos, em sua maioria caucasianos ou asiáticos, de ambos os sexos com doença renal crônica moderada a severa, micro ou macroalbuminúria, e diagnosticados com diabetes tipo 2 por mais de 12 meses.</p> <p>Crítérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relação albumina-creatinina 30–3500 mg/g; 2. Taxa de filtração glomerular 25–75 mL/min por 1,73 m²; 3. HbA_{1c} de 7,0–11,0% (53–97 mmol/mol); 4. Em tratamento com hipoglicemiantes e anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 12 semanas antes da randomização. <p>Crítérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 2. Doença renal não relacionada à diabetes; | <ol style="list-style-type: none"> 1. Intervenção 1: Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por 24 semanas (n=145); 2. Intervenção 2: Dapagliflozina 10 mg em associação a saxagliptina 2,5 mg, uma vez ao dia por 24 semanas (n=155); 3. Comparador: Placebo por 24 semanas (n=148). <p>99% dos pacientes nos grupos dapagliflozina e placebo faziam uso de IECA no momento do estudo.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Primário (somente para dapagliflozina isolada): Diferença média das variações (%) na relação albumina- creatinina entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo. Comparação entre os grupos com análise de superioridade. 2. Secundário: Proporção de pacientes que atingiram uma redução de mais de 30% na relação albumina-creatinina em relação à linha de base; 3. Exploratório: Diferença média das variações (%) da excreção de albumina em 24 horas entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo. 4. Segurança: Diferença média das variações nas taxas de filtração glomerular (eGFR) | <p>Foram considerados apenas os resultados relacionados ao grupo intervenção 1.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diferença média das variações (%) na relação albumina- creatinina entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina: Diferença média em relação ao placebo: –21,0% (IC 95% –34,1 a –5,2; p=0,011). Limite de superioridade ≤0,025 foi atingido. 2. Proporção de pacientes que atingiram uma redução de mais de 30% na relação albumina-creatinina em relação à linha de base: 31,3% (45/144) no grupo placebo e 45,0% (63/140) no grupo dapagliflozina (razão de chances OR 1,9 (IC 95% 1,1– 3,0); p=0,013). |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--|--|--|---|--|
| | 3. Doença cardiovascular severa; 4. Histórico de dois ou mais eventos de hipoglicemia dentro das 12 últimas semanas antes da randomização; 5. Doença hepática; 6. Pressão sanguínea não controlada. | | entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina. 5. Os desfechos relacionados à glicemia não foram considerados de interesse para esta análise. | 3. Diferença média das variações (%) da excreção de albumina em 24 horas entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo: placebo -0,9 (IC 95% -23,0 a 27,6); dapagliflozina -20,6 (IC 95% -38,9 a 3,2); Dif. nas variações médias -19,9% (IC 95% -35,6 a -0,3); p=0,047. 4. Diferença média das variações nas taxas de filtração glomerular (eGFR) entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos placebo e dapagliflozina: -2,4 mL/min por 1,73 m ² (IC 95% -4,2 a -0,5); p=0,011. |
| Heerspink <i>et al.</i> , 2020. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 21 países. (2020) DAPA-CKD; NCT03036150. | Adultos, com média de idade de 62 anos, em sua maioria caucasianos ou asiáticos, de ambos os sexos com doença renal crônica, devida, principalmente, à nefropatia diabética. Foram incluídos participantes com e sem diagnóstico de diabetes tipo 2. Critérios de inclusão: <ol style="list-style-type: none"> Taxa de filtração glomerular 25–75 mL/min por 1,73 m²; Evidência de albuminúria no | <ol style="list-style-type: none"> Intervenção: Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de tempo de 2,4 anos (n=2.152); Comparador: Placebo por mediana de tempo de 2,4 anos (n=2.152). <p>67% faziam uso de BRA e 31% de IECA no momento do estudo.</p> | <ol style="list-style-type: none"> Primário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os seguintes: um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares; Secundário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os | <ol style="list-style-type: none"> Tempo até um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares: ocorreram eventos em 197 participantes (9,2%) que utilizaram dapagliflozina e em 312 no grupo placebo (14,5%). Hazard ratio HR 0,61; IC 95% 0,51 a 0,72; P<0,001. NNT 19 (IC 95% 15 a 27). |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--------|---|--------------------------------------|---|---|
| | <p>período de pelo menos 3 meses antes do início do estudo. Relação albumina- creatinina 200–5000 mg/g;</p> <p>3. Em tratamento com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 4 semanas antes da primeira visita.</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de rins policísticos de origem autossômica dominante ou recessiva; nefrite lúpica; vasculite por anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA); 2. Em tratamento com medicamentos citotóxicos, imunossupressores ou imunoterápicos para doença renal no período de 6 meses antes do início do estudo; 3. Histórico de transplante de órgãos; 4. Histórico de tratamento prévio com inibidores SGLT2 no período de 8 semanas antes do início do estudo; 5. Diagnóstico de diabetes tipo 1; | | <p>seguintes: declínio sustentado de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais;</p> <p>3. Secundário composto: Tempo até um evento. Os eventos poderiam ser os seguintes: hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares;</p> <p>6. Eventos adversos sérios, eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento e eventos adversos de interesse.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 2. Tempo até um declínio de pelo menos 50% na taxa de filtração glomerular estimada; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais: HR 0,56 (IC 95% 0,45 a 0,68; P<0,001); 3. Tempo até hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares: HR 0,71 (IC 95% 0,55 a 0,92; p=0,009); 4. Qualquer evento adverso sério: Grupo dapagliflozina: 633/2149 (29,5%) e grupo placebo: 729/2149 (33,9%); p=0,002. <p>Eventos adversos que resultaram na descontinuação do tratamento: Grupo dapagliflozina: 118/2149 (5,5%) e grupo placebo: 123/2149 (5,7%); p=0,79.</p> <p>Eventos adversos de interesse: amputação: dapagliflozina: 35/2149 (1,6%) e placebo 39/2149 (1,8%); p=0,73;</p> |

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--|---|--|---|---|
| | <p>6. Insuficiência cardíaca congestiva (classe IV da NYHA);</p> <p>7. Histórico de infarto do miocárdio, angina instável, Derrame ou acidente isquêmico transitório.</p> | | | <p>Cetoacidose diabética: dapagliflozina: 0/2149 e placebo: 2/2149 (<0.1); p=0,50;</p> <p>fraturas: dapagliflozina: 85/2149 (7,2%) e placebo 69/2149 (8,7%)p=0,22; evento adverso relacionado aos rins: dapagliflozina: 155/2149 (7,2%) e placebo : 188/2149 (8,7%); p=0,07; hipoglicemia dapagliflozina: 14/2149 (5,9%) e placebo: 28/2149 (1,3%);p=0,04; depleção de volume: dapagliflozina: 127/2149 (5,9%) e placebo 90/2149 (4,2%); p=0,01.</p> |
| <p>Fioretto <i>et al.</i>, 2018. Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, controlado randomizado, duplo-cego. Estados Unidos, Bulgária, República Tcheca, Itália, Polônia, Espanha e Suécia. (2018) DERIVE; NCT02413398.</p> | <p>Adultos com média de idade de 65 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos. Diagnosticados com diabetes tipo 2 e doença renal crônica em estágio 3A.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histórico de diabetes tipo 2 por mais de 12 meses; 2. Controle glicêmico inadequado (HbA1c \geq7,0% e \leq11%); | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por 24 semanas (n=160); 2. Comparador: Placebo por 24 semanas (n=161). 3. 82 a 85% em uso de IECA ou BRA. | <p>1. Desfecho exploratório: Diferença média das variações da relação albumina:creatinina (UACR) entre a linha de base e 24 semanas entre os grupos dapagliflozina e placebo.</p> | <p>1. Diferença média das variações da relação albumina:creatinina entre dapagliflozina e placebo na semana 24: Dif. Méd. 8,0% (IC 95% -14,4, 36,3]; P = 0,513).</p> <p>Resultado no subgrupo de pacientes com UACR \geq30 mg/g na linha de base na semana 24: Dif. Méd. -14,0% (IC 95% -42,3, 28,0); P = 0,454.</p> |

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--------|---|---|-----------|------------|
| | <p>3. Em tratamento estável com hipoglicemiantes;</p> <p>4. Doença renal crônica em estágio 3A.</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <p>5. Histórico de cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar não cetótico;</p> <p>6. Hipertensão severa não controlada;</p> <p>7. Histórico de infarto do miocárdio; cirurgia cardíaca ou revascularização; angina instável; insuficiência cardíaca; derrame ou acidente isquêmico transitório ou arritmia cardíaca.</p> <p>8. Doença renal que não nefropatia diabética ou nefropatia diabética com nefrosclerose;</p> <p>9. Doença hepática;</p> <p>10. Tratamento com inibidores SGLT2; GLP-1 ou insulina de ação lenta ou rápida durante a fase de recrutamento.</p> | | | |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--|--|---|--|---|
| <p>Petrykiv <i>et al.</i>, 2018. Estudo clínico controlado randomizado, duplo-cego, com cruzamento (<i>cross-over</i>). Holanda. NTR 4439.</p> | <p>Adultos com média de idade de 61 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relação albumina-creatinina 100–3500 mg/g; 2. Taxa de filtração glomerular ≥ 45 mL/min por $1,73$ m²; 3. HbA_{1c} de 55–100 mmol/mol; 4. Em tratamento com anti-hipertensivos (IECA ou BRA) por pelo menos 4 semanas antes da randomização. <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensão arterial não controlada (>180/110 mmHg); 2. Histórico de eventos cardiovasculares nos últimos 6 meses antes do início do estudo; 3. Em uso de pioglitazona, análogos do GLP-1, inibidores DDP-IV e inibidores SGLT-2. | <p>Dapagliflozina 10 mg por dia durante 6 semanas e depois <i>cross-over</i> para placebo por 6 semanas (n=17); Placebo por 6 semanas e depois <i>cross-over</i> para dapagliflozina 10 mg por dia por 6 semanas (n=17).</p> | <p>1. Primário: Variação (%) na excreção de albumina em 24 horas (24h UAE) após 6 semanas de tratamento;</p> <p>2. Secundário: Variação (%) na relação albumina-creatinina após 6 semanas;</p> <p>Secundário: Taxa de filtração glomerular após 6 semanas.</p> | <p>1. Variação (%) na excreção de albumina em 24 horas após 6 semanas: Diminuição de 36,2% em relação ao placebo (IC 95% 22,9 a 47,2; P<0,001).</p> <p>2. Variação (%) na relação albumina-creatinina: Diminuição de 29,7% em relação ao placebo (IC 95% -40,7 a -16,8; P<0,001).</p> <p>3. Taxa de filtração glomerular: Diminuição de 4,8 mL/min/1,73 m² (IC 95% -6,7 a -3,0) para dapagliflozina e aumento de 0,9 mL/min/1,73 m² (IC 95% -1,5 a 3,3) para placebo; p<0,001.</p> |

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|---|---|--|---|---|
| <p>Wiviott <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 33 países. (2019) DECLARE–TIMI 58; NCT01730534.</p> | <p>Adultos com média de idade de 64 anos, de ambos os sexos, em sua maioria caucasianos, diagnosticados com diabetes tipo 2 e <i>clearance</i> de creatinina ≥ 60 mL/min. Pacientes com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica ou com a doença já estabelecida. A taxa de filtração glomerular de 45% dos participantes estava entre 60 e 90 mL/min/1,73 m².</p> <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 2. Histórico de câncer de bexiga; 3. Histórico de tratamento com radiação na região do abdômen ou pélvis; 4. Cistite crônica ou infecção recorrente do trato urinário. | <p>Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de 4,2 anos (n=8.582); Comparador: Placebo por mediana de 4,2 anos (n=8.578).</p> <p>81,3% em uso de IECA ou BRA.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Primário: Composto definido como morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio ou derrame isquêmico; 2. Primário: Composto definido como morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca; 3. Secundário: Composto definido como um decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares; 4. Secundário: Composto definido como um decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais; 5. Secundário: Morte por qualquer causa | <ol style="list-style-type: none"> 1. Morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio ou derrame isquêmico: Não foi diferente de placebo HR 0,93 (IC 95% 0,84 a 1,07; p= 0,17); 2. Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por insuficiência cardíaca: Favorece dapagliflozina, HR 0,83 (IC 95% 0,73 a 0,95; p=0,005). Diminui a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,73 (IC 95% 0,61 a 0,88), mas não diminui a taxa de mortalidade (HR 0,98 IC 95% 0,82 a 1,17); 3. Decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais ou cardiovasculares: Favorece dapagliflozina HR 0,76 (IC 95% 0,67 a 0,87); 4. Decréscimo sustentado de 40% ou maior na taxa de |

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|---|---|---|--|---|
| | | | | <p>filtração glomerular (para <60 mL/min/1,73 m²) ou diagnóstico de doença renal em estágio final ou morte por causas renais: Favorece dapagliflozina HR 0,53 (IC 95% 0,43 a 0,66);</p> <p>5. Morte por qualquer causa: Sem diferença em relação ao placebo HR 0,93 (IC 95% 0,82 a 1,04).</p> |
| <p>McMurray <i>et al.</i>, 2019. Estudo clínico de fase 3 multicêntrico, controlado randomizado, quadruplo-cego. 20 países. (2019) DAPA-HF; NCT03036124</p> | <p>Adultos com média de idade de 66 anos, de ambos os sexos em sua maioria caucasianos e asiáticos, diagnosticados com insuficiência cardíaca (classificação funcional NYHA II, III, IV) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 40% ou menos.</p> <p>Critérios de inclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiência cardíaca sintomática por pelo menos 2 meses; 2. Níveis de NT-proBNP elevados; 3. Em tratamento para insuficiência cardíaca; 4. Taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/min/1,73 m². | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia por mediana de 1,5 ano (n=2.373); 2. Comparador: Placebo por mediana de 1,5 ano (n=2.371). 3. 56% em uso de IECA e 26 a 28% em uso de BRA. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Primário: Composto definido como piora da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares. A piora da IC foi definida como hospitalização não planejada ou necessidade de tratamento intravenoso para IC; 2. Secundário: Composto definido como piora na função renal (declínio sustentado na taxa de filtração glomerular de 50% ou maior); diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais; 3. Secundário: Morte por qualquer causa. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Piora da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares: favorece dapagliflozina HR 0,74 (IC 95% 0,65 a 0,85; p<0,001). Hospitalização por insuficiência cardíaca, favorece dapagliflozina HR 0,70 (IC 95% 0,59 a 0,83) e morte por causas cardiovasculares também favorece dapagliflozina HR 0,82 (IC 95% 0,69 a 0,98). NNT para prevenir um evento foi de 21 (IC 95% 15 a 38); Piora na função renal; diagnóstico de doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais: Não foi diferente |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

| Estudo | População | Braços (intervenções e comparadores) | Desfechos | Resultados |
|--------|--|---|-----------|---|
| | <p>Critérios de exclusão:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Em tratamento prévio com inibidores SGLT2 nas últimas 8 semanas anteriores ao início do estudo; 2. Diagnóstico de diabetes tipo 1; 3. Hipotensão sintomática; 4. Insuficiência cardíaca descompensada ou hospitalização por IC descompensada nas últimas 4 semanas anteriores ao recrutamento; 5. IM, angina instável, derrame, acidente isquêmico transitório nas últimas 12 semanas anteriores ao recrutamento; 6. Revascularização coronariana ou reparo ou reposição de válvulas cardíacas nas últimas 12 semanas anteriores ao recrutamento; 7. Em terapia de ressincronização cardíaca; 8. Histórico de transplante cardíaco; 9. Bradicardia sintomática; 10. Doença renal severa, instável ou rapidamente progressiva | | | <p>de placebo HR 0,71 (IC 95% 0,44 a 1,16); Morte por qualquer causa: Favorece dapagliflozina HR 0,83 (IC 95% 0,71 a 0,97).</p> |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações | Tecnologias avaliadas pela Conitec | |
|---|--|---|--|
| | | Incorporação ou alteração do uso no SUS | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Relatório nº 773/2023 | Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica | Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão | Não possui |



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136