





# RENAL4ALL | 24 - 27 de Maio

## INDÍCE



03

Papel dos cuidados de saúde primários na prevenção, otimização e referenciação na população com risco de desenvolver doença renal crónica | **RUI ALVES**

37

Implementação de estratégias baseadas na evidência para o doente com doença renal crónica. Complexidade e otimização da gestão de medicação na doença renal crónica | **INÊS AIRES**

17

Gestão de comorbilidades da doença renal crónica. Importância de uma abordagem integrada | **PATRÍCIA BRANCO**

59

Guidelines e mais recentes recomendações para o tratamento da DRC | **CARLA SANTOS ARAÚJO**

24

Importância de uma abordagem integrada na gestão do doente com DRC | **RITA BIRNE**



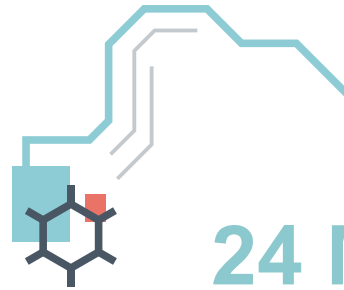
# RENAL4ALL

24 - 27 de Maio



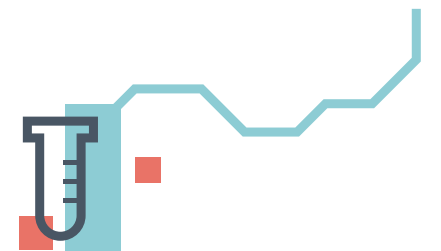
**RUI ALVES**

*Serviço de Nefrologia do CHUC  
Clínica Universitária de Nefrologia  
da FMUC*

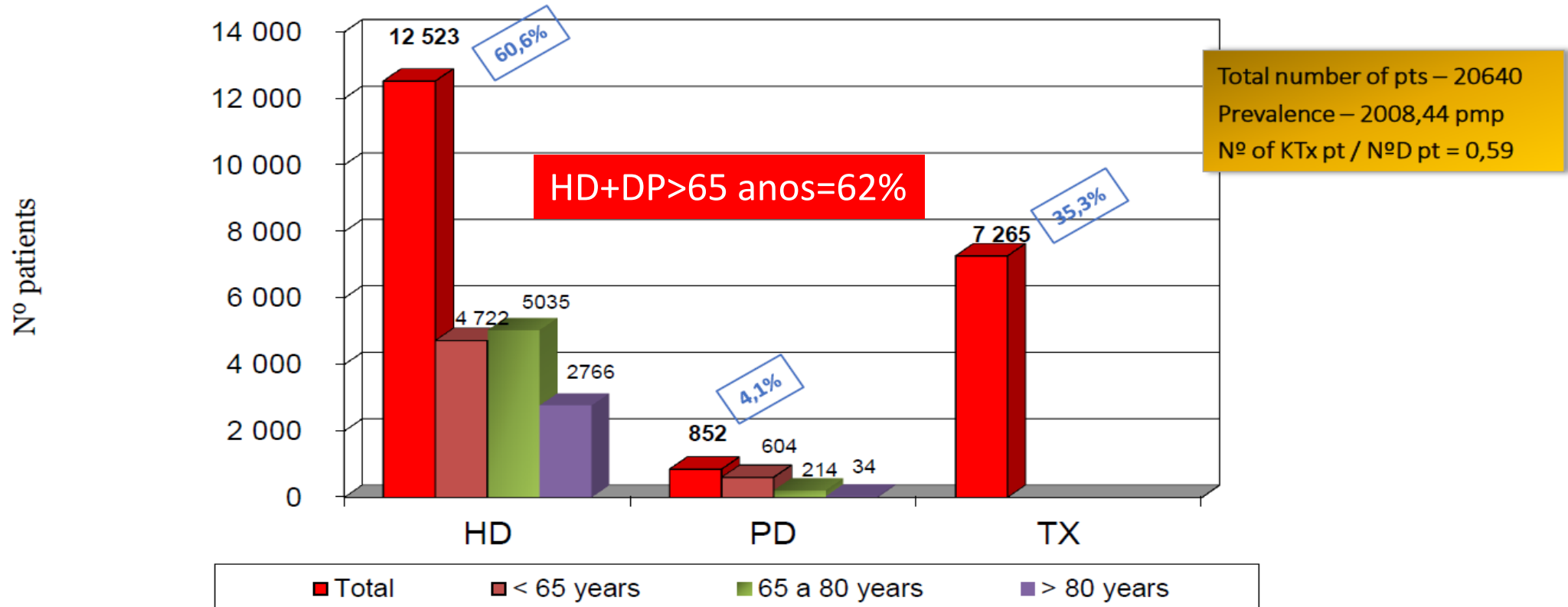


24 MAIO | MÓDULO 1

**Papel dos cuidados de saúde primários na prevenção, otimização e referenciação na população com risco de desenvolver doença renal crónica**



## Patients treated by dialysis or with functioning kidney transplant 31<sup>st</sup> December 2019



Mean age HD + PD = 67,5 years

Portuguese Registry of Dialysis and Transplantation 2019  
Ana Galvão

Uma iniciativa com o apoio

## ▪ DRC em Portugal (pré-TSFR)

### Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors, and Risk of End-Stage Renal Disease: Data from the PREVADIAB Study

**Table 2.** Age- and gender-standardized prevalence rate of CKD

	Stages of CKD			
	3	4	5	all
Prevalence	5.6%	0.3%	0.18%	6.1%

The estimation of CKD stage 3 and 4 prevalence was calculated as percentage of the study sample (n = 5,167 subjects), while the prevalence of stage 5 was calculated as percentage of the Portuguese population estimated as 8,867,076 persons aged 20 years or older, as of December 2008.

	Odds ratio for CKD	
	unadjusted	adjusted
Diabetes 12%	1.92 (1.75–2.36)	1.20 (0.96–1.50)
Hypertension 45%	1.97 (1.62–2.40)	1.05 (0.85–1.31)
Obesity <sup>a</sup> 31%	1.32 (1.10–1.58)	1.14 (0.94–1.39)
Central obesity <sup>b</sup>	2.62 (1.97–3.55)	1.36 (0.99–1.89)
Metabolic syndrome	2.12 (1.72–2.63)	1.50 (1.20–1.88)

Data are OR (95% CI). Adjusted for age, gender, and educational level (low/high). <sup>a</sup> BMI ≥30. <sup>b</sup> Waist circumference ≥94 cm in men and ≥80 cm in women.

### RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal

**Table 5.** Gender-, age class-, and geographical region-standardized prevalence of CKD by CKD stage

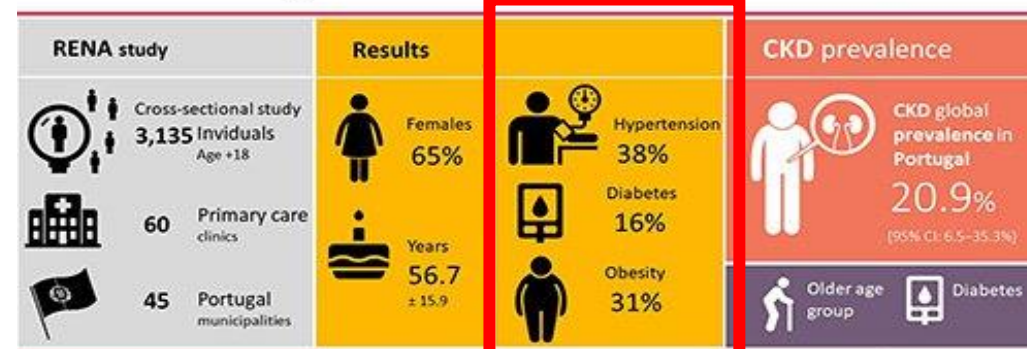
	Prevalence of CKD, %
Stage 1	0.40
Stage 2	9.70
Stage 3a	7.97
Stage 3b	2.11
Stage 4	0.46
Stage 5	0.08

**10,62%**

CKD, chronic kidney disease.

### RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal

### Nephron



Conclusions: This study showed a CKD prevalence above the worldwide and Europe average. It has become clear that it is urgent to identify CKD patients earlier and to develop awareness and educational programs to prevent CKD and its associated diseases.

Vinhas J, Aires I, Batista C, Branco P, Brandão J, Nogueira R, Raposo JF, Rodrigues E. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. Nephron DOI: 10.1159/000508678



## Causas de Doença Renal Crónica

- **Causa Indeterminada** (d. glomerulares/túbulo-intersticiais/vasculares não diagnosticadas – *diagnóstico de presunção*)
- **Causa primária/idiopática**
  - Glomerulonefrites, nefrites túbulo-intersticiais..., d. hereditárias
- **Causa secundária**
  - **Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade (*síndrome metabólico*)**
  - **Hipertensão arterial**
  - Doenças glomerulares (c. auto-imune - LES, vasculites)
  - Pielonefrite crónica (litíase/malformação urinária)
  - Doença hereditária (DRPoliquísticaAD)
  - Nefropatias associadas a compostos químicos (fármacos ou tóxicos)
  - Neoplasias (Mieloma Múltiplo)



## Doença renal crónica

### ▪ Pilares do Diagnóstico Precoce/Prevenção

- **História clínica** com pesquisa de fatores de risco (HTA, diabetes, obesidade, litíase, d. cardiovascular ? doença sistémica(auto-imune?); medicação habitual, patologia urológica (malformações urinárias e pat. vesico-prostática, história familiar de doença renal);
  - Exame Físico: Estado de hidratação (edema ?), débito urinário; Avaliação sistema cardiovascular.
- Avaliação da **função renal**
  - Sangue: azoto ureico e creatinina; ionograma sérico; cálculo da taxa de filtração glomerular(TFG $<60$ mL/min?);
- Detecção e interpretação de **alterações urinárias**
  - Sumária de Urina II (sedimento urinário)
    - Proteinúria ?/hematúria ?
  - Ratio Albumina/Creatinina
- Avaliação da **morfologia renal** (ecografia renal e vesical/doppler).



# Doença renal crónica

**KDIGO 2012 - DRC** corresponde a uma alteração da estrutura e/ou função renal > 3 meses de evolução e implicação no estado de saúde.

## Criteria for CKD (either of the following present for > 3 months)

Markers of kidney damage (one of more)

- Albuminuria (AER  $\geq$  30 mg/24 hours; ACR  $\geq$  30 mg/g ( $\geq$  3mg/mmol))
- Urine sediment abnormalities
- Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders
- Abnormalities detected by histology
- Structural abnormalities detected by imaging
- History of kidney transplatacion

Decreased GFR

GFR > 60 ml/ min/ 1.73 m<sup>2</sup> (GFR categories G3a G5)

Cálculo com equações  
@NKF GFR  
CKD-EPI  
MDRD

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.



## Doença renal crónica

**KDIGO 2012 - recomendam a classificação segundo o esquema CGA**

**Causa, GFR, Albuminuria**

### GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

\* Relative to young adult level.

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

### Albuminuria categories in CKD

Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/m)	
A1	<30	<3	<30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	>300	>30	>300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin to creatinine; CKD, chronic kidney disease

\* Relative to young adult level.

\*\*Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually >2200 mg/24 hours (ACR >220 mg/g; >220 mg/mmol)).



# Doença renal crónica

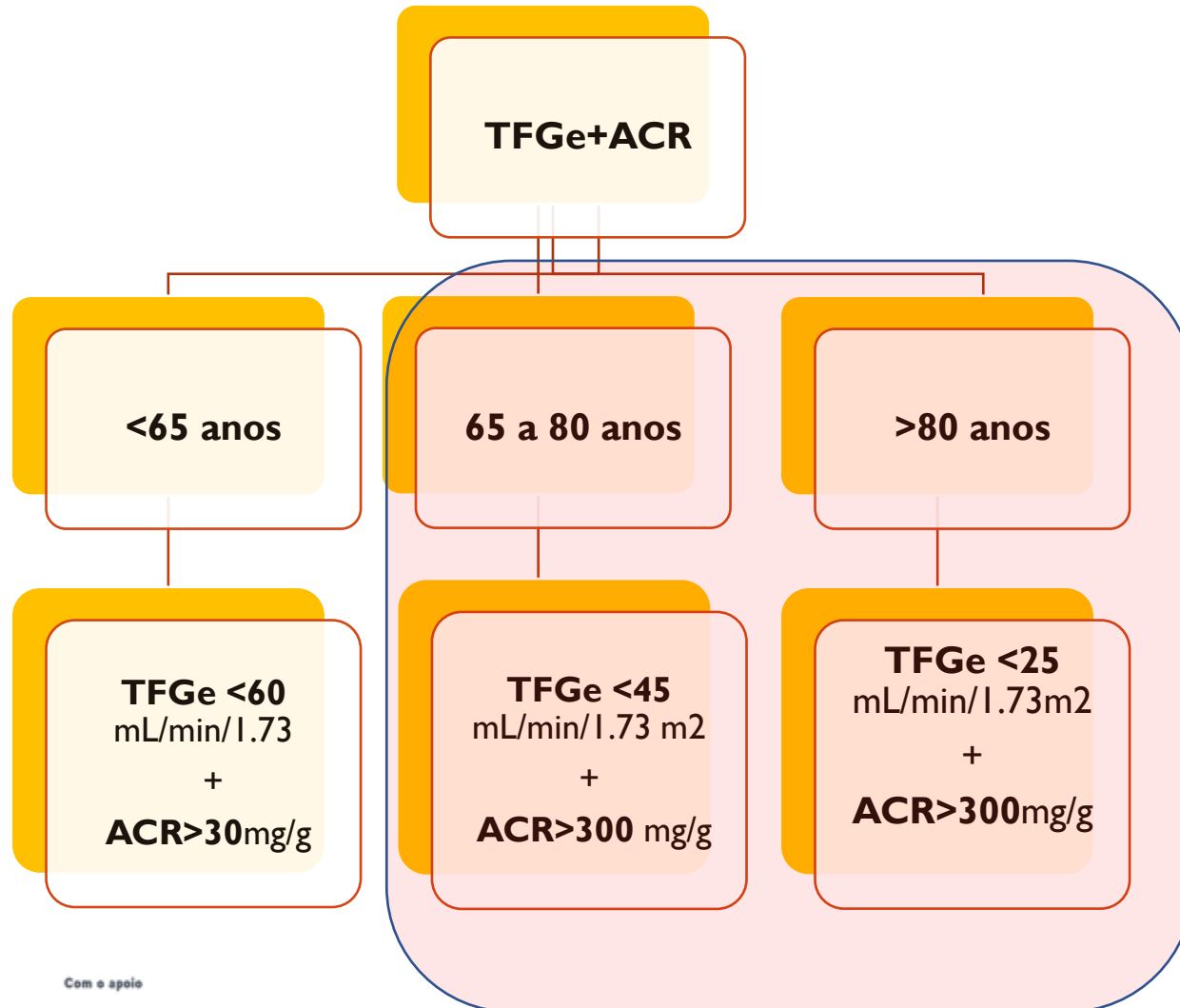
**KDIGO 2012: valor prognóstico da TFGe/albuminúria – risco de progressão da doença renal e risco cardiovascular !**

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

**DRC – critérios de referenciação**



Diminuição da TFG >25% num mês  
Elevação da creatinina > 25% em 1 mês

Diminuição da TFGe >5 mL/min/ano

HTA refratária ao tratamento

Hipercaliemia > 6.5mEq/L

Anemia de causa renal

Hematúria não urológica

D. Hereditária renal



## Albuminúria/Proteinúria

### ▪ **Persistente isolada:** **Referenciar à Nefrologia**

- A/C >300mg/g ou P/C >500mg/g
- Diagnóstico de doença glomerular para orientação terapêutica e indicadores prognóstico

### **Realização de BIÓPSIA RENAL ?**

- **Não é critério** para referenciar à consulta de nefrologia:  
*Proteinúria < 50mg/dl (sumária de urina II) transitória e/ou concomitante com infecção urinária, febre, período menstrual, processo ginecológico exsudativo ou após esforço físico relevante.*



## Hematúria

- **Diagnóstico:** Tira-teste - I+; sedimento >20 erit/campo ou 25 erit/uL
  
- **Excluir causa urológica (tumores dos sistema urinário)**
- **Enviar à consulta de Nefrologia:**
  - Se hematúria recorrente ou persistente com cilindrúria (hemática)
  
- **Não é critério para envio à consulta de Nefrologia:**
  - Hematúria oligossintomática não recorrente e não persistente na ausência de outros critérios;
  - Hematúria acompanhando infeção urinária episódica.



## Referenciar à Nefrologia

### Outras alterações renais, morfológicas ou funcionais:

- Rim único, anatómico ou funcional, ou
- Assimetria renal, anatómica (diferença de diâmetro longitudinal  $\geq$  2 cm, sem quistos renais de volume relevante) ou funcional (de causa não obstrutiva)
- Ectopia renal
- Displasia renal ou outras doenças renais quísticas congénitas
- Suspeita ou diagnóstico de Doença Renal Poliquística (\*)
- Quistos numerosos, mesmo na ausência de Doença Renal Poliquística

#### (\*) Critérios ecográficos para diagnóstico/suspeita de Doença Renal Poliquística AD:

- Dos 15 aos 29 anos: pelo menos 2 quistos em 1 ou em ambos os rins
- Dos 30 aos 59 anos: pelo menos 2 quistos em cada rim
- **Idade > 60 anos: pelo menos 4 quistos em cada rim**
- Suspeita/diagnóstico reforçados se houver:
- Quistos hepáticos e/ou pancreáticos e/ou esplénicos e/ou ováricos

DGS-GID 2015



**Sem indicação para referenciar à  
Nefrologia**

**Achados ecográficos:**

- “Hipertrofia de coluna de Bertin”
- “Bacinete extrasinusal”
- “Massas renais/nódulos/quistos complexos” (consulta urologia)
- Quisto(s) simples puro(s), isolado ou múltiplos, sem ser(em) acompanhado(s) de outro(s) critério(s)
- “Microlitíase” ecográfica assintomática.

DGS-GID 2015



## Doença Renal Crónica

### ■ COMO ATRASAR A PROGRESSÃO ?

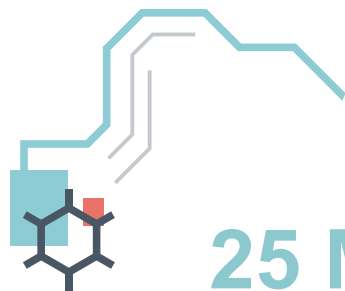
- **CONTROLAR HTA E PROTEINÚRIA DE ACORDO COM OBJETIVOS DE CADA DOENTE (fatores de risco)**
  - Com antagonistas do eixo RAA se albuminúria/proteinúria
  - IECA VS. ARA ?; Glifozinas (iSGLT2)
- **ESTAR CONSCIENTE DO RISCO ACRESCIDO DE LRA SOBREPOSTA A DRC**
  - Cautela na utilização de nefrotóxicos
- **RESTRIÇÃO PROTEICA?**
  - KDIGO 2012: 0.8 g/kg/day in adults with GFR <30 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>
- **CONTROLO GLICÉMICO e REDUÇÃO DO PESO (atenção ao risco de hipoglicémia na DRC – reduzir insulina)**
  - KDIGO 2012: HbA1c 7%
- **RESTRIÇÃO SALINA**
  - <90 mmol (<2 g) de sódio por dia (5 g sal cozinha)

Antagonistas  
SRAA  
Diuréticos  
AINE  
Metformina  
Digoxina  
Agentes de  
Contraste  
Soluções para  
preparação  
intestinal



# RENAL4ALL

**24 - 27 de Maio**



## 25 MAIO | MÓDULO 2

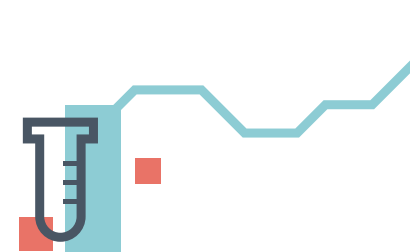
**Gestão de comorbilidades da doença renal crónica. Importância de uma abordagem integrada.**

**PATRÍCIA BRANCO**

*Nefrologista.*

*cPhD HSC/CHLO, Nephrocare*

*APDP, NMS*



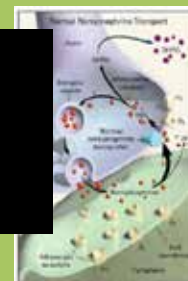


# Porque começamos o programa de desnervação renal?

Elevada prevalência HTA  
( 42% em Portugal)

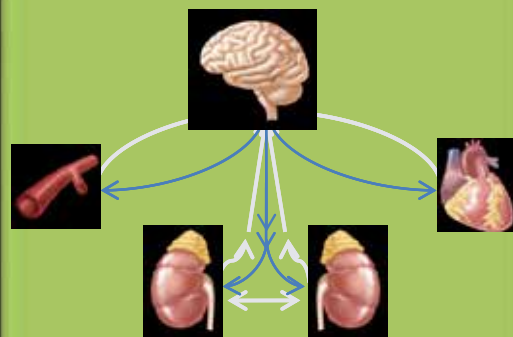


Fisiopatologia



MSNA

NA spillover



Tecnologia





## Portuguese Hypertension and Salt Study



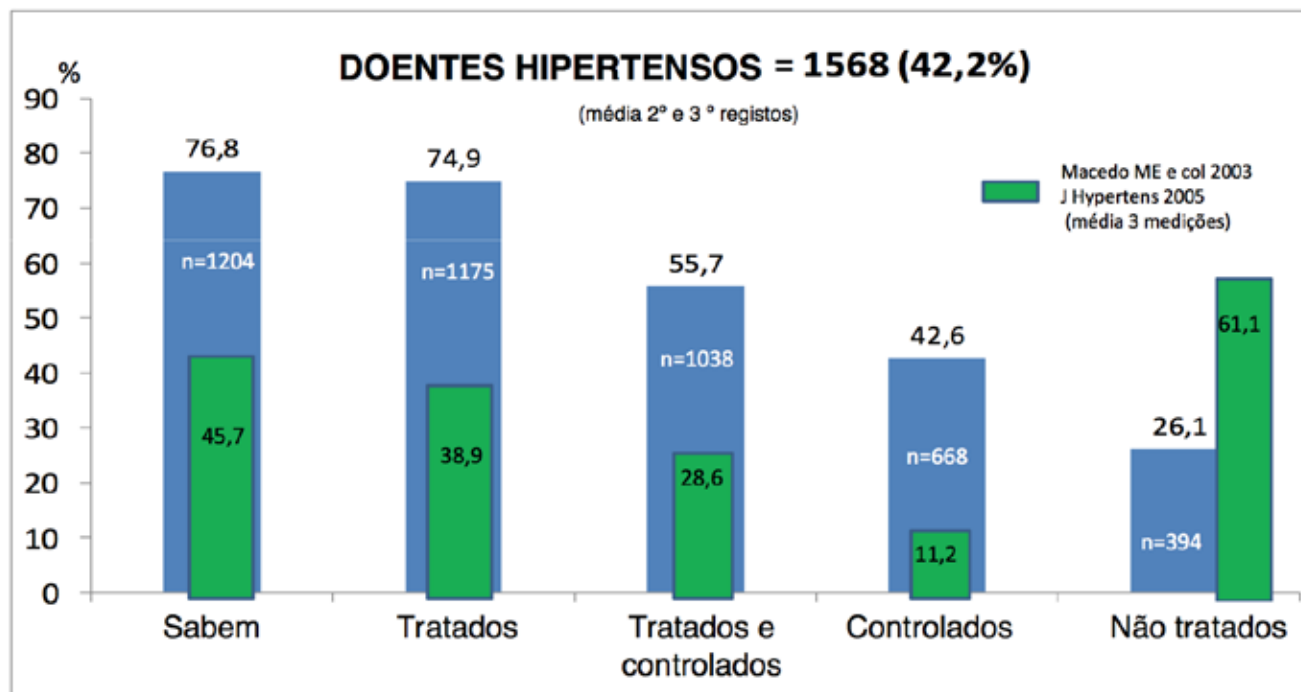
n= 3720 (representativo da população adulta vivendo em Portugal continental em 2012)



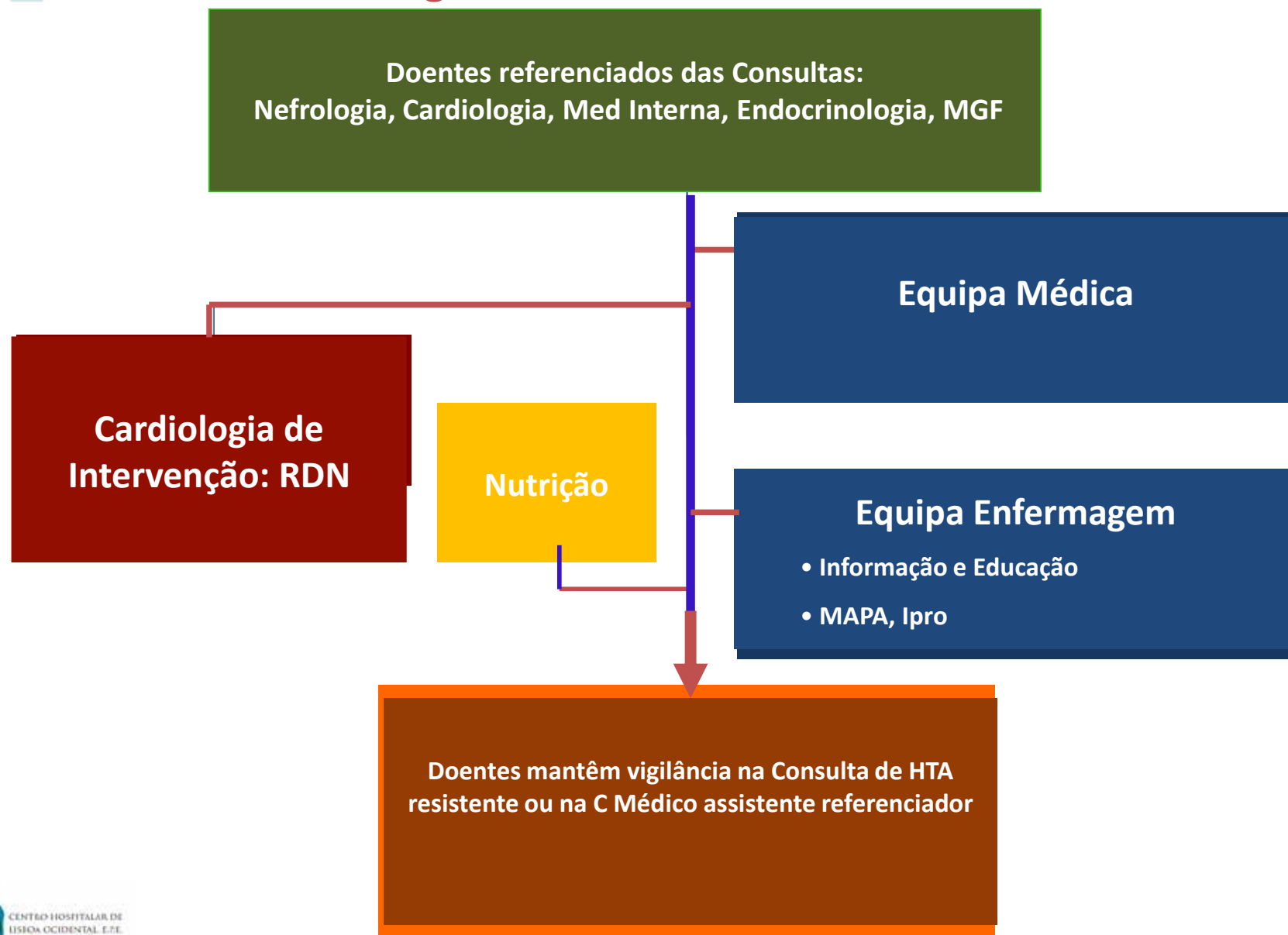
### PHYSA study: conhecimento, tratamento e controlo

~3,5 milhões indivíduos  
com HTA em PT

n = 3720



## Metologia Consulta HTA resistente





## PRESSÃO ARTERIAL Resultados aos 5 anos



➤ 89.7% (n=26) são respondedores PAS consulta.

	Baseline	5 anos após RDN	
PAS (mmHg)	175.6±24.1	156.1±22.2	p<0.001
PAD (mmHg)	88.8±15.0	79.1±1.9	p=0.01
Hipotensores/doente	5.8±1.1	3.7±1.2	p<0.001
Classes hipotensores/doente	5.5±0.9	3.7±1.2	p<0.001

- 16.7% (n=5) tiveram evento cardiovascular e não se registaram óbitos durante o tempo de seguimento analisado.

**Definição Respondedores**  
PA consulta: Redução da PAS ≥ 10mmHg



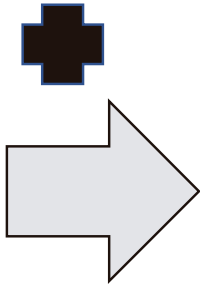


novο paradigμα

ABORDAGEM "GLUCOCÊNTRICA"

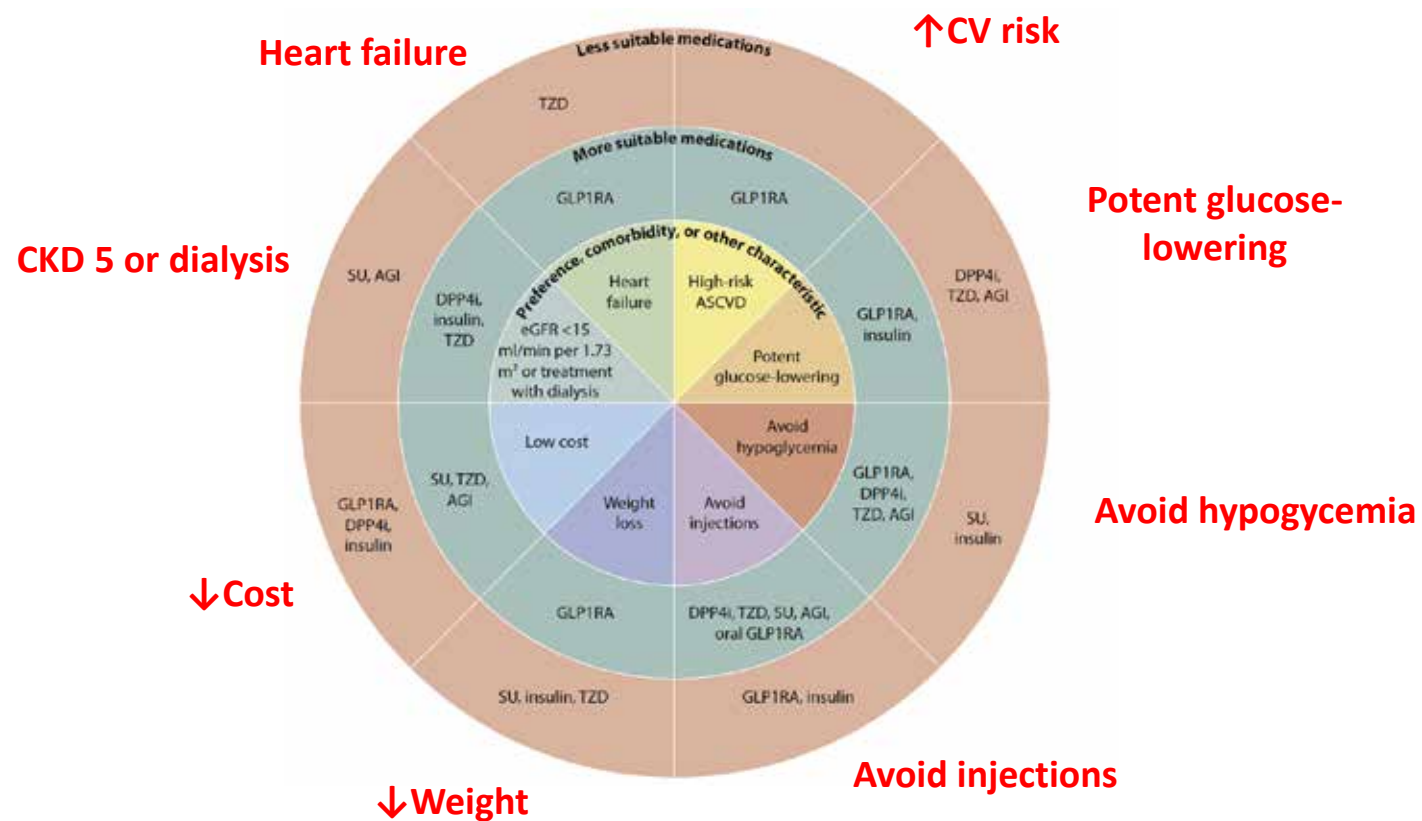


ABORDAGEM DE "PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR"



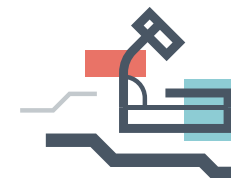


Fatores do paciente que influenciam a seleção de fármacos redutores de glicose diferentes de SGLT2-i e metformina na diabetes tipo 2 e doença renal crônica.



# RENAL4ALL

24 - 27 de Maio



25 MAIO | MÓDULO 2

Importância de uma abordagem integrada na gestão do doente com DRC



RITA BIRNE

*Nefrologista*

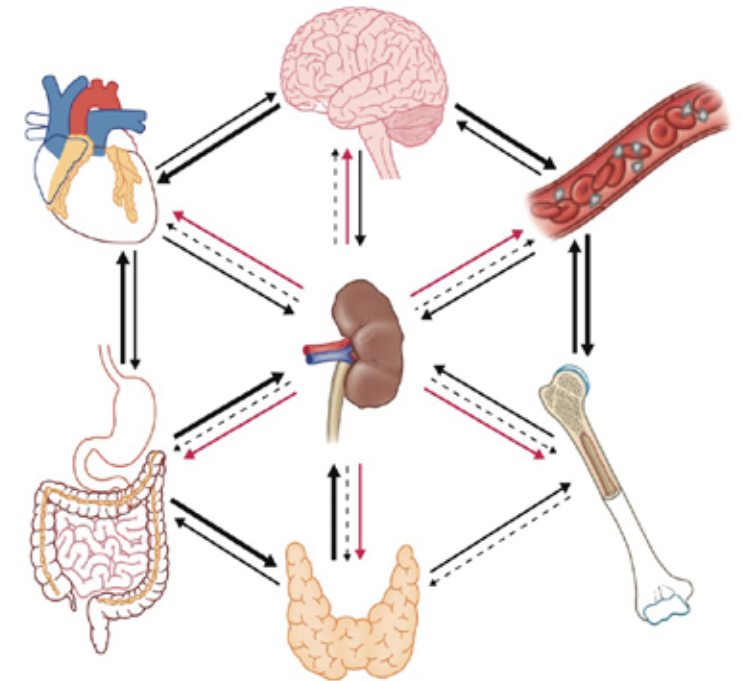
*CHLO-HSC; APDP*





## DRC

- A progressão da DRC está associada a morbilidade significativa como doença cardiovascular acelerada, anos de vida perdidos, custos acrescidos
- Comporta-se como uma doença multi-orgânica, com complicações que envolvem múltiplos sistemas



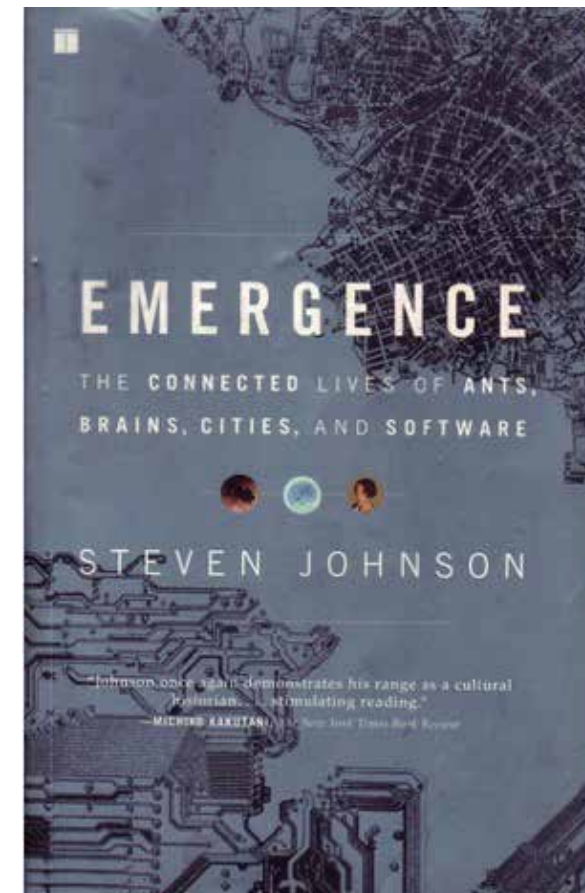


## Surgimento (“emergence”)

- Acontecimento com propriedades que as suas partes isoladas não possuíam e que surgem apenas quando as partes interagem num todo mais abrangente

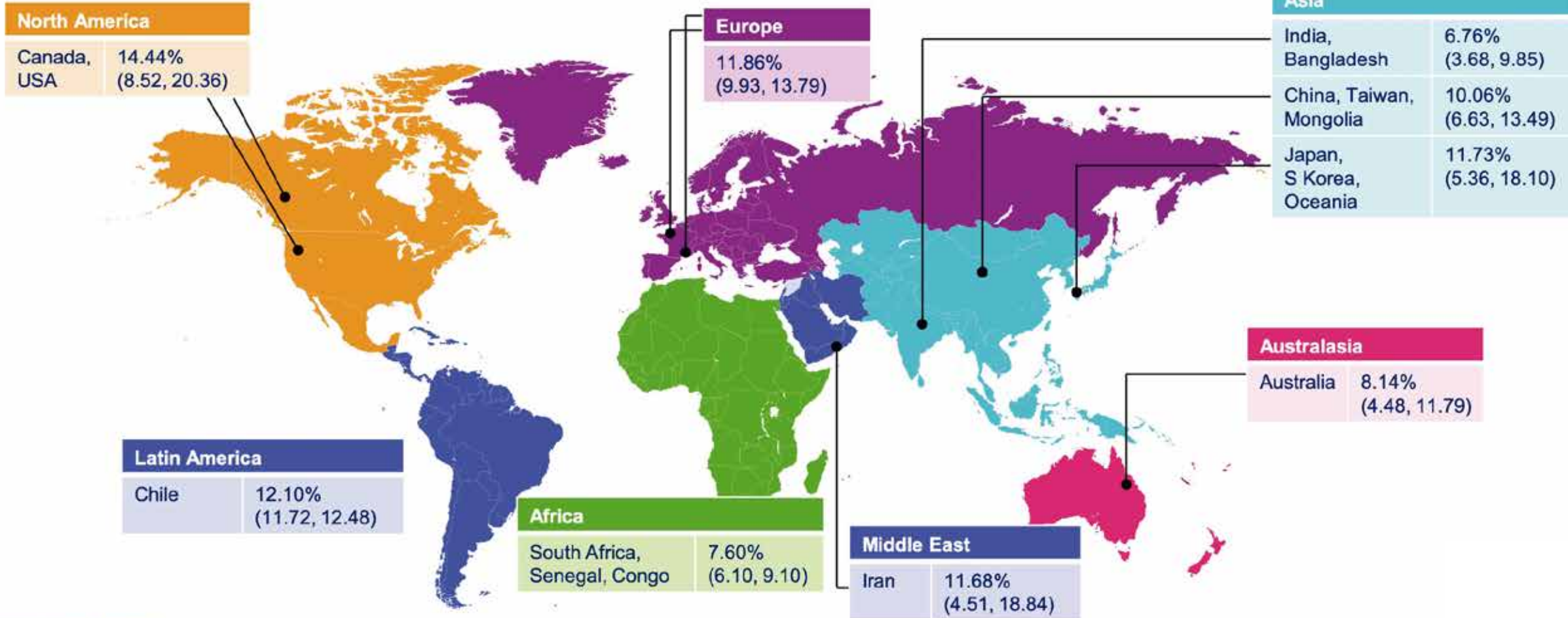
ex. *organismo* como um todo

DRC ⇒ altera o estado de equilíbrio do organismo



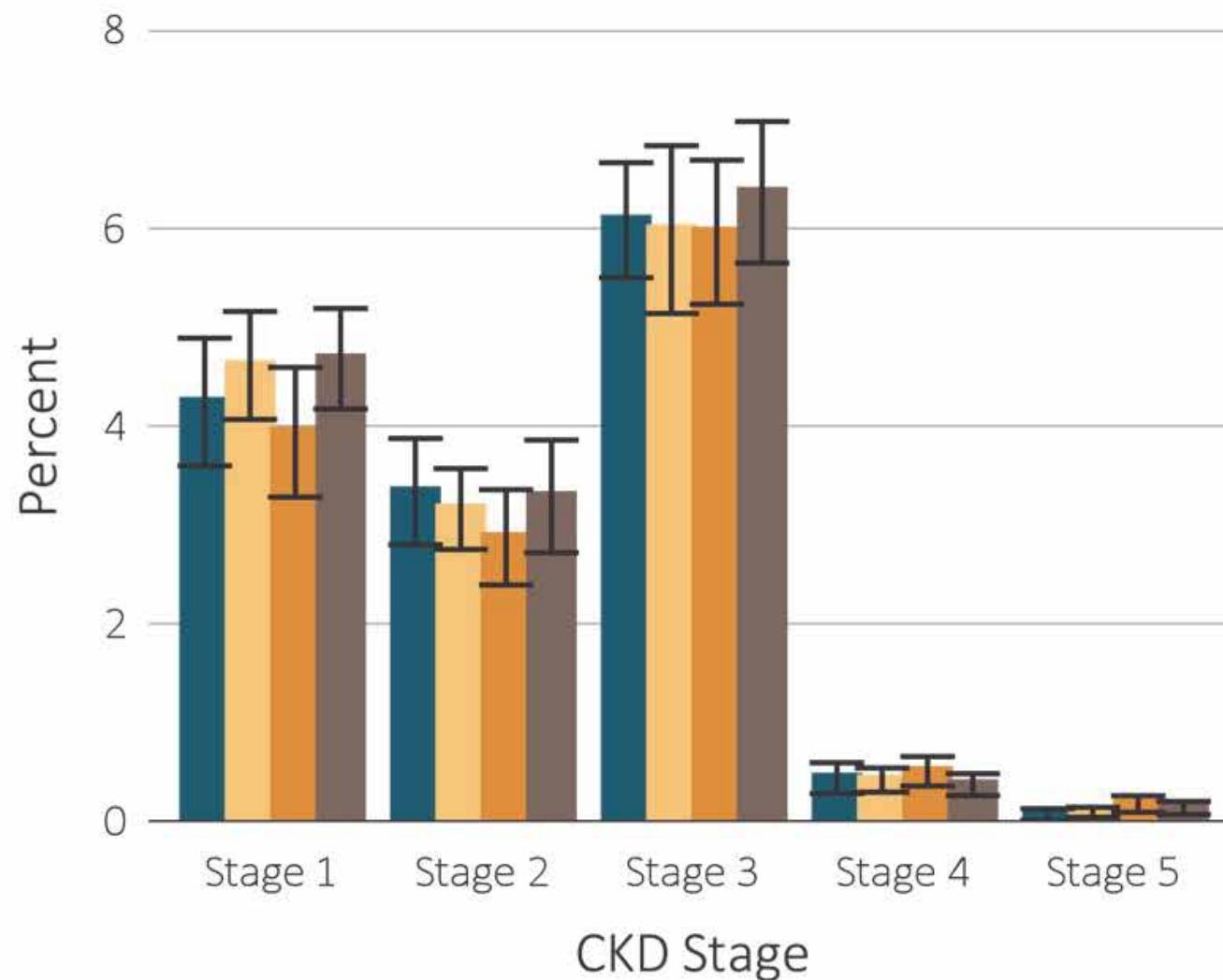
The global prevalence of CKD is 698 million<sup>1</sup>

The global incidence of CKD is over 19 million<sup>1</sup>





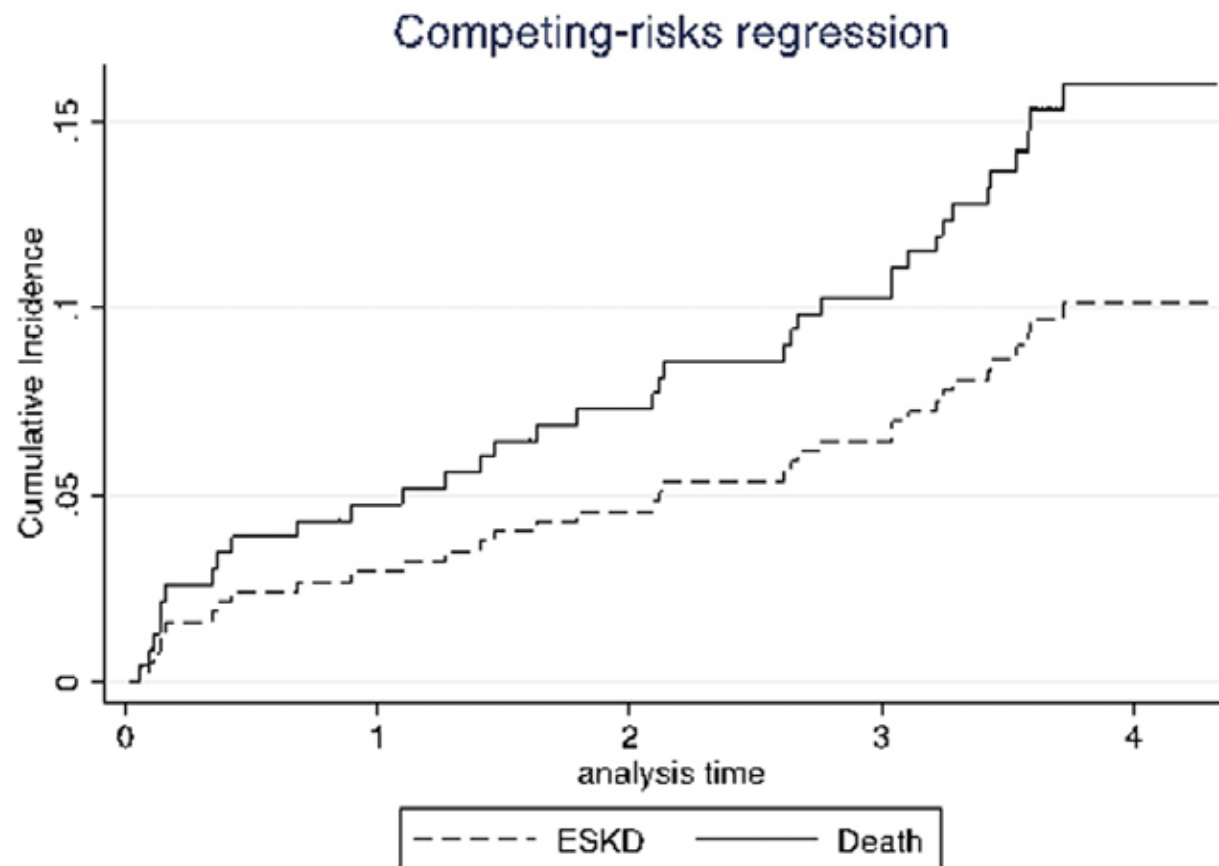
## Prevalence of CKD by Stage



	Prevalence of CKD	
	<u>Stages 1-5</u>	<u>Stages 3-5</u>
■ 2001-2004	14.2 (13.2-15.1)	6.6 (6.0-7.2)
■ 2005-2008	14.3 (13.0-15.5)	6.5 (5.6-7.4)
■ 2009-2012	13.5 (12.5-14.4)	6.6 (5.9-7.4)
■ 2013-2016	14.8 (13.6-16.1)	6.9 (6.2-7.6)



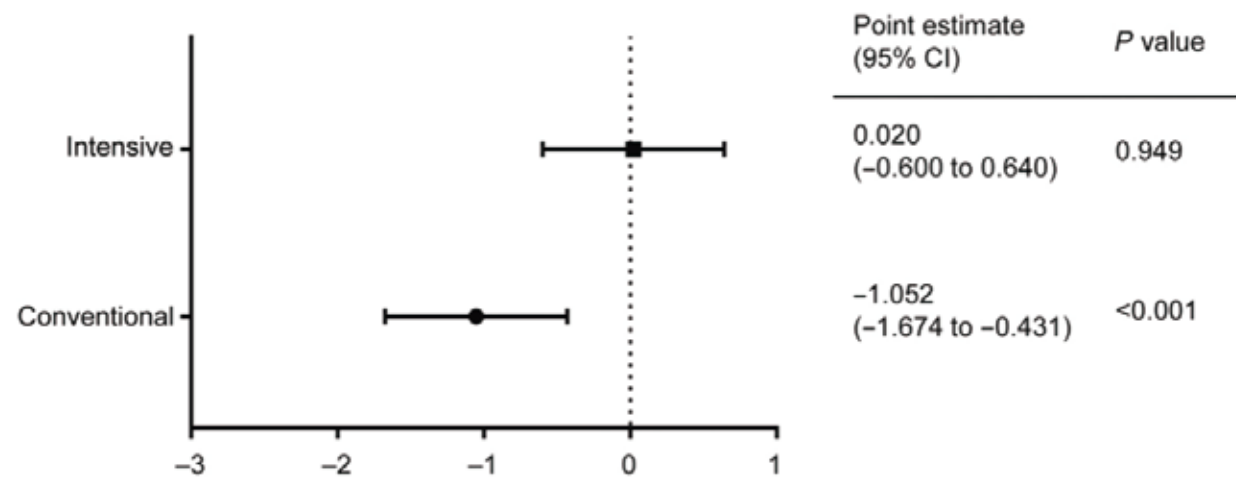
Newly referred patients >65 years with CKD are substantially more likely to die than to reach ESRD





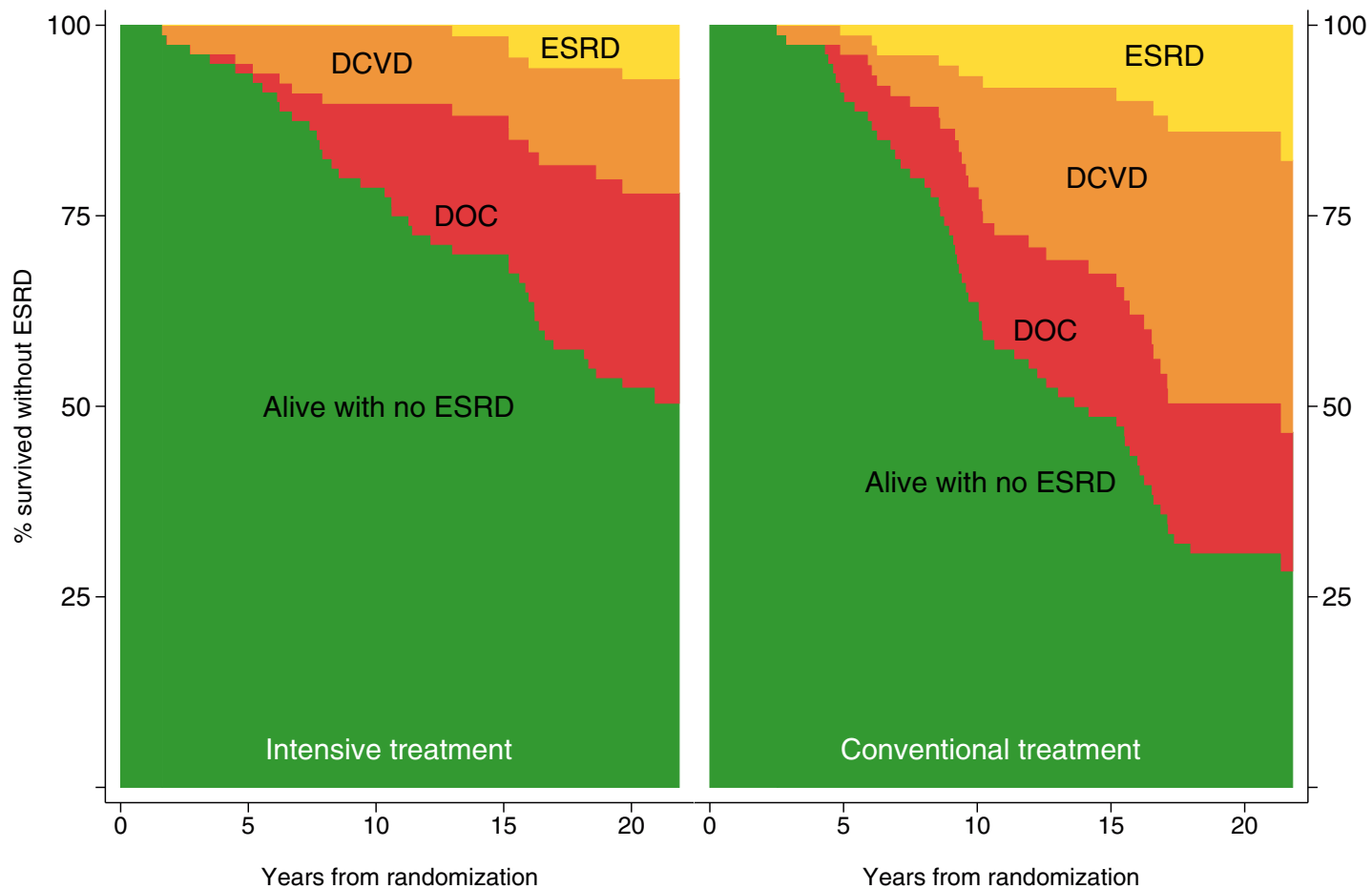
## J-DOIT3 Study: Multifactorial intervention has a significant effect on DKD

**eGFR slope during years 0-3 in patients with eGFR <60 ml/min (n= 213 T2D patients)**





Post hoc analyses of the impact of intensified, multifactorial treatment on survival and renal outcomes in patients with T2D and microalbuminuria enrolled in the Steno-2 Study

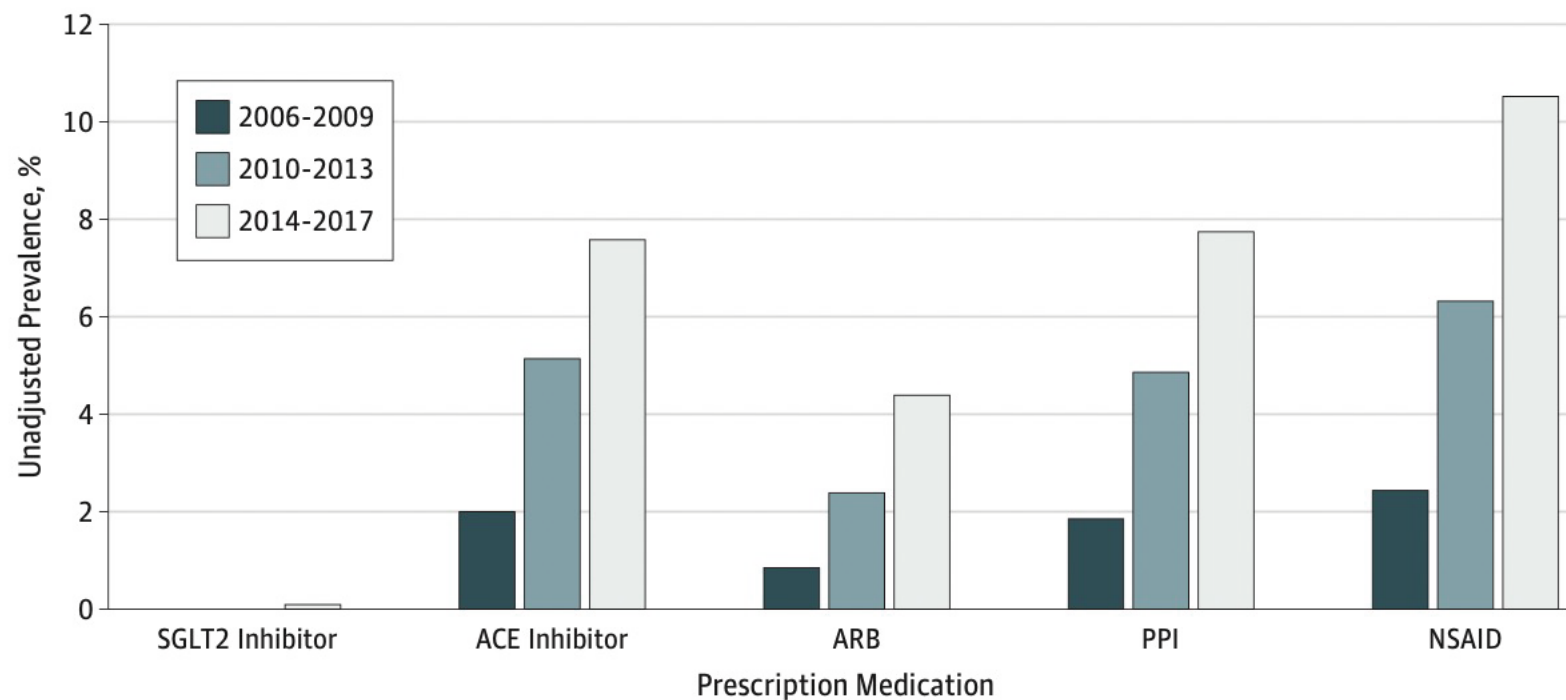


DCVD = death from CV disease  
DOC = death from other causes



## Medication Use in CKD 3-5

US Healthcare  
Systems  
N=660.000







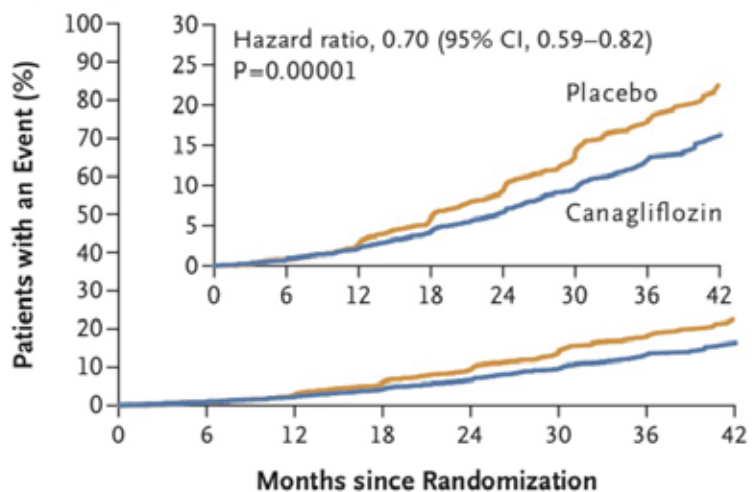
# CKD Trials designed to primary address kidney outcomes

## CREDESCENCE

## DAPA-CKD

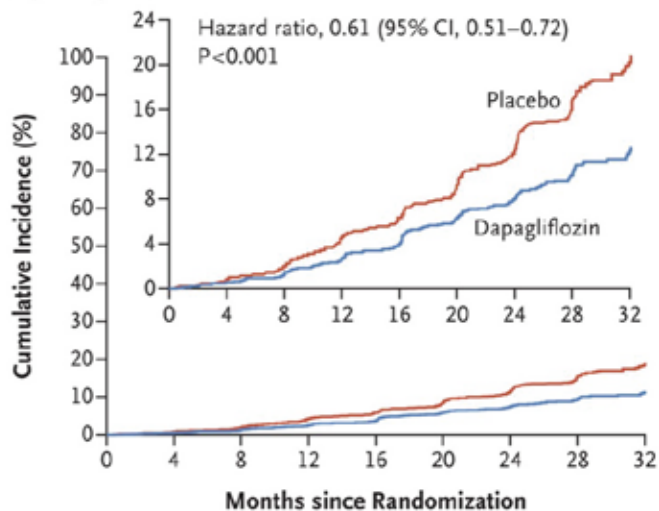
## FIDELIO-DKD

A Primary Composite Outcome



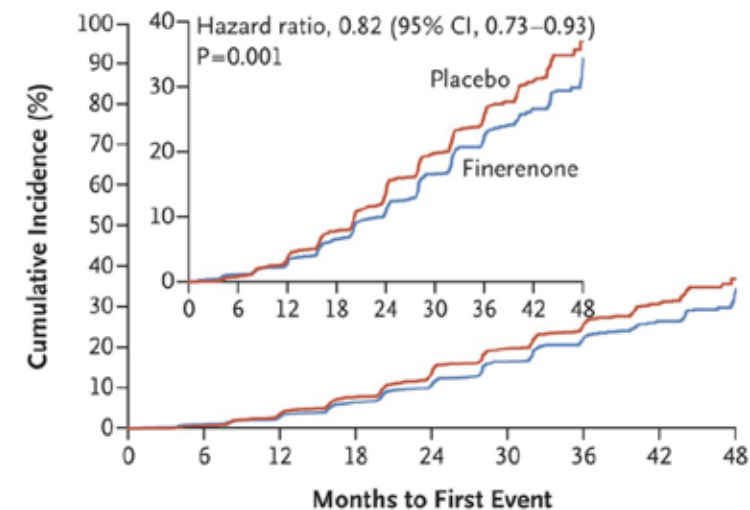
No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170	
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196	

A Primary Composite Outcome



No. at Risk		0	4	8	12	16	20	24	28	32
Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	

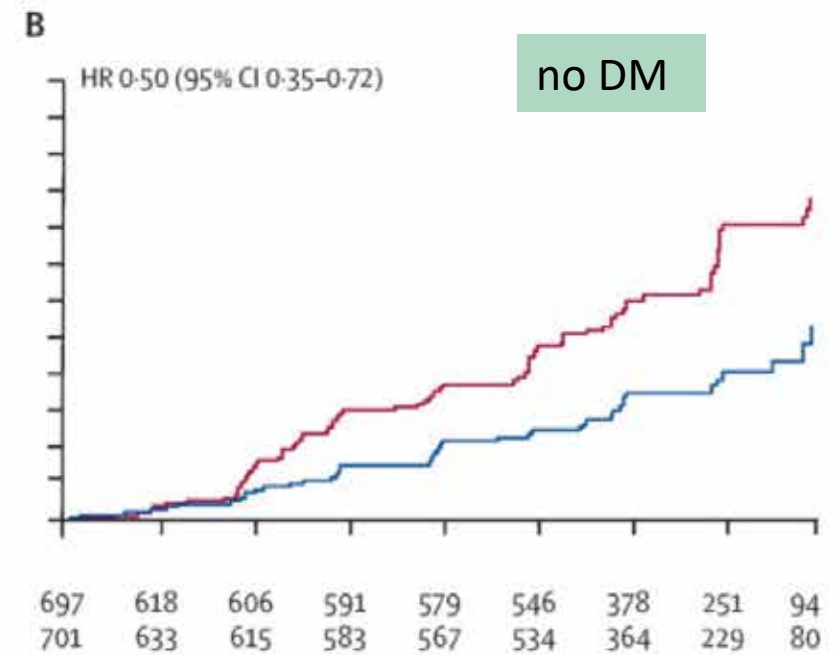
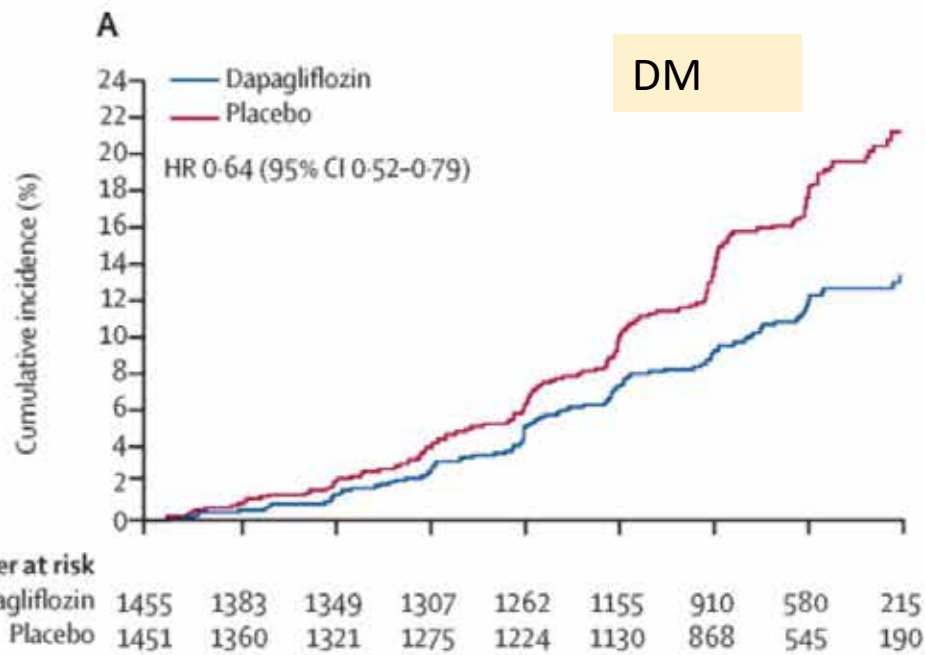
A Primary Composite Outcome



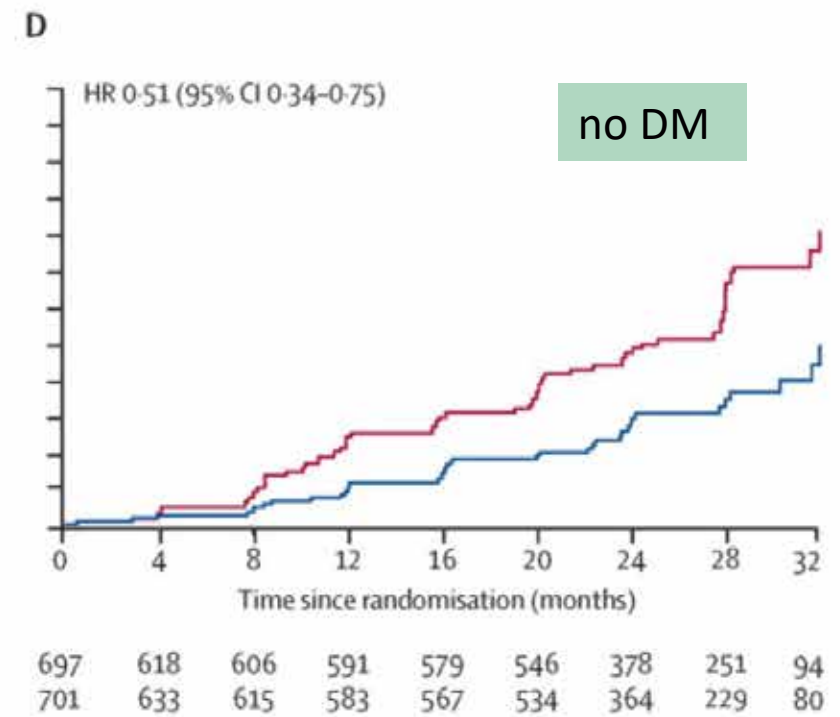
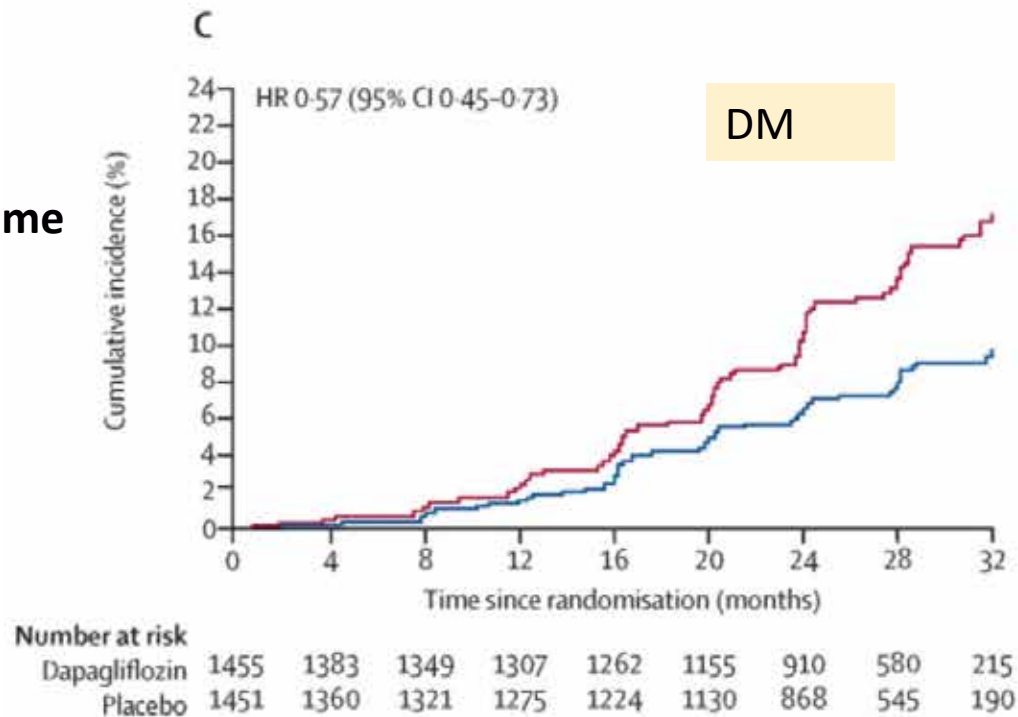
No. at Risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82	
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83	

# DAPA-CKD

**Primary composite outcome (kidney + CV death)**



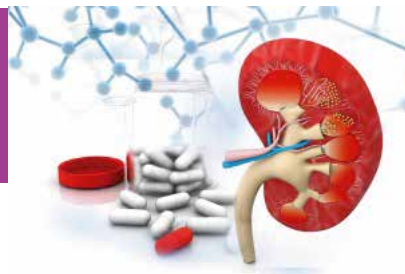
**Kidney specific composite outcome**





## Effects of SGLT2 inhibitors in patients with CKD

- 👉 ↓ eGFR decline and ESKD
- 👉 ↓ HF hospitalization
- 👉 ↓ CV death /Mortality



## Effects of Finerenone in patients with DKD

- 👉 ↓ eGFR decline and ESKD
- 👉 ↓ Composite CV death /MACE+HF



## Objetivos dos Cuidados na DRC

- Prolongar a vida
- Preservar a qualidade de vida
- Promover o bem-estar geral do doente
  - > Prevenir complicações



### Contudo:

- a utilização de estratégias com comprovada eficácia permanece inaceitavelmente baixa
- os sistemas colaborativos de cuidados são uma raridade

# RENAL4ALL

24 - 27 de Maio



**INÊS AIRES**

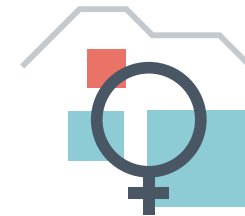
*Centro Hospitalar*

*Lisboa Central*

## 26 MAIO | MÓDULO 3

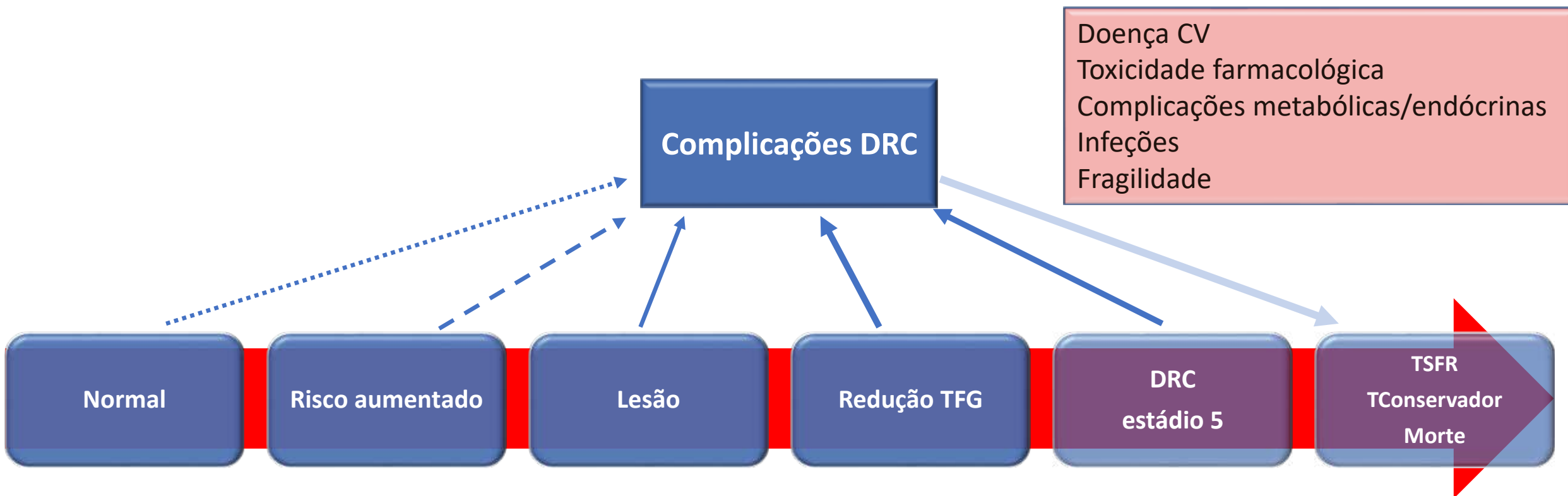
Implementação de estratégias baseadas na evidência para o doente com doença renal crónica.

Complexidade e otimização da gestão de medicação na doença renal crónica.





## Modelo conceptual para a DRC: Desenvolvimento, progressão, complicações



Estratégias para melhorar outcomes ??



# Doença Renal Crónica (excluindo TSFR)

## • Estratégias baseadas na evidência

### ➤ Identificação da população em risco

- Prevenção primária/ medidas gerais
- Prevenção da DRC adequadas à população alvo
- Diagnosticar e estimar risco

### ➤ Identificação dos doentes com DRC

- Medidas de reversibilidade e/ou atraso da progressão
- Prevenção, adiamento e tratamento das complicações
- Referenciação a Nefrologia vs cuidados primários



## Identificação população em risco

- Não há atualmente suporte científico que justifique rastreio geral da população ( ! Idosos )
- Identificar população alvo em risco de desenvolvimento de DRC
  - Diabéticos (DKD)
  - Hipertensos ou Hx de DCV
  - Indivíduos com fatores de risco ( albuminúria; obesidade; dislipidemia; etnias, Hx de LRA.; doenças AI..)
  - Populações particulares ( Hx familiar; Doenças hereditárias; doenças sistémicas..)

### Testar e confirmar ( > 3 M)

Cálculo do DFG; Razão albumina/creatinina urinária





# Classificação da DRC e estimativa de risco

<b>CKD is classified based on:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cause (C)</li> <li>• GFR (G)</li> <li>• Albuminuria (A)</li> </ul>				Albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
<b>GFR categories (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) Description and range</b>	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	Treat 1	Refer* 2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	Treat 1	Refer* 2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Treat 1	Treat 2	Refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Treat 2	Treat 3	Refer 3
	G4	Severely decreased	15-29	Refer* 3	Refer* 3	Refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Refer 4+	Refer 4+	Refer 4+



## Medidas gerais

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease



- Intervenções dietéticas e estilo de vida
- Consumo de sal:  $<2$  g/d de Na ( 5g de NaCl)
- Consumo proteico: 0.8 g/Kg/d ( evitar consumo  $>1.3$  g/Kg/d)
- Exercício físico: 150`/semana
- Peso: IMC 20-25 Kg/m<sup>2</sup>
- Cessaçãõ tabágica
- Evicçãõ nefrotóxicos (AINEs, contraste; posologia fármacos excreção renal)



# Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease

RENAL4ALL



## HTA

### • Objetivo:

- PAs < 120 mmHg, quando tolerado (Individualização!!)

Baseado nos objetivos da cardioproteção e mortalidade

- Se DRC e PA > 20 mmHg acima do objetivo-terapêutica combinada (iSRRA + diurético/BCC)

### • Recomendações iniciais

- **iSRAA** nos doentes hipertensos, DRC e albuminúria (G1-G4, A3) **sem DM (1B)**
- **iSRAA** nos doentes hipertensos, DRC e albuminúria (G1-G4, A2), **sem DM (2C)**
- **iSRAA** nos doentes hipertensos, DRC e albuminúria (G1-G4, A2 e A3) **com DM (1B)**

### **Inibição do SRAA- efeito cardio e nefroprotetor**

Redução da pressão IG/ redução da Pressão Arterial sistémica

Redução da inflamação e fibrose

Uma iniciativa

Com o apoio



Kidney International (2021) 99, 559–569



## DM e DRC

**Apenas 30-40% diabéticos desenvolvem nefropatia ⇒ Fatores de risco**

- **Suscetibilidade:** (idade, género, etnia, Hx familiar)
- **Iniciação:** Hiperglicemia; Hiperfiltração, Lesão Renal Aguda (LRA)
- **Progressão:** Hiperglicemia, Hipertensão, obesidade, hiperuricemia, tabagismo, noxas
- Marcadores de progressão ( albuminúria, H-FABP; HMW-adiponectina; transferrina)

### Objetivo

- Prevenção primária ou secundária dos fatores de risco e de **progressão para DRC**
- **Redução do risco de morte CV**



## Hiperglicemia

- Controlo glicémico rigoroso atrasa, reduz a progressão e nalguns casos reverte as complicações microvasculares

### **DCCT/UKPDS**

Conceito da “memória metabólica”

- controlo glicémico rigoroso na DM tem um efeito favorável duradouro no risco de desenvolvimento de DRC
- Ambos A1c < 7%
- Redução significativa de complicações microvasculares
- Menor desenvolvimento de proteinúria e DRC (DCCT)

### **ADVANCE/ACCORD/VADT**

Controlo metabólico intensivo após DKD

- não reduz o risco de progressão
- não reduz o risco CV / aumenta risco morte
- Aumenta o risco de hipoglicemias graves
- No entanto em doentes sem DKD reduz o risco de progressão para DRCT



- Importância do tratamento precoce

### **Objetivo**

**Ajustar valor da HbA1c: à idade, comorbilidades e sobrevida expectável**

FIRST-LINE Therapy is Metformin and Comprehensive Lifestyle (including weight management and physical activity)

NO

INDICATORS OF HIGH-RISK OR ESTABLISHED ASCVD, CKD, OR HF†

CONSIDER INDEPENDENTLY OF BASELINE A1C, INDIVIDUALIZED A1C TARGET, OR METFORMIN USE\*

**+ASCVD/Indicators of High Risk**

- Established ASCVD
- Indicators of high ASCVD risk (age ≥55 years with coronary, carotid, or lower-extremity artery stenosis >50%, or LVH)

GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup> **either/or** SGLT2i with proven CVD benefit<sup>1</sup>

If A1C above target

If further intensification is required or patient is unable to tolerate GLP-1 RA and/or SGLT2i, choose agents demonstrating CV benefit and/or safety:

- For patients on a GLP-1 RA, consider adding SGLT2i with proven CVD benefit and vice versa<sup>1</sup>
- TZD<sup>2</sup>
- DPP-4i if not on GLP-1 RA
- Basal insulin<sup>3</sup>
- SU<sup>4</sup>

**+HF**

Particularly HFREF (LVEF <45%)

SGLT2i with proven benefit in this population<sup>5,6,7</sup>

**+CKD**

DKD and Albuminuria<sup>8</sup>

**PREFERABLY** SGLT2i with primary evidence of reducing CKD progression

OR SGLT2i with evidence of reducing CKD progression in CVOTs<sup>5,6,8</sup>

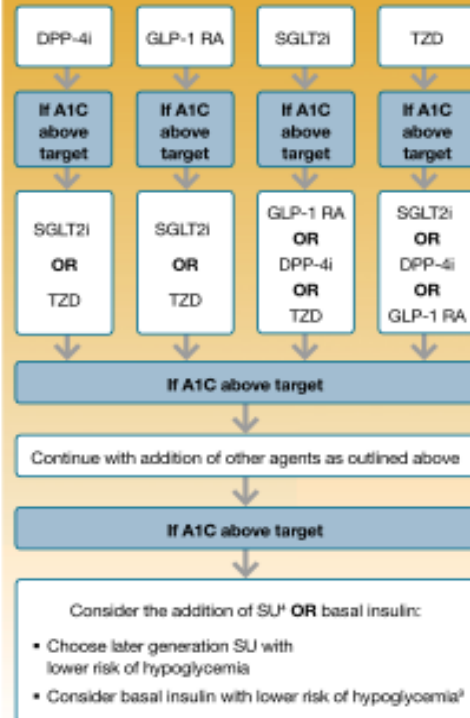
OR GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup> if SGLT2i not tolerated or contraindicated

For patients with T2D and CKD<sup>9</sup> (e.g., eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and thus at increased risk of cardiovascular events

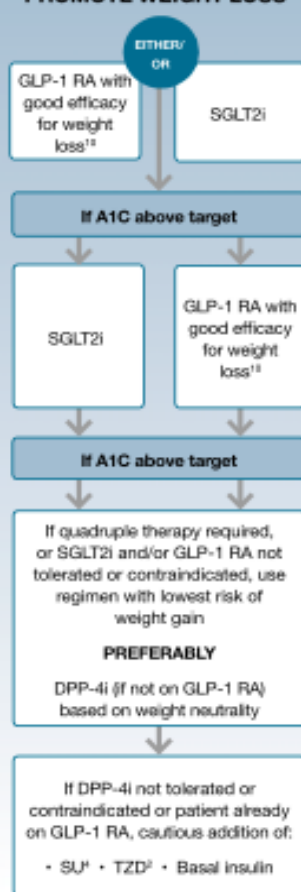
GLP-1 RA with proven CVD benefit<sup>1</sup> **either/or** SGLT2i with proven CVD benefit<sup>1,7</sup>

IF A1C ABOVE INDIVIDUALIZED TARGET PROCEED AS BELOW

**COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA**



**COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS**



**COST IS A MAJOR ISSUE<sup>11,12</sup>**



TO AVOID THERAPEUTIC INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Dagliudec or U-100 glargine have demonstrated CVD safety
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
- Be aware that SGLT2i labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Empagliflozin, canagliflozin, and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin and dapagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary heart failure outcome data.

- Proven benefit means it has label indication of reducing heart failure in this population
- Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care
- Dagliudec / glargine U-300 < glargine U-100 / detemir < NPH insulin
- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- If no specific comorbidities (i.e., no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
- Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

† Actioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.  
 \* Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.



# 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes

A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee - Endorsed by the ADA

## • arGLP1: DM/DRC/DCV

### • Efeitos anti ateroscleróticos / vasculares

- Melhoria da dislipidemia e proliferação músculo liso

### • Modificação fatores de risco CV

- ↓ peso, resistência à insulina; dislipidemia, PA

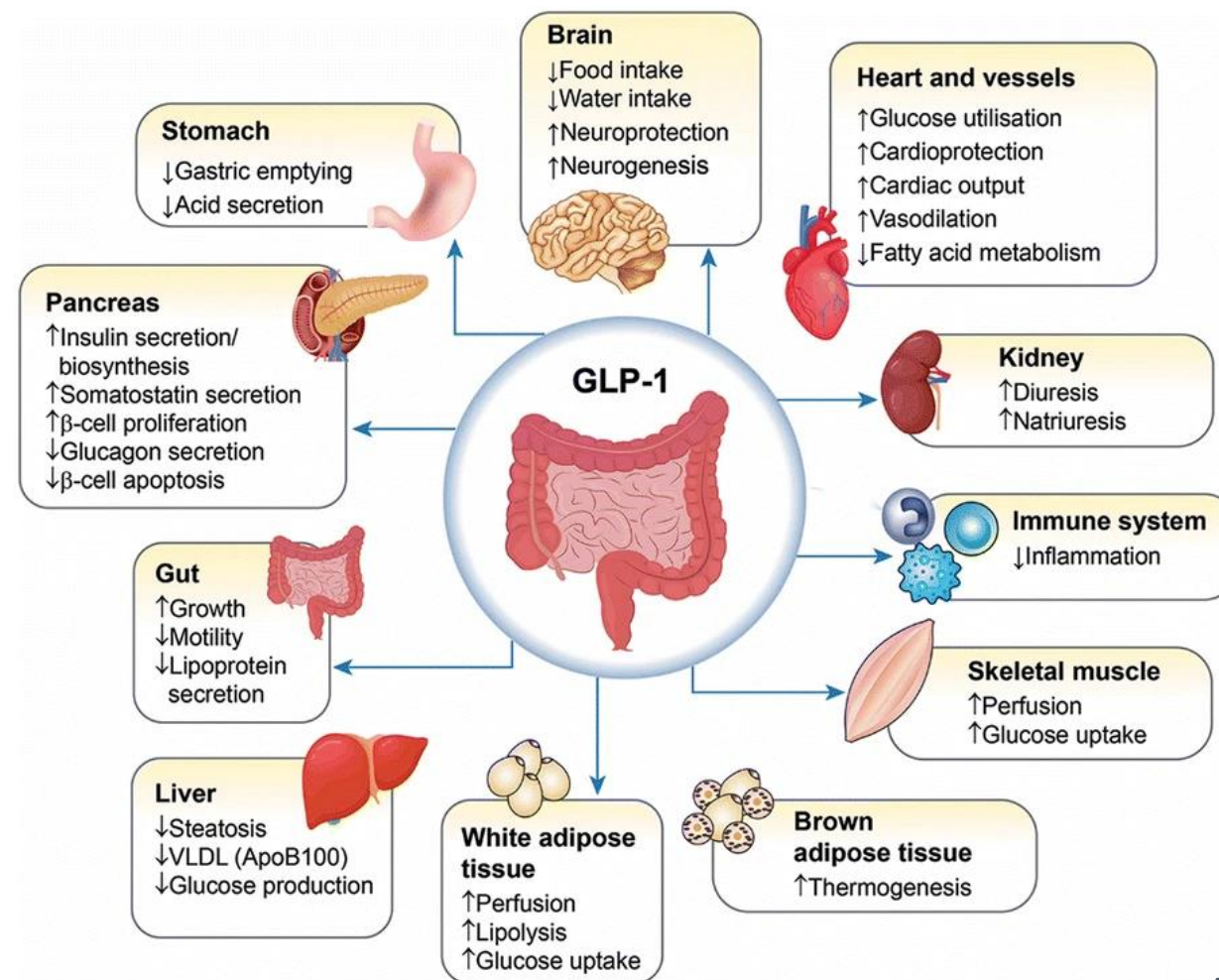
### • Diminuição da lesão isquêmica

- redução Ca intracelular e da apoptose glucídica

### • Alteração da função endotelial

- Diminuição do stress oxidativo e vasodilatação (NO)

### • Efeito anti-inflamatório



# arGLP1: DCV/DRC

## RRR outcomes CV

3-4pMACE: 12-26%

Morte CV: 2- 51%

Morte global: 6-49%

Hospitalização IC: 4-14%

## RRR Outcomes Renais

12-36%

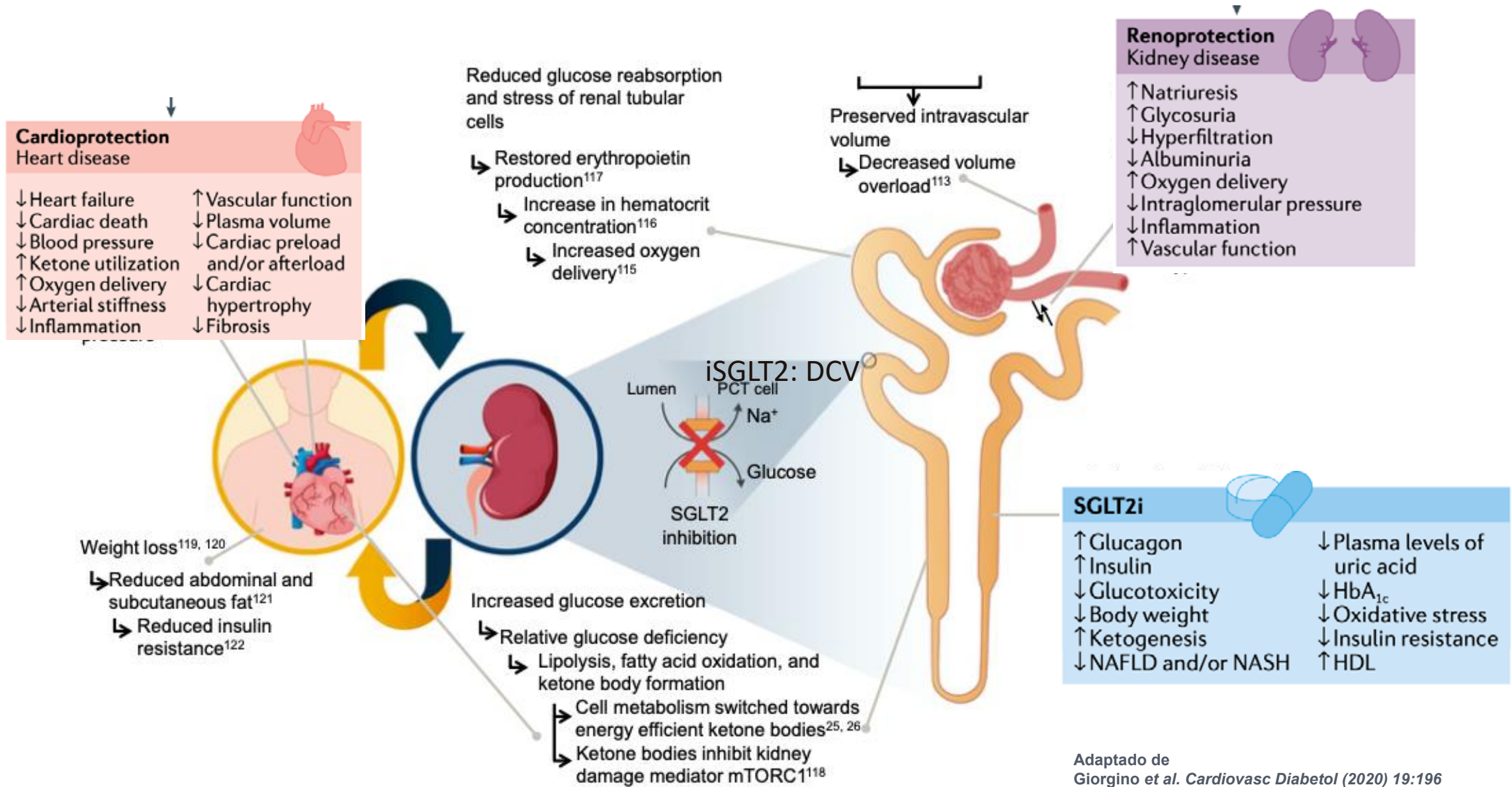
Sobretudo redução  
protU!

**TABLE 3** Summary of the GLP-1RA CV Outcomes Trials

	<b>ELIXA (77)</b>	<b>LEADER (14)</b>	<b>SUSTAIN-6* (15)</b>	<b>EXSCEL (78)</b>	<b>REWIND (16)</b>	<b>PIONEER-6 (79)</b>
Patients enrolled	6,068	9,340	3,297	14,752	9,901	3183
Drug	Lixisenatide	Liraglutide	Semaglutide SQ	Exenatide QW	Dulaglutide	Semaglutide oral
Dose	10 mcg or 20 mcg per day	1.8 mg or max tolerated dose per day	0.5 mg or 1 mg per week	2 mg per week	1.5 mg per week	14 mg or max tolerated dose per day
Median follow-up (years)	2.1	3.8	2.1	3.2	5.4	1.3
Baseline HbA1c	7.7	8.7	8.7	8.0	7.2	8.2
Mean duration of diabetes (years)	9.3	12.8	13.9	12.0	9.5	14.9
Baseline statin use (%)	93	72	73	74	66	85
Baseline prevalence of ASCVD†/HF (%)	100	81	72	73	31	85
Baseline prevalence of HF (%)	22	18	24	16	9	NR
Primary outcome, HR (95% CI)‡	4-point MACE 1.02 (0.89-1.17)	3-point MACE 0.87 (0.78-0.97)	3-point MACE 0.74 (0.58-0.95)	3-point MACE 0.91 (0.83-1.00)	3-point MACE 0.88 (0.79-0.99)	3-point MACE 0.79 (0.57-1.11)
CV death, HR (95% CI)	0.98 (0.78-1.22)	0.78 (0.66-0.93)	0.98 (0.65-1.48)	0.88 (0.76-1.02)	0.91 (0.78-1.06)	0.49 (0.27-0.92)
Fatal or nonfatal MI, HR (95% CI)§	1.03 (0.87-1.22)	0.86 (0.73-1.00)	0.74 (0.51-1.08)	0.97 (0.85-1.10)	0.96 (0.79-1.15)	1.18 (0.73-1.90)
Fatal or nonfatal stroke, HR (95% CI)§	1.12 (0.79-1.58)	0.86 (0.71-1.06)	0.61 (0.38-0.99)	0.85 (0.70-1.03)	0.76 (0.62-0.94)	0.74 (0.35-1.57)
All-cause mortality, HR (95% CI)	0.94 (0.78-1.13)	0.85 (0.74-0.97)	1.05 (0.74-1.50)	0.86 (0.77-0.97)	0.90 (0.80-1.01)	0.51 (0.31-0.84)
HF hospitalization, HR (95% CI)	0.96 (0.75-1.23)	0.87 (0.73-1.05)	0.86 (0.48-1.55)	0.94 (0.78-1.13)	0.93 (0.77-1.12)	1.11 (0.77-1.61)
Renal composite outcome¶	0.84 (0.68-1.02)	0.78 (0.67-0.92)	0.64 (0.46-0.88)	0.88 (0.76-1.01)	0.85 (0.77-0.93)	0.64 (0.46-0.88)



# Benefícios dos iSGLT2: DM/ DRC/ DCV



Adaptado de  
Giorgino et al. *Cardiovasc Diabetol* (2020) 19:196  
Khuntia K, *Nature review Endocrinology* 2020

# Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Are They All the Same? A Narrative Review of Cardiovascular Outcome Trials

David M. Williams · Asif Nawaz · Marc Evans

## iSGLT2: DCV

### RRR Outcomes CV

3pMACE: 3 -20%

Morte CV: 2 -38%

Morte Global: 7-32%

Hospitalização IC: 27-29%

Efeito em população diabética e não diabética

**Table 4** Differences in study outcomes in completed CVOTs of SGLT2 inhibitors use

Trial [Drug]	3-P MACE	CV death	Non-fatal MI	Non-fatal stroke	All-cause mortality	HHF
<u>DECLARE-TIMI</u> [Dapagliflozin]	HR 0.93 [CI 0.84–1.03] <sup>†</sup>	HR 0.98 [CI 0.82–1.17]	HR 0.89 [CI 0.77–1.01]	HR 1.01 [CI 0.84–1.21]	HR 0.93 [CI 0.82–1.04]	HR 0.73 [CI 0.61–0.88]
<u>DAPA-HF</u> [Dapagliflozin]	-	HR 0.82 [CI 0.69–0.98]	-	-	HR 0.83 [CI 0.71–0.97]	HR 0.70 [CI 0.59–0.83]
<u>DAPA-CKD</u> [Dapagliflozin]	**	**	**	**	HR 0.69 [CI 0.53–0.88]	**
<u>CANVAS</u> [Canagliflozin]	HR 0.86 [CI 0.75–0.97] <sup>††</sup>	HR 0.87 [0.72–1.06]	HR 0.85 [0.69–1.05]	HR 0.90 [CI 0.71–1.15]	HR 0.87 [0.74–1.01]	HR 0.67 [CI 0.52–0.87]
<u>CREDENCE</u> [Canagliflozin]	HR 0.80 [CI 0.67–0.95] <sup>††</sup>	HR 0.78 [CI 0.61–1.00]	-	-	HR 0.83 [CI 0.68–1.02]	HR 0.61 [CI 0.47–0.80]
<u>EMPA-REG</u> [Empagliflozin]	HR 0.86 [CI 0.74–0.99] <sup>††</sup>	HR 0.62 [CI 0.49–0.77]	HR 0.87 [0.70–1.09]	HR 1.24 [CI 0.92–1.67]	HR 0.68 [CI 0.57–0.82]	HR 0.65 [CI 0.50–0.85]
<u>EMPORER-reduced</u> [Empagliflozin]	-	HR 0.92 [CI 0.75–1.12]	-	-	HR 0.92 [CI 0.77–1.10]	HR 0.69 [CI 0.59–0.81]
<u>VERTIS-CV</u> [Ertugliflozin]	HR 0.97 [CI 0.85–1.11] <sup>†</sup>	HR 0.92 [CI 0.77–1.11]	HR 1.00 [CI 0.86–1.27]	HR 1.00 [0.76–1.32]	-	HR 0.70 [CI 0.54–0.90]

# Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Are They All the Same? A Narrative Review of Cardiovascular Outcome Trials

David M. Williams  · Asif Nawaz · Marc Evans

## iSGLT2: DRC

Em todos os CVOTS  
RRR Outcomes Renais (composto)  
de 19 a 47%

### DAPA- CKD

- Resultados em doentes sem DM
- Redução do endpoint renal em 44%  
(↓DFG 50%; TSFR ou morte de causa renal)
- Segurança e eficácia até estágio 4

Table 3 Differences in study outcomes in completed CVOTs of SGLT2 inhibitors use

Trial [Drug]	HbA1c	Body weight	Systolic BP	Composite renal outcome measure	Changes in eGFR	Progression of albuminuria
DECLARE-TIMI [Dapagliflozin]	- 4 mmol/mol (0.42%)	- 1.80 kg	- 2.7 mmHg	HR 0.53 [CI 0.43–0.66]	Sustained eGFR decline HR 0.54 [CI 0.43–0.67]	HR 0.84 [CI 0.79–0.89]
DAPA-HF [Dapagliflozin]	- 2 mmol/mol (0.24%)	- 0.87 kg	- 1.3 mmHg	HR 0.71 [CI 0.44–1.16]	-	-
DAPA-CKD [Dapagliflozin]	**	**	**	HR 0.61 [CI 0.51–0.72]	**	**
CANVAS [Canagliflozin]	- 6 mmol/mol (0.58%)	- 1.60 kg	- 3.9 mmHg	HR 0.53 [CI 0.33–0.84]	Annual change in eGFR versus placebo + 1.2 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	HR 0.80 [CI 0.73–0.87]
CREDENCE [Canagliflozin]	- 2 mmol/mol (0.25%)	- 0.80 kg	- 3.3 mmHg	HR 0.66 [CI 0.53–0.81]	Double serum creatinine HR 0.60 [CI 0.48–0.76]	Mean UACR 31% lower [CI 26–35%]
EMPA-REG [Empagliflozin]	- 2 mmol/mol (0.24%)	- 2.0 kg	- ~ 2.0 mmHg	HR 0.61 [CI 0.53–0.70]	Doubling serum creatinine HR 0.56 [CI 0.39–0.79]	HR 0.62 [CI 0.54–0.72]
EMPORER-reduced [Empagliflozin]	- 1.5 mmol/mol (0.16%)	- 0.82 kg	- 0.7 mmHg	HR 0.50 [0.32–0.77]	Annual change in eGFR versus placebo + 1.73 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	-
VERTIS-CV [Ertugliflozin]	- 5 mmol/mol (0.50%)	- 2.2 kg	- 2.9 mmHg	HR 0.81 [CI 0.63–1.04]	Annual change in eGFR versus placebo + 3.03 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	-

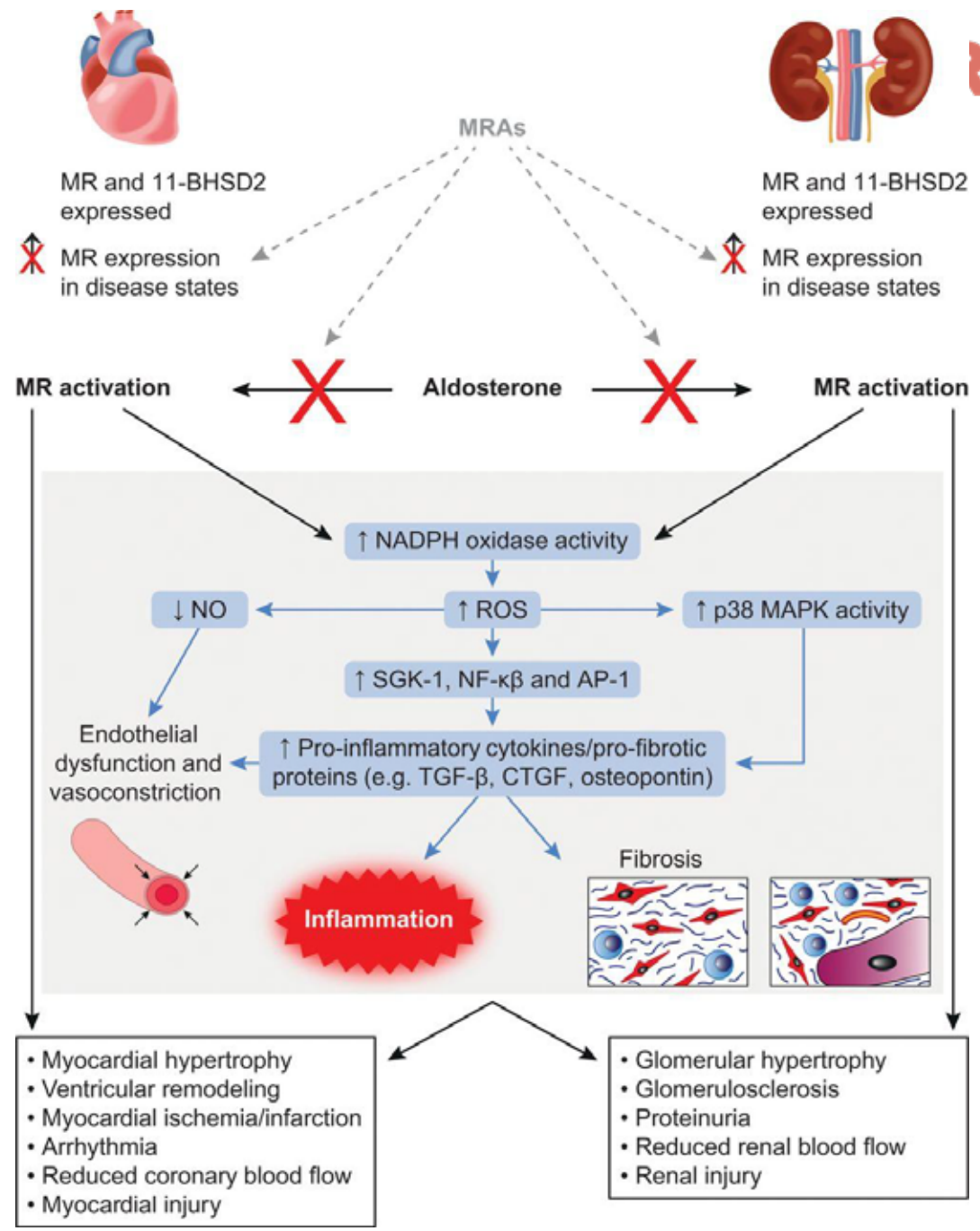


# Antagonistas dos mineralocorticóides

**DCV**  
Tratamento da HTA  
Tratamento ICFejR (1A)

**DRC**  
Redução uACR/uPCR 25-53%

Uso limitado pelos efeitos secundários  
**Hiper K!**



Uma iniciativa Com o apoio



## FIDELIO-DKD: Significantly improved renal and CV outcomes with finerenone vs placebo

### Primary outcome



17.8% finerenone  
vs 21.1% placebo  
HR 0.82  
95% CI 0.73–0.93  
p=0.001



Significant reduction in kidney failure,  
sustained  $\geq 40\%$  decrease in eGFR from  
baseline or death from renal causes

### Secondary outcome



13.0% finerenone  
vs 14.8% placebo  
HR 0.86  
95% CI 0.75–0.99  
p=0.03



Significant reduction in CV death,  
nonfatal MI, nonfatal stroke or  
hospitalization for heart failure

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction.  
Bakris GL, et al. *New Engl J Med.* 2020;doi:10.1056/NEJMoa2025845.

touch  
ENDOCRINOLOGY®



## DM e DRC

**Apenas 30-40% diabéticos desenvolvem nefropatia ⇒ Fatores de risco**

- **Suscetibilidade:** (idade, género, etnia, Hx familiar)
- **Iniciação:** Hiperglicemia; Hiperfiltração, Lesão Renal Aguda (LRA)
- **Progressão:** Hiperglicemia, Hipertensão, obesidade, hiperuricemia, tabagismo, noxas
- Marcadores de progressão ( albuminúria, H-FABP; HMW-adiponectina; transferrina)

### Objetivo

- Prevenção primária ou secundária dos fatores de risco e de **progressão para DRC**
- **Redução do risco de morte CV**



## Complexidade e otimização da gestão de medicação na doença renal crónica.

- **Medicina baseada na evidência vs medicina centrada do paciente**
  - Controlo da doença vs controlo de sintomas e complicações
  - Polifarmácia/ Aderência terapêutica
  - Interações medicamentosas
  - Efeitos secundários e adversos da medicação



## Gestão da medicação do DRC em 2021

- **Armas terapêuticas disponíveis e eficazes na diminuição da progressão para DRC:**
  - **iECA/ARA** (HTA, DM; DRC proteinúrica)
  - **iSGLT2** (Dapagliflozina: DM e DRC estádios 2 a 4)

### Atenção !

- Fase inicial com agravamento da TFG --- benefícios a longo prazo.
- Titulação a dose máxima tolerada, se necessário com controlo do K (dieta e captador)
- Manutenção segura até fases tardias da DRC
- Suspensão em situação aguda (cirurgias, febre, vômitos, diarreia)





- **Armas terapêuticas no controlo de FR, sintomatologia e complicações da DRC**
- **iSGLT2**- controlo metabólico reduzido com TFG < 30 ml/m; **indicados na ICFejR.**  
(Benefícios adicionais: ↓ peso; PA; diurético e ac. úrico)
- **arGLP1** (obesidade; DM; **indicados na redução do risco DCV**)
- **MRA** (eventualmente uteis na redução da proteinúria (DM /HTA), **indicados se ICFejR**)
- **B bloqueantes** (HTA e **indicados se IC**)
- **Diuréticos** (controlo de volume como necessário - diuréticos de ansa com TFG <30 ml/m)
- **Estatinas** (DM1 >18 anos; DM2 >50 anos ou se CAD; DCerVasc ou risco CV ↑)
- **Inibidores plaquetários** (prevenção secundária DCV)



- **Captadores de K** (Patirómero << resina)
- **Ferro e EPO** (benefícios na anemia e IC)
- **Vit D3** ( benefícios na proteinúria; Doença mineral e óssea e DCV)
- **Bicarbonato** (controlo da acidose útil na progressão DRC; DMO e DCV)

# RENAL4ALL

24 - 27 de Maio



## 27 MAIO | MÓDULO 4

**Guidelines e mais recentes  
recomendações para o tratamento  
da DRC**

**CARLA SANTOS ARAÚJO**

*Serviço de Nefrologia*

*ULSM, Hospital Pedro Hispano*





## Updates to the KDIGO guideline format

### Practice Points are used when

- No systematic review was conducted
- There is insufficient evidence
- Evidence is inconclusive
- The alternative option is illogical
- Guidance is discretionary for the physician
- Consensus statements providing guidance are needed in the absence of evidence. Benefits and harms will not be explicitly discussed
- Guidance does not require an explicit discussion of values and preferences or of resource considerations, although it is implied that these factors were considered
- The guidance may be more useful as a table, figure, or algorithm

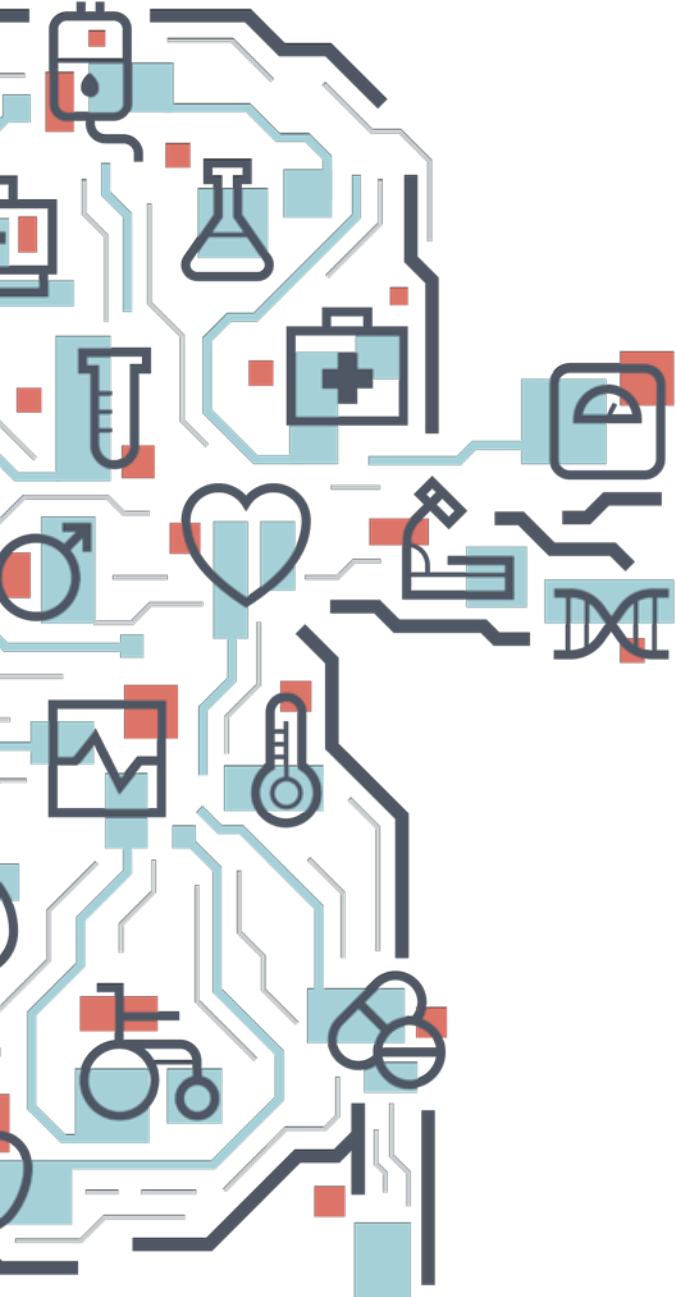
### Recommendations are provided when

- Systematic review was conducted
- Ample/significant evidence is available
- Evidence shows a clear preference for one action over the alternatives
- Guidance is always actionable
- Consensus statements are supported with evidence and explicit discussion of their balance of benefits and harms, values and preferences is necessary
- Application of guidance requires explicit discussion of values and preferences or on resource considerations
- The guidance requires a more thorough explanation in text (i.e., rationale)

New guideline disseminated

Start with recommendations

Consider relevant practice points





1

# Diagnóstico da DRC – Quem?

## Determine At-Risk Individuals and Populations



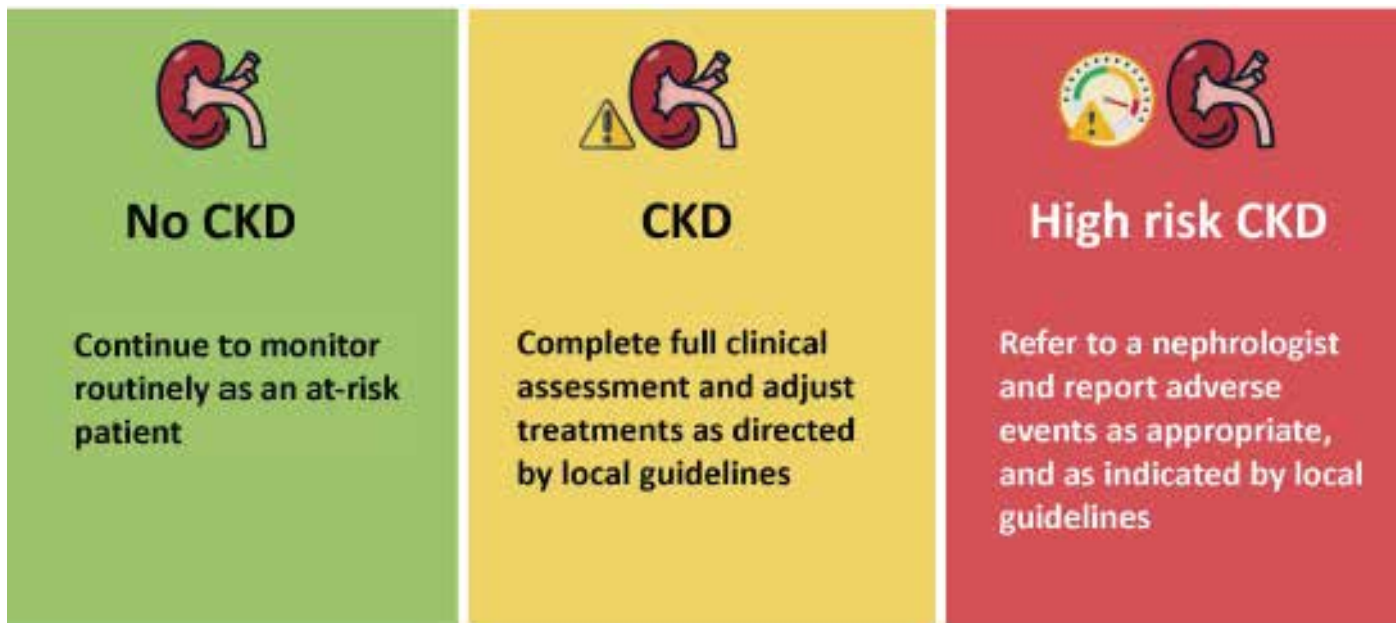
Screen for CKD in individuals with hypertension, diabetes, and/or cardiovascular disease

Consider other factors including  
Demographics, older age, race/ethnicity  
Other systemic diseases that impact kidneys  
Genetic risk factors  
Environmental exposures

- DM tipo 2 com 3 anos de evolução
- HTA com 5 anos de evolução



# 1 Diagnóstico da DRC – estratificação do risco



Importância da avaliação seriada ao longo do tempo



## 1

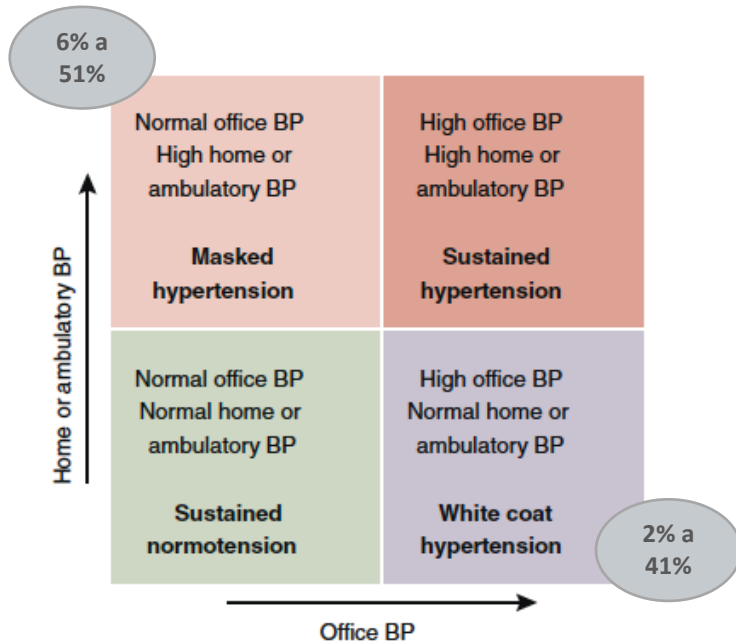
# Monitorização da DRC – progressão da doença

## 2.1.3: Define CKD progression based on one of more of the following (*Not Graded*):

- Decline in GFR category ( $\geq 90$  [G1], 60–89 [G2], 45–59 [G3a], 30–44 [G3b], 15–29 [G4],  $< 15$  [G5] ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). A certain drop in eGFR is defined as a drop in GFR category accompanied by a **25% or greater drop in eGFR from baseline.**
- Rapid progression is defined as a **sustained decline in eGFR of more than 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/yr.**
- The confidence in assessing progression is increased with increasing number of serum creatinine measurements and duration of follow-up.

2

# Controlo Pressão Arterial – avaliação



**Table 1 | Preparations for blood pressure measurement**

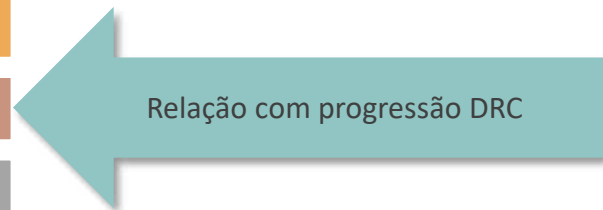
**Office or home<sup>7-9</sup>**

- No talking or use of smartphone during the procedure
- No exercise, nicotine, or caffeine for at least 30 minutes prior to measurement
- Remove clothing covering location of cuff
- Seated comfortably with legs uncrossed and back and arm supported for at least 5 minutes prior to measurement
- Verify cuff size is correct
- Middle of the cuff should be placed at the level of the right atrium

**Automatic oscillometric measurements<sup>10,11</sup>**

- Average of 2-5 measurements at intervals of 1-2 minutes

- Avaliação casual
- || Avaliação ambulatória
- Avaliação standardizada



Valor da monitorização ambulatória da TA  
Promoção do autocuidado





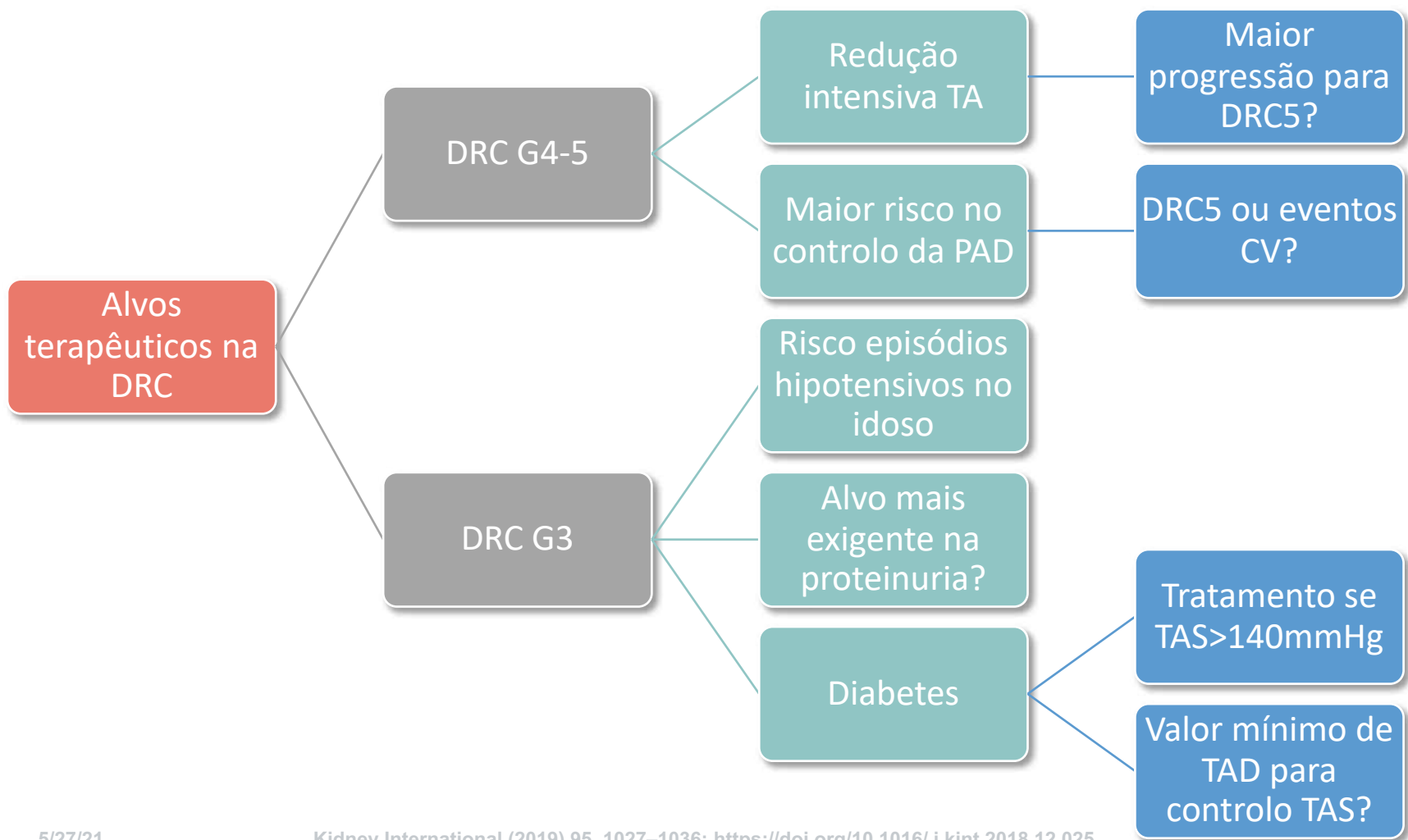
## 2

## Controlo Pressão Arterial – valor alvo

- 3.1.4: We recommend that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and urine albumin excretion <30 mg/24 hours (or equivalent\*) whose office BP is consistently >140 mm Hg systolic or >90 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to **maintain a BP that is consistently  $\leq 140$  mm Hg systolic and  $\leq 90$  mm Hg diastolic.** (1B)
- 3.1.5: We suggest that in both diabetic and non-diabetic adults with CKD and with urine albumin excretion of  $\geq 30$  mg/24 hours (or equivalent\*) whose office BP is consistently >130 mm Hg systolic or >80 mm Hg diastolic be treated with BP-lowering drugs to **maintain a BP that is consistently  $\leq 130$  mm Hg systolic and  $\leq 80$  mm Hg diastolic.** (2D)

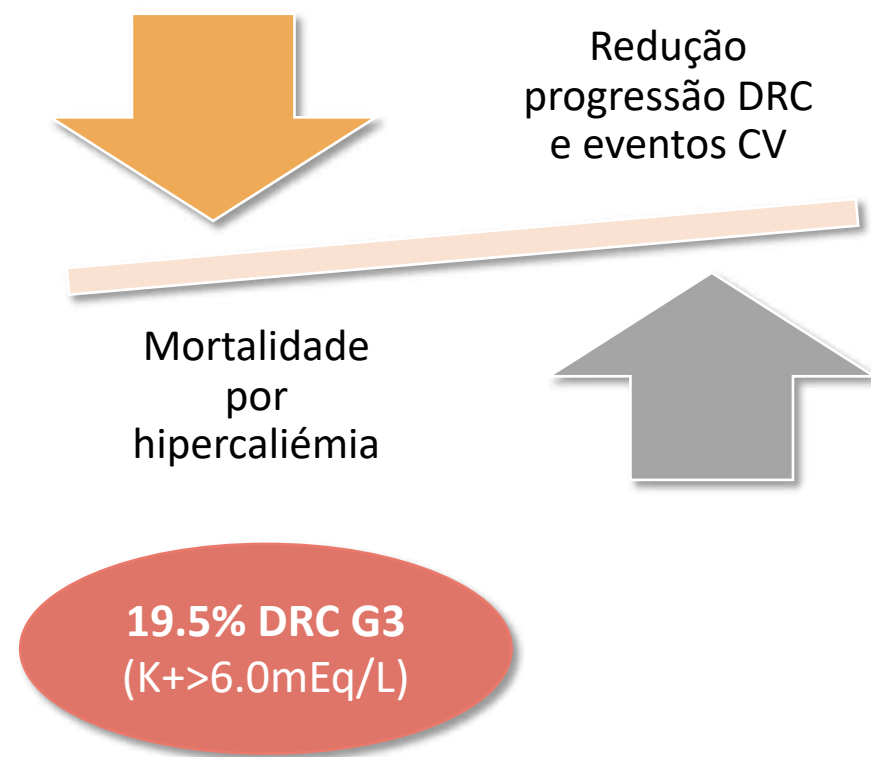
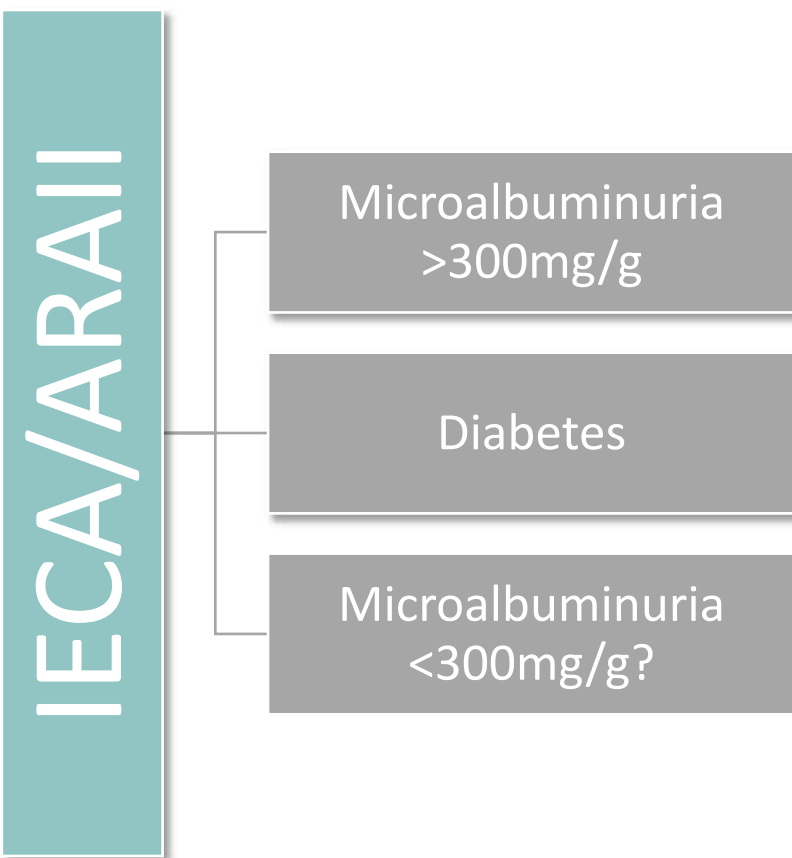


# 2 Controlo Pressão Arterial – valor alvo





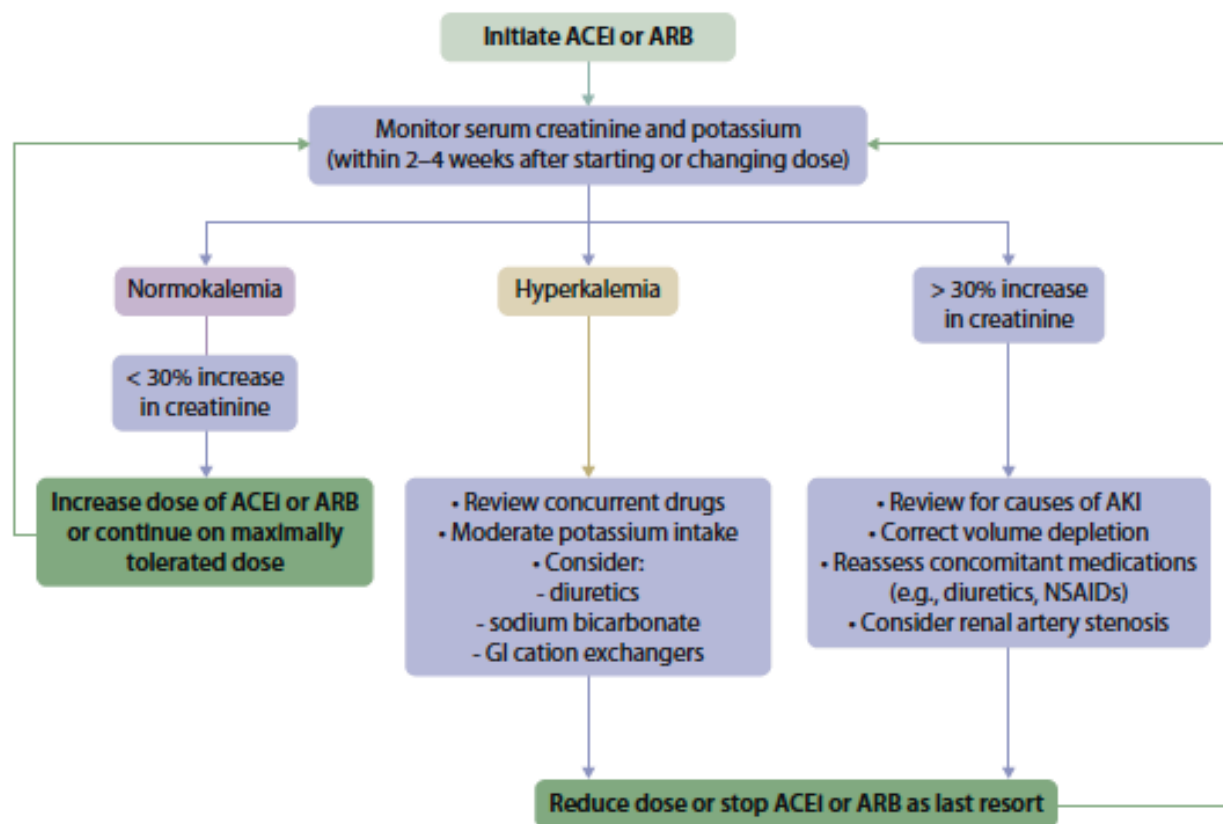
## 2 Controlo Pressão Arterial – fármacos eleição





2

# Monitorização das medidas farmacológicas

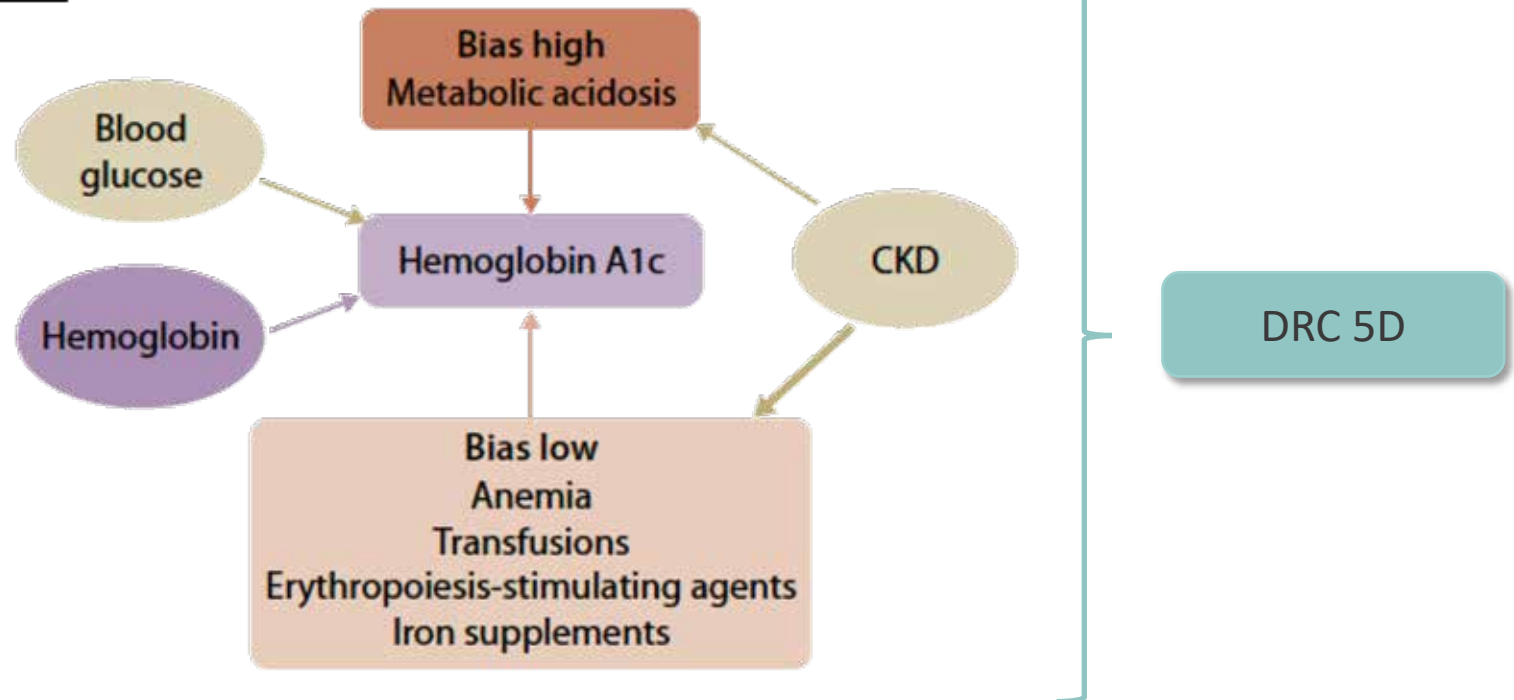


3

# Controlo Diabetes Mellitus - monitorização

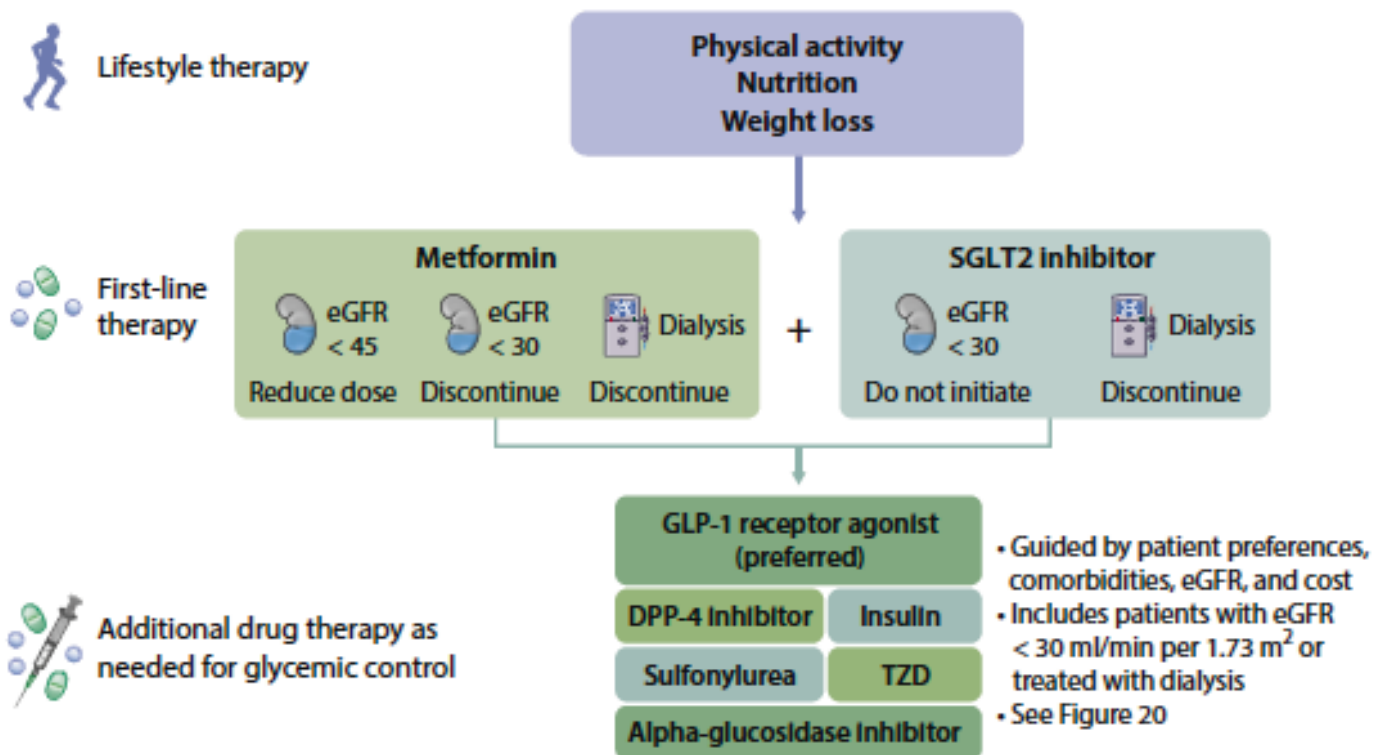
## 2.1 Glycemic monitoring

**Recommendation 2.1.1:** We recommend using HbA1c to monitor glycemic control in patients with diabetes and CKD (1C).



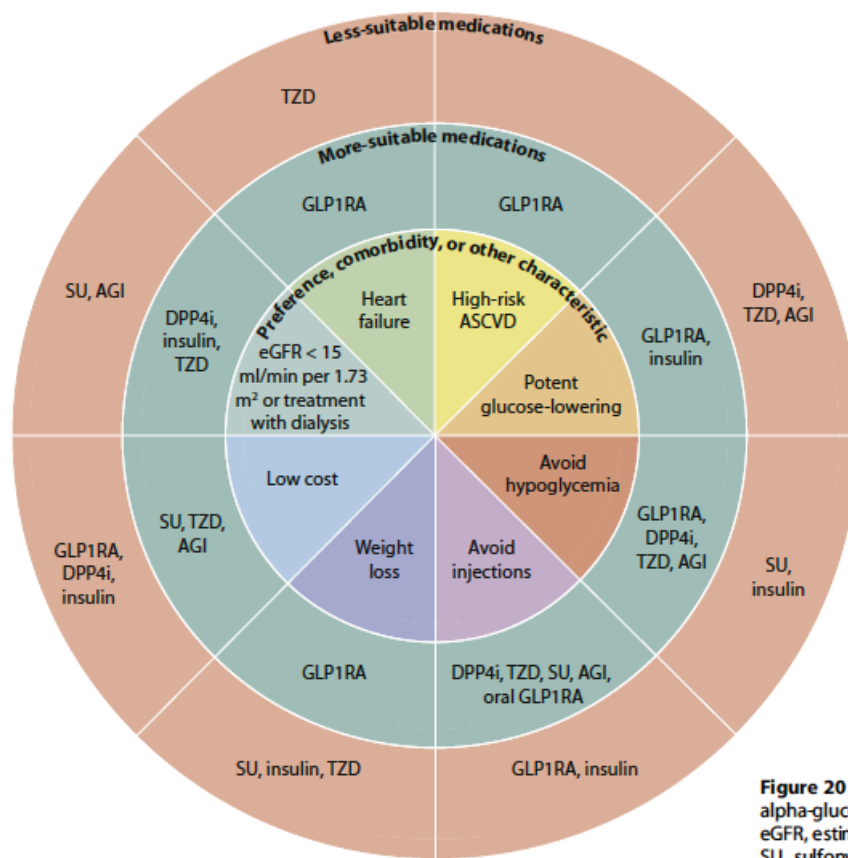


# 3 Controlo Diabetes Mellitus – medidas terapêuticas





# 3 Fatores que influenciam seleção outros fármacos

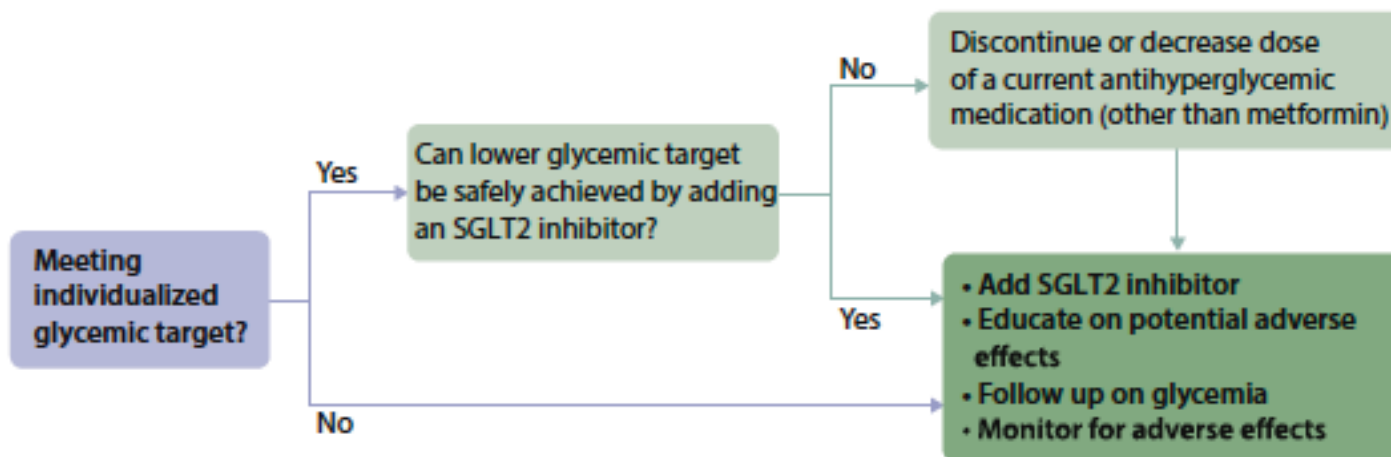


**Figure 20 | Patient factors influencing the selection of glucose-lowering drugs other than SGLT2i and metformin in T2D and CKD.** AGI, alpha-glucosidase inhibitor; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; SU, sulfonylurea; T2D, type 2 diabetes; TZD, thiazolidinedione.



3

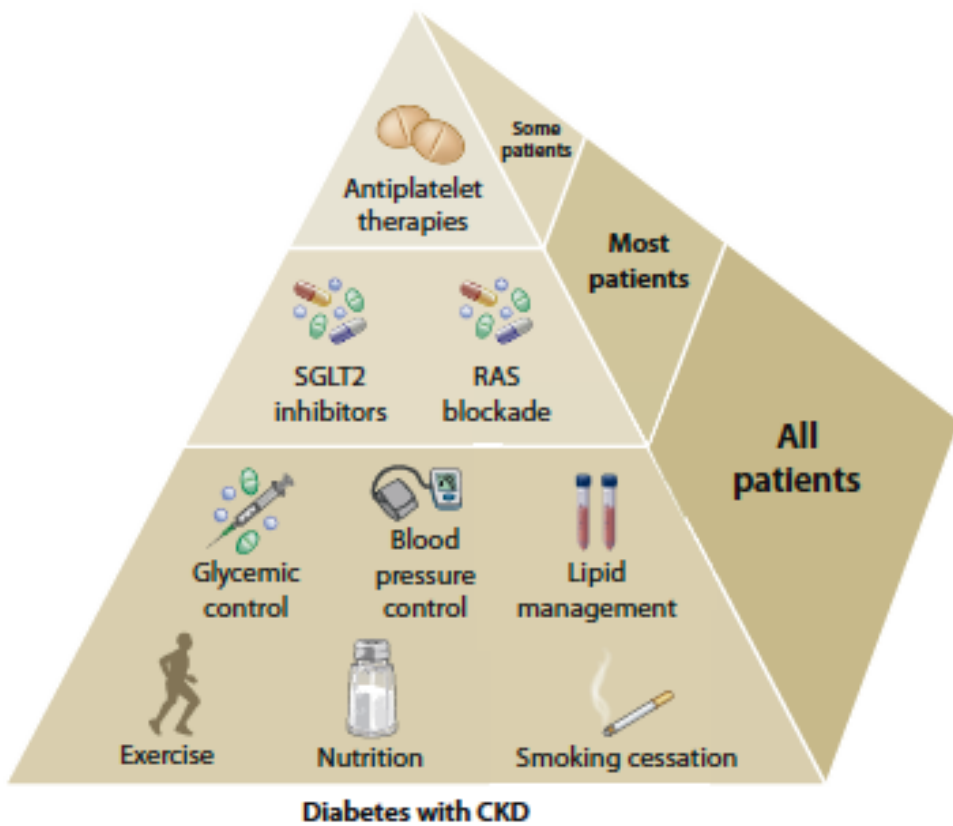
# Otimização terapia com SGLT2i







# 3 Controlo fatores risco cardiorenais



COMPREHENSIVE CARE



Redução do risco de progressão de DRC e de doença cardiovascular





5

# Controlo da Anemia

Mikhail et al. *BMC Nephrology* (2017) 18:345  
DOI 10.1186/s12882-017-0688-1

BMC Nephrology



CORRESPONDENCE Open Access

## Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease



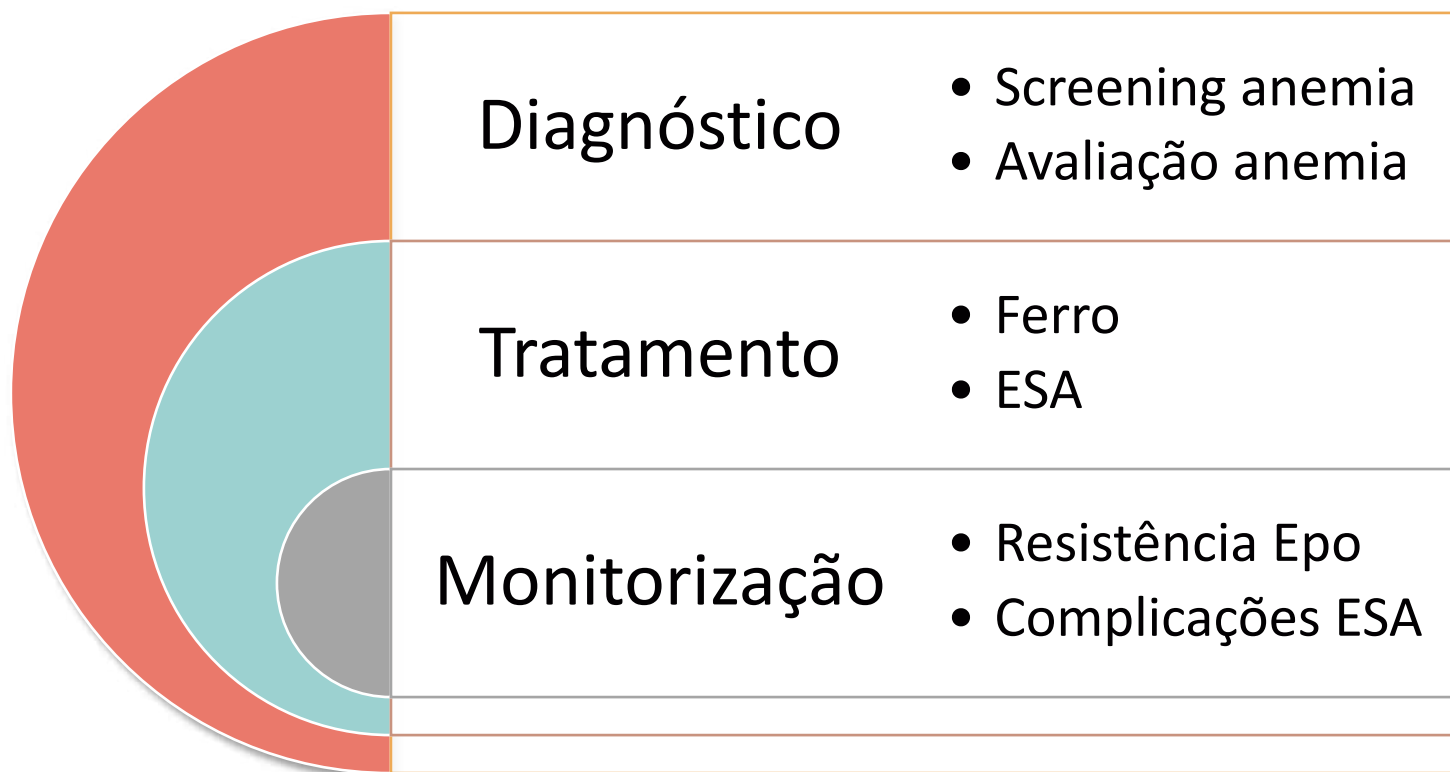
Ashraf Mikhail<sup>1\*</sup>, Christopher Brown<sup>1</sup>, Jennifer Ann Williams<sup>1</sup>, Vinod Mathrani<sup>2</sup>, Rajesh Shrivastava<sup>1</sup>, Jonathan Evans<sup>3</sup>, Hayleigh Isaac<sup>4</sup> and Sunil Bhandari<sup>5</sup>

2017



5

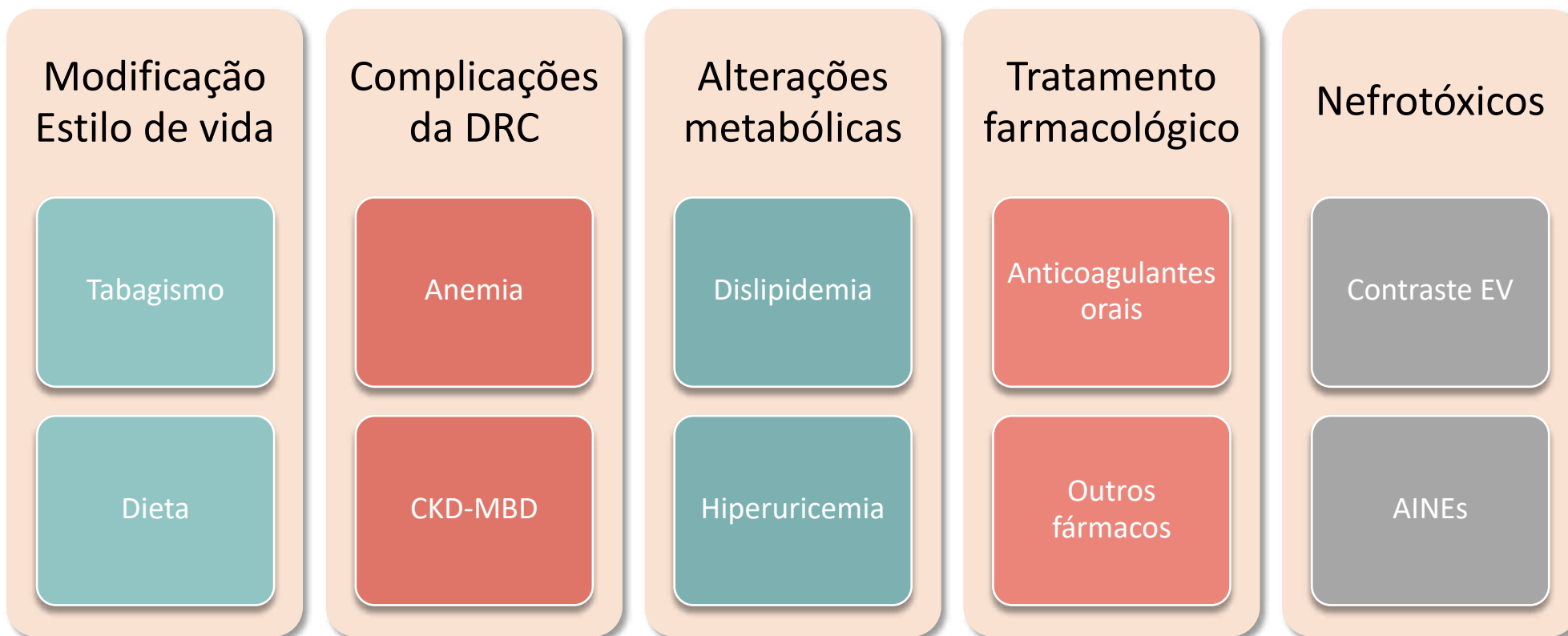
# Controlo da Anemia





6

# Outras áreas da DRC





## Conclusões

Guidelines podem ajudar a promover uma gestão clínica baseada em evidência de elevada qualidade

Não encerram em si a totalidade (ou atualidade) do conhecimento sobre uma determinada área clínica

Na DRC podem funcionar como elemento agregador entre diversas especialidades e ajudar a promover a abordagem multidisciplinar da doença renal

**FIM**

