ISSN Impresso: 1809-8320
ISSN Online: 2675-2638
http://integracao.unifip.edu.br/

INIBIDORES DE SGLT-2 PARA PREVENÇÃO DA INSUFICIÊNCIA RENAL EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

SGLT-2 INHIBITORS IN PREVETING RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Giovanna Saraiva Silva[1]
Débora Rayane Lacerda da Silva[2]
Júlia Saraiva Silva[3]
Maria Eduarda Mulato do Vale[4]
Maria Emanuelly Batista Lacerda[5]
Marta Lígia Vieira Melo[6]

RESUMO

O Diabetes Mellitus é uma das doenças mais comuns globalmente, sendo a insuficiência renal diabética uma de suas principais complicações, exigindo novos tratamentos, como os inibidores de SGLT2. Este estudo visa destacar o papel desses inibidores na prevenção da insuficiência renal em pacientes com diabetes tipo 2. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, feita através da busca de artigos nas bases de dados PubMed e BVS, por meio dos descritores "Diabetic Nephropathies"; "Prevention" e "SGLT-2 Inhibitors". Foram pré-selecionados 216 artigos e uma amostra final de 16 documentos. Os resultados mostraram que esta classe medicamentosa apresenta múltiplos mecanismos de ação, como a redução da hipertensão intraglomerular e inflamação, sendo mais eficazes que outras terapias na proteção renal. Conclui-se que os inibidores de SGLT-2 são promissores na prevenção e tratamento da insuficiência renal.

Palavras-Chave: Inibidores de SGLT2; Insuficiência Renal; Nefropatia diabética.

ABSTRACT

[1]Graduanda do curso de Medicina no Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB. E-mail: giovannasaraiva73@gmail.com
[2] Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: deborasilva@med.fiponline.edu.br
[3] Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: juliasilva@med.fiponline.edu.br
[4]Graduanda do curso de Medicina no Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB. E-mail: dudamulatodovale@gmail.com
[5]Graduando(a) em Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: marialacerda@med.fiponline.edu.br
[6]Mestra em Saúde Coletiva. Docente no Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras-PB. E-mail: martaligiafisio@gmail.com

Diabetes Mellitus is one of the most common diseases globally, with diabetic nephropathy being one of its main complications, necessitating new treatments such as SGLT2 inhibitors. This study aims to highlight the role of these inhibitors in preventing renal failure in patients with type 2 diabetes. It is an integrative literature review, conducted through searches of articles in the PubMed and BVS databases using the descriptors “Diabetic Nephropathies,” “Prevention,” and “SGLT-2 Inhibitors.” A total of 216 articles were pre-selected, with a final sample of 16 documents. The results showed that this class of drugs has multiple mechanisms of action, such as reducing intraglomerular hypertension and inflammation, and is more effective than other therapies in renal protection. It concludes that SGLT-2 inhibitors are promising in the prevention and treatment of renal failure.

Keywords: Diabetic Nephropathy; Renal Insufficiency; SGLT2Inhibitors.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças mais prevalentes no mundo, representando uma ameaça significativa e crescente à saúde humana. Em 2018, aproximadamente 463 milhões de indivíduos foram afetados por diabetes, e esse número deve chegar a 700 milhões até 2045. A Doença Renal Diabética (DRD), uma complicação microvascular comum associada ao diabetes, afeta cerca de 20-40% dos pacientes diabéticos e, em alguns casos, pode progredir para Doença Renal Terminal - DRT (Li *et al*, 2023).

A DRD se manifesta clinicamente com microalbuminúria persistente, taxa de filtração glomerular reduzida ou ambas, levando eventualmente à insuficiência renal e à doença renal em estágio terminal, uma das principais causas de baixa qualidade de vida e alta mortalidade. (Zhao *et al*., 2022).

Atualmente o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) é uma opção para prevenir resultados renais adversos graves em diabéticos, sendo a principal recomendação pelas diretrizes de prática clínica para o tratamento de pessoas com diabetes tipo 2 com alto risco de desenvolver doença renal. No entanto, mesmo com seu uso, o risco residual permanece alto, assim como o crescimento no percentual de insuficiência renal, necessitando urgentemente de novos tratamentos mais eficazes (Neuen *et al*., 2019).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) são uma nova classe de agentes antidiabéticos que reduzem os níveis de glicose no sangue devido um aumento na excreção de glicose e sódio pela urina. Contudo, outros efeitos farmacológicos desses medicamentos estão sendo estudados, pois como resultado do aumento da glicosúria e natriurese, há uma redução da hipertensão intraglomerular, promovendo a contração do volume plasmático, reduzindo a pressão arterial, o peso corporal e os níveis de ácido úrico. Dados seus efeitos intra e extra renais, os inibidores de SGLT2 foram sugeridos para conferir renoproteção

em pacientes com diabetes tipo 2 (Bae *et al.*, 2019; Ferreira *et al.,* 2023).

A insuficiência renal consequente ao diabetes tipo 2 é um grande e crescente desafio, tanto para os pacientes, suas famílias e cuidadores, como para os sistemas de saúde e governos. Neste sentido, constitui um fator importante procurar elucidar sobre novos e possíveis tratamentos alternativos com o propósito de prevenir e tratar a nefropatia diabética, devido a sua alta incidência na população e complicações que deterioram a qualidade de vida. O presente estudo tem por objetivo principal destacar o papel dos inibidores de SGLT2 para prevenção da insuficiência renal em pacientes com DM tipo 2.

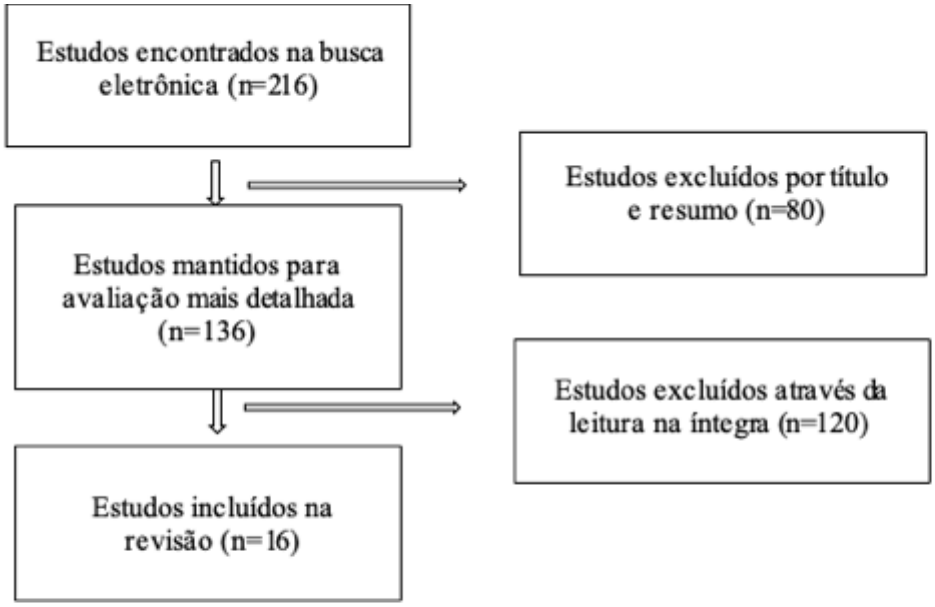
MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura que busca captar, reconhecer e sintetizar a produção do conhecimento acerca de um assunto ou tema. Esta pesquisa obedecerá à seguintes etapas metodológicas: estabelecimento da questão norteadora; seleção e obtenção de artigos (critérios de inclusão e exclusão); avaliação dos estudos pré-selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Com esse propósito, em agosto de dois mil e vinte quatro, efetuou-se um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados nos periódicos indexados nas bases de dados da Biblioteca Nacional em Saúde (BVS) e National Library of Medicine (PUBMED). Foram utilizados como descritos em ciência da saúde: “Diabetic Nephropathies”; “Prevetion” e “SGLT-2 Inhibitors”. O operador booleano AND foi usado para cruzamento entre os termos. Foram encontrados por meio da estratégia de busca 34 estudos na PUBMED e 182 na BVS. Os critérios de inclusão foram: artigos completos, publicados no período de 2019 a 2024 e realizados em humanos, não havendo exclusão quanto ao idioma. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor, publicações que se repetem nas bases de dados, trabalhos de conclusão de curso e textos incompletos.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, a análise dos resultados foi feita, inicialmente, por meio dos títulos e resumos dos artigos, excluindo-se 80 publicações por título. Aqueles selecionados foram, então, submetidos a leitura completa. A avaliação final resultou em 13 estudos para elaboração da presente revisão. A figura 1, a seguir, apresenta o fluxograma que caracteriza o processo de seleção dos artigos.

FIG 1: Fluxograma de Seleção dos artigos



Fonte: Elaboração dos autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Ação

Múltiplos mecanismos contribuem para os efeitos nefroprotetores dos iSGLT2s em pacientes com DT2. Isso inclui: (1) Restauração do feedback tubuloglomerular aumentando o fornecimento de sódio na mácula densa, levando à constrição arteriolar aferente e à redução da hiperfiltração glomerular, (2) Diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona intra-renal, que também contribui para a redução da hiperfiltração glomerular, (3) Aumento da produção de corpos cetônicos, que serve como um combustível alternativo para a produção de trifosfato de adenosina nas mitocôndrias, o que ajuda a atenuar a inflamação, e (4) Proteção contra hipóxia, estresse oxidativo e fibrose (Ravindran; Munusamy, 2022).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 são medicamentos redutores da glicose que também reduzem pressão arterial, peso corporal e albuminúria e podem ter efeitos hemodinâmicos diretos no rim, impedindo os danos gerados pela hiperglicemia crônica aos vasos sanguíneos renais. Vai haver uma competição com a proteína SGLT2 pela ligação da glicose nos túbulos renais, ao impedir que ocorra, há diminuição da reabsorção de glicose, sódio e água urinária, suavizando a carga da filtração renal (Dai *et al.*, 2023; Neuen *et al.*,2019).

A reabsorção de sódio no túbulo proximal renal auxilia no ajuste do feedback dos

glomérulos para reduzir a pressão intraglomerular. Embora isso possa resultar em uma diminuição aguda nos níveis de TFG estimada (TFGe), sua estabilidade foi vista à longo prazo, levando a um efeito protetor de suas funcionalidades em diabéticos de longa data (Cao *et al.*, 2022).

Outros efeitos dos iSGLT2s também foram preconizados para explicar o resultado renal melhorado, como a redução de peso corporal, redução da pressão arterial e rigidez arterial, melhora da hipóxia renal, diminuição de eventos cardiovasculares e inibição de vias pró inflamatórias e pró-fibróticas. Além disso, dados recentes indicam que esses medicamentos, assim como a restrição calórica, revertem diretamente as mudanças metabólicas prejudiciais induzidas pela hiperglicemia no córtex renal, prevenindo o acúmulo de intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico e o estresse oxidativo (Van *et al.*, 2020).

A canaglifozina exerce efeitos anti inflamatórios, anti fibróticos e protege contra a desregulação da matriz extracelular devido a diminuição da concentração plasmática dos receptor TNF1 (TNFR1), interleucina-6 (IL-6), metaloproteinases de matriz 7 (MMP7) e fibronectina 1 (FN1, o quais, são marcadores associados a perda progressiva da função renal. Assim, contribuindo para a reversão de processos moleculares relacionados à inflamação, desregulação da matriz extracelular e fibrose (Heerspink *et al*., 2019).

Efetividade

Quanto a efetividade do medicamento aferiu-se que a canaglifozina preveniu de forma consistente e segura eventos renais e cardiovasculares em pacientes com albuminúria substancial em categorias de taxa de filtração glomerular estimada de 30 a <45, 45 a <60 e 60 a < 90ml/min por 1,73$m^{2.}$ Embora os benefícios relativos tenham sido consistentes em todas as categorias de TFGe, a proteção contra eventos renais e cardiovasculares foi maior à medida que os níveis de TFGe diminuíram, com seu pico benéfico absoluto nos subgrupos de TFGe mais baixos (Jardine *et al.*, 2020).

Em alguns pacientes ocorre um declínio inicial da taxa de filtração glomerular estimada nas primeiras semanas após o início do tratamento devido a redução da rigidez arterial e da pressão intraglomerular. No entanto, a nefroproteção é mantida em todos os casos, sendo importante destacar que a TFGe não é um parâmetro apropriado para avaliar a verdadeira mudança na função renal de um paciente após receber tratamento com inibidores de SGLT2, dado que pode potencialmente levar à decisão inadequada de descontinuar a terapia medicamentosa (Gunes-Altan *et al.*, 2024; Scheen AJ., 2023).

Segundo Zhang *et al.* (2024) o tratamento com a empaglifozina diminuiu significativamente os níveis séricos de ácido úrico, o que enfatiza seu efeito protetor nos túbulos renais, dado que quando a função renal está prejudicada, ocorre hiperuricemia, tornando-se um marcador de lesão tubular nos estágios iniciais, conhecido. Outros biomarcadores quando associados ao ácido úrico trazem maior sensibilidade à identificação das lesões, como o KIM 1 e o NGAL.

Em relação a pacientes com TFGe < 30ml/min por 1,73m^{2}na análise post hoc de participantes no estudo CREDENCE, percebeu-se que os efeitos da canaglifozina nos resultados renais, cardiovasculares e de mortalidade foram consistentes com aqueles observados em participantes com TFGe ≥ 30ml/min por 1,73m^{2}na randomização, apoiando assim, o uso e a continuação do tratamento com inibidor de SGLT2, mesmo em pacientes com taxa de filtração glomerular mais baixa até o início da diálise de manutenção ou recebimento de um transplante renal (Bakris *et al* ., 2020; Delanaye, Scheen 2023).

Comparação com outros medicamentos

A meta análise de rede de 16 ensaios clínicos randomizados comparou a eficácia dos inibidores de SGLT2 a outros antidiabéticos como os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1Ras) e inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) para identificar a classe de medicamentos que reduziria o risco cardiovascular e renal em maior extensão em pacientes com doença renal diabética. Os resultados mostraram que, em comparação com outros tratamentos, a intervenção com inibidores de SGLT2 levou aos resultados mais favoráveis, reduzindo o risco de duplicação da creatinina sérica ou um declínio de 40% ou mais na TFGe, desenvolvimento de DRC ou morte devido a doença renal em 26% em comparação com GLP-1RAS e em 36% em comparação com inibidores de DPP-4.
Provando assim, a superioridade desta classe medicamentosa na redução do risco de eventos renais, não apenas em comparação com o placebo, mas também em comparação a outras classes medicamentosas (Cao, 2022).

Eficácia em relação a diferenças de gênero e etárias

Segundo Yi *et al.* (2023) na análise post hoc do estudo CREDENCE a canaglifozina reduziu consistentemente o risco relativo de eventos renais em pessoas com doença renal diabética em ambos os sexos e em todos os subgrupos etários. Embora os benefícios relativos

da canaglifozina tenham sido consistentes em todas as faixas etárias, o menor risco de eventos renais e menor inclinação da TFGe em pessoas com mais de 70 anos se traduziram em benefício absoluto reduzido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no exposto, foi possível concluir que os inibidores de SGLT-2 são medicamentos que atuam por meio de diversos mecanismos de ação, ultrapassando o simples controle glicêmico, função para a qual foram inicialmente indicados. Estudos demonstraram que esses fármacos exercem um efeito renoprotetor significativo em pacientes com doença renal diabética ou em indivíduos com alto risco de desenvolver essa condição. O benefício observado é ainda mais evidente em pacientes com menores taxas de filtração glomerular esperada, mostrando-se eficazes independentemente da idade e do sexo dos pacientes.

Embora sejam necessários estudos adicionais, mais abrangentes e detalhados, é possível inferir que essa classe de medicamentos apresenta um elevado potencial para oferecer um tratamento mais eficiente. Além de evitar a progressão da doença renal, também pode desempenhar um papel preventivo na insuficiência renal em pacientes diabéticos, quando comparada a outras opções terapêuticas disponíveis com objetivos semelhantes. Dessa forma, os inibidores de SGLT-2 despontam como uma alternativa promissora para melhorar os desfechos renais, promovendo um impacto positivo na qualidade de vida e no prognóstico desses pacientes.

REFERÊNCIAS

BAE, J. H. *et al*. Effects of sodium-glucose contransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Trials. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 2019.

BAKRIS, G. *et al*. Effects of canagliflozin in patients with baseline Egfr<30 ml/min per 1,73m2: Subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial. **Clinical jornal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 15, n. 12, p. 1705-1714, 2020.

CAO, H. *et al*. Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetc kidney disease: A systematic review and network meta analysis. **Diabetes, obesity & metabolismo**, v. 24, n. 8, p. 1448-1457, 2022.

DAI, Z-C, *et al*. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. **Frontiers in immunology**, v. 14, 2023.

DELANAYE, P; SCHEEN, A. J. EMPA-KIDNEY: empagliflozin in chronic kidney disease. **Revue medicale de Liege**, v. 78, n. 1, p. 24-28, 2023.

FERREIRA, F. J. G. *et al* . O uso dos inibidores SGLT2 na melhora do desfecho clínico em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo em Saúde**, v. 23, p. e11571, 2023.

GUNES-ALTAN, M. *et al*. Is GFR decline induced by SGLT2 inhibitor of clinical importance?. **Cardiovascular diabetology**, v. 23, n. 1, 2024.

HEERSPINK, H. J. L. *et al*. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhbitors in diabetic kidney disease. **Diabetologia**, v. 62, n. 7, p. 1154-1166, 2019.

JARDINE, M. J. *et al*. Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 31, n. 5, p. 1128-1139, 2020.

LI, Bo. *et al*. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. **Kidney International**, 2023.

NEUEN, B. L. *et al*. SGLT2 inhibitors for the prevetion of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 11, p. 845-854, 2019.

RAVINDRAN, S; Munusumy, S. Renoprotective mechanisms of sodium-glucose co transporter 2 (SGLT2) inhibitors against the progression of diabetic kidney disease. **Journal of cellular physiology**, v. 237, n. 2, p. 1182-1205, 2022.

SCHEEN AJ, Delanaye P. Inibidores SGLT2: foco no rim e na nefroproteção. **Ver Med Suíça**, v. 78, n. 1, p. 24-28, 2023.

VAN Bommel. *et al*. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation Rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. **Kidney international**, v.97, n. 1, p. 202-212, 2020.

YI, T. W. *et al*. Kidney and cardiovascular effects of canagliflozin according to age and sex: A post hoc analysis of the CREDENCE randomized clinical trial. **American jornal of kidney diseases: the oficial jornal of the National Kidney Foundation**, v. 82, n. 1, p. 84-96.e1, 2023.

ZHANG, C. *et al*. Empagliflozin's role in early tubular protection for type 2 diabetes patients. **Molecular medicine (Cambridge, Mass)**, v. 30, n. 1, 2024.

ZHAO, Yonghui. *et al*. Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and network meta analysis. **Diabetes Care**, 2022.