



B1

ISSN: 2595-1661

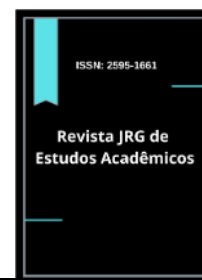
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Repercussões clínicas do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com nefropatia diabética

Clinical Repercussions of SGLT2 Inhibitors in Patients with Diabetic Nephropathy

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1693

ARK: 57118/JRG.v7i15.1693

Recebido: 29/11/2024 | Aceito: 05/11/2024 | Publicado *on-line*: 06/12/2024

Carlos Eduardo Ferreira Nunes¹

<https://orcid.org/0009-0006-0867-0932>

<http://lattes.cnpq.br/6415149664914787>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: carlos.eduardofn10@gmail.com

Fabiano dos Santos¹

<https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

<http://lattes.cnpq.br/5563906801910199>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: fabianosantos2012pgm@hotmail.com

Ítala Vitória Nunes¹

<https://orcid.org/0009-0004-0677-2551>

<http://lattes.cnpq.br/9179911581231160>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: italavitoria12@gmail.com

Ana Paula Fernandes da Silva²

<https://orcid.org/0000-0003-3264-2625>

<http://lattes.cnpq.br/8969810893566749>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: anap.fernandes@afya.com.br



Resumo

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal em estágio terminal nos países desenvolvidos e é mais comum no diabetes tipo 2 (DM2). A hiperglicemia desempenha um papel central na progressão da doença, com fatores como resistência à insulina e inflamação contribuindo para o declínio da função renal. Inibidores de SGLT2 são uma classe farmacológica eficaz no controle da glicose e proteção renal em pacientes com DM2. Desta forma, esta seguinte pesquisa tem por objetivo compreender e sintetizar informações das repercussões clínicas do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com nefropatia diabética, avaliando os efeitos desses medicamentos na evolução da doença renal, bem como investigando os mecanismos de ação envolvidos. Trata-se de uma revisão integrativa, que resultou em 9 artigos para análise desta revisão. Os resultados apresentados apontam que os inibidores de SGLT2 demonstraram potencial para preservar a função renal e

¹ Graduando(a) em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE.

² Doutora em Biologia Aplicada à Saúde – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE

retardar a progressão da nefropatia diabética, com benefícios evidentes em pacientes com e sem comprometimento renal. A canagliflozina e empagliflozina, em particular, mostraram eficácia na redução da albuminúria e na melhora dos desfechos renais e cardiovasculares. Embora os efeitos adversos sejam raros, o uso desses medicamentos em idosos com função renal comprometida deve ser cauteloso. Consequentemente, estudos futuros são essenciais para entender melhor os mecanismos moleculares e os benefícios a longo prazo desses tratamentos.

Palavras-chave: SGLT2; Nefropatia Diabética; Diabetes Mellitus Tipo 2.

Abstract

Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease in developed countries and is more common in type 2 diabetes (T2D). Hyperglycemia plays a central role in the progression of the disease, with factors such as insulin resistance and inflammation contributing to renal function decline. SGLT2 inhibitors are an effective pharmacological class for glucose control and renal protection in patients with T2D. Therefore, this research aims to understand and synthesize information on the clinical repercussions of using SGLT2 inhibitors in patients with diabetic nephropathy, evaluating the effects of these medications on the progression of kidney disease, as well as investigating the underlying mechanisms of action. This is an integrative review, which resulted in 9 articles for analysis. The findings suggest that SGLT2 inhibitors have shown potential to preserve renal function and slow the progression of diabetic nephropathy, with evident benefits in patients with and without renal impairment. Canagliflozin and empagliflozin, in particular, demonstrated effectiveness in reducing albuminuria and improving renal and cardiovascular outcomes. Although adverse effects are rare, the use of these medications in elderly patients with impaired renal function should be approached with caution. Consequently, future studies are essential to better understand the molecular mechanisms and long-term benefits of these treatments.

Keywords: SGLT2; Diabetic Nephropathy; Diabetes Mellitus type 2

1. Introdução

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal em estágio terminal (DRET) nos países desenvolvidos, incluindo os Estados Unidos. É uma complicação microvascular que pode ocorrer tanto no diabetes mellitus tipo 1 (DM1) quanto no diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esta condição se manifesta com a presença persistente de albuminúria e um declínio progressivo na taxa de filtração glomerular (TFG) (Gupta et al., 2023).

Com relação a doença renal crônica (DRC), em países desenvolvidos tem como principal agente etiológico a Hipertensão Arterial Sistêmica. No entanto, esta causa não é a mais comum no Brasil. Sabe-se que nos países subdesenvolvidos, incluindo o Brasil, a principal causa de DRC é a diabetes, em especial o DM2 (Brasil, 2022).

Em vista disso, cerca de 30 a 40 por cento dos pacientes com DM2 acabam desenvolvendo nefropatia diabética. A causa exata dessa condição ainda não é totalmente compreendida, porém, fatores como resistência à insulina, predisposição genética, hiperglicemia e possível envolvimento de processos autoimunes tem sido apontados como contribuintes (Bonner, 2020).

Nessa perspectiva, a hiperglicemia desempenha um papel central no surgimento da ND. Uma vez que a hiperglicemia está estabelecida, uma série de distúrbios fisiopatológicos entram em cena, contribuindo para a progressão da esclerose glomerular e para o declínio da taxa de filtração glomerular. Esses distúrbios incluem hipertensão, hipóxia renal, lipotoxicidade, lesões nos podócitos, inflamação, disfunção mitocondrial, comprometimento da autofagia e aumento da atividade do trocador sódio-hidrogênio (Defronzo, 2021).

A inflamação decorrente dos altos níveis glicêmicos está envolvida na progressão da nefropatia diabética, envolvendo macrófagos, citocinas inflamatórias e vias como NF- κ B e JAK/STAT. O sistema fagocitário mononuclear é ativado no diabetes, liberando citocinas e causando alterações estruturais. Mastócitos infiltrados liberam mediadores inflamatórios, possivelmente contribuindo para a redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (Yu et al., 2023).

De acordo com (SÁ et al., 2023), o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) propôs substituir a expressão doença renal do diabetes por nefropatia diabética (ND), visando ampliar o espectro das formas de doença renal associadas ao diabetes mellitus. Essa proposta inclui a adição do fenótipo não albuminúrico ao já conhecido fenótipo albuminúrico. Além disso, tem sido sugerido o uso do termo nefropatia diabética para descrever especificamente o quadro de elevada albuminúria seguida por perda de função renal. Sendo o termo mais adequado, nefropatia diabética.

Perante o exposto, desenvolveu-se uma classe farmacológica denominada de Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), para tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que foram desenvolvidos para reduzir os níveis de glicose no sangue, cujo mecanismo de ação é induzir glicosúria, os iSGLT2 promovem esta ação ao inibirem o cotransportador de sódio e glicose tipo 2, existente nos túbulos renais, reduzindo a reabsorção tubular de glicose (Zelniker & Braunwald, 2020).

Nos pacientes sem DM2, a glicosúria é observada apenas quando os níveis séricos de glicose passam de 180 mg/dL, porém em indivíduos com DM2, ocorre um *up regulation* desse cotransportador, fazendo com que glicosúria só ocorra com valores próximos de 250mg/dL. A partir disso, o uso dos inibidores de SGLT2 traz o limiar de excreção renal de glicose para em torno de 80-90mg/dL, fazendo com o que o diabético apresente glicosúria a partir desses valores glicêmicos (Zelniker & Braunwald, 2020).

Logo faz-se necessário ressaltar a importância clínica do iSGLT2, não só como agente hipoglicemiante nos casos de DM2, mas como um fármaco de efeito expansivo, trazendo benefícios na redução de eventos ateroscleróticos e no internamento hospitalar decorrente de insuficiência cardíaca, por conseguinte, contribuindo na diminuição da taxa de mortalidade cardiovascular e na progressão da doença renal crônica (Zelniker & Braunwald, 2020).

Diante do exposto, a utilização dos iSGLT2 tem um impacto positivo e um papel fundamental na proteção renal, principalmente em pacientes com nefropatia diabética. Em vista disso, a seguinte pesquisa tem como objetivo realizar uma revisão integrativa abrangente da atual da literatura científica disponível com objetivo de Investigar as repercussões clínicas do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com nefropatia diabética, analisando os efeitos desses medicamentos na progressão da doença renal, além de explorar possíveis mecanismos de ação subjacentes, a fim de fornecer uma compreensão abrangente do papel terapêutico desses agentes no manejo da nefropatia diabética.

2. Metodologia

2.1 Desenho de Estudo

O presente projeto consistiu em uma revisão integrativa de caráter qualitativo. A elaboração desta revisão de literatura seguiu oito etapas, a saber: 1) formulação da pergunta norteadora, 2) definição da estratégia de busca, 3) estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, 4) seleção dos estudos, 5) avaliação da qualidade dos estudos, 6) extração dos dados, 7) síntese e avaliação da qualidade da evidência, e 8) redação da revisão sistemática.

O método PICOS (acrônimo representado por: P= população, I= intervenção, C= comparação, O= outcome – desfecho S= tipo de estudo) foi aplicado a fim de estruturar a problemática desta pesquisa. Dessa forma, obedecendo a primeira etapa foi elaborado a seguinte pergunta norteadora: Qual o impacto dos inibidores de SGLT2 na progressão da nefropatia diabética?

Quadro 1: Componentes da pergunta condutora, seguindo-se o anagrama PICOS

Descrição	Abreviação	Componentes da Pergunta
População	P	Pacientes com nefropatia diabética
Intervenção	I	Uso de inibidores de SGLT2
Comparação	C	Comparação com pacientes que não utilizam inibidores de SGLT2
Desfecho	O	Progressão da Nefropatia
Tipo de Estudo	S	Observacional

2.2 Levantamento de Dados

Como estratégia de busca da literatura científica utilizou-se das plataformas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH), para determinação dos seguintes descritores: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" "Diabetic Nephropathies" "Diabetes Mellitus Type 2". Estes descritores foram combinados com os termos booleanos de adição (AND) e intersecção (OR) nas bases de dados ScienceDirect, PubMed (*National Library of Medicine*) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) para o levantamento dos estudos que foram utilizados nesta revisão integrativa.

2.3 Critérios de Inclusão

A realização de uma revisão integrativa exigiu a definição criteriosa de critérios de inclusão e exclusão para assegurar a qualidade e a relevância dos estudos analisados. No contexto desta pesquisa, é fundamental estabelecer diretrizes claras para a seleção de artigos científicos que contribuam para a compreensão abrangente do tema.

Os critérios adotados visam garantir a atualidade, acessibilidade e pertinência dos estudos, promovendo assim uma análise robusta e abrangente. Sendo assim, foram definidos como critérios de inclusão para essa pesquisa artigos científicos com tema compatível, de acesso livre, disponíveis na íntegra e publicados em língua inglesa.

Para esta pesquisa, os artigos foram publicados nos últimos cinco anos, compreendendo o período de 2019 a 2024. O caráter temporal atribuído visa incorporar as análises e estudos mais recentes a esta pesquisa. Além disso, diversos

estudos serão considerados, isto inclui, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões integrativas, sistemáticas e meta-análises, desde que contribuam significativamente para a compreensão dos impactos dos iSGLT2 na progressão da nefropatia diabética.

2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos desta pesquisa os seguintes tipos de documentos: apostilas, cartas, monografias, painéis (banners) e editoriais. Além disso, foram desconsiderados artigos que estiveram fora do período de tempo especificado e aqueles que não abordem os Inibidores de SGLT2 e nefropatia diabética como tema principal ou conforme os demais critérios definidos para este estudo. Outros tipos de publicações que não representem estudos científicos rigorosos também foram excluídos, visando manter a qualidade e a confiabilidade dos dados analisados.

2.5 Avaliação e Interpretação de Dados

Para garantir a robustez e a confiabilidade das conclusões nesta revisão integrativa, foram adotadas as seguintes estratégias cruciais na fase de avaliação e interpretação dos dados:

2.6 Sistematização dos Dados:

Os dados extraídos foram organizados de forma sistemática, categorizando e estruturando informações relacionadas aos mecanismos moleculares e biomarcadores, proporcionando uma visão ordenada das evidências acumuladas.

2.7 Análise Qualitativa:

Foi conduzida uma análise qualitativa dos estudos incluídos, explorando os objetivos específicos de cada pesquisa e investigando os mecanismos moleculares em profundidade para identificar padrões, similaridades e discrepâncias nos resultados.

2.8 Síntese de Evidências:

Realizou-se uma síntese das evidências para destacar as descobertas mais consistentes e relevantes dos estudos selecionados. Isso incluiu a identificação de convergências e divergências nos dados, permitindo uma compreensão abrangente dos mecanismos moleculares subjacentes.

2.9 Análise da Qualidade dos Estudos:

Cada estudo foi avaliado quanto à sua qualidade metodológica, utilizando-se de critérios específicos para diferentes tipos de pesquisa. Essa avaliação crítica contribuiu para determinar a confiabilidade e a validade interna dos dados apresentados, fortalecendo a robustez da revisão.

2.10 Identificação de Lacunas:

Durante a interpretação dos dados, foi dada atenção especial à identificação de lacunas na literatura e contradições entre os estudos. Isso possibilitou uma análise crítica das limitações existentes e oferecerá insights valiosos para direcionar futuras pesquisas na área.

2.11 Correlação com a Pergunta Norteadora:

Cada conclusão foi cuidadosamente relacionada à pergunta norteadora, garantindo que os resultados estejam alinhados com os objetivos da revisão integrativa. Desta forma, assegurou-se que as respostas fornecidas fossem claras e significativas em relação à questão proposta.

3. Resultados e Discussão

A pesquisa resultou em 1 artigo na SciELO, 399 na PubMed e 392 artigos no ScienceDirect. Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, poucos responderam à questão norteadora, sendo considerado 1 na SciELO, 7 na PubMed e 1 artigo no ScienceDirect. Desta forma, restaram 9 artigos para análise desta revisão (Figura 1).

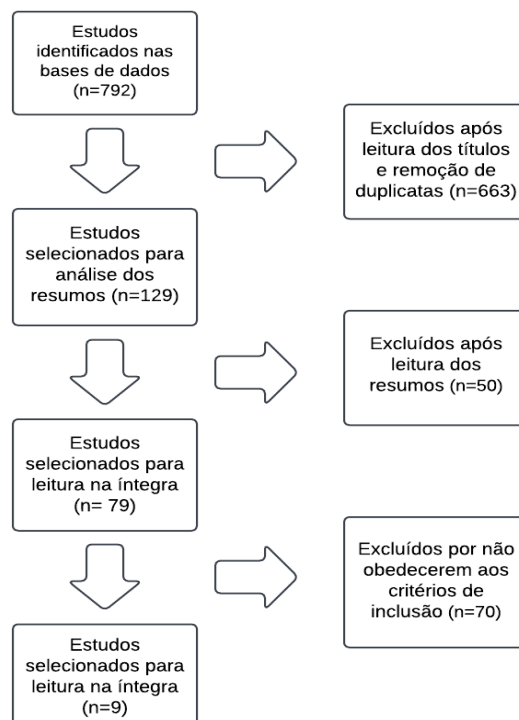


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos identificados através das bases de dados.
Fonte: Autores (2024).

O **Quadro 2** apresenta uma síntese dos estudos selecionados com os nomes dos autores e ano da publicação, país de origem do estudo, título, objetivos, tipos de estudo e fármacos avaliados para facilitar compreensão e entendimento desta pesquisa.

Quadro 2. Caracterização e descrição artigos quanto aos autores, ano, origem, título e objetivos propostos (2019-2024).

AUTORES (ANO)	ORIGEM	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	FÁRMACOS AVALIADOS
Seidu et al. (2019)	Reino Unido	Avaliar se os inibidores SGLT2 previnem a deterioração da função renal em pessoas com diabetes tipo 2, com ou sem comprometimento renal	Revisão sistemática e metanálise	Canagliflozina Empagliflozina

Machado-Junior et al. (2024)	Brasil	Avaliar a eficácia dos inibidores SGLT2 no tratamento da Doença Renal Diabética, focando na modulação da resposta inflamatória e do estresse oxidativo	Revisão sistemática	Empaglifozina Dapaglifozina
Zhou et al. (2021)	China	Avaliar os efeitos da canaglifozina na oxigenação renal e perfusão sanguínea em pacientes com diabetes tipo 2 e função renal normal	Ensaio clínico randomizado	Canaglifozina Glimeperida
Bakris et al. (2020)	Estados Unidos	Avaliar os efeitos da canaglifozina em paciente com TFG basal < de 30ml/min por 1,73m ²	Ensaio clínico randomizado	Canaglifozina
Liu et al. (2023)	China	Avaliar o impacto da classificação KDIGO de DRC nos efeitos do tratamento com empaglifozina em pacientes com diabetes tipo 2	Revisão sistemática e metanálise.	Dapaglifozina
Sarraj et al. (2022)	Estados Unidos	Avaliar os efeitos da canaglifozina nos desfechos cardiovasculares de acordo com a taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e a razão albumina/creatinina urinária	Análise integrada de grandes ensaios clínicos randomizados.	Canaglifozina
Levin et al. (2020)	Estados Unidos	Avaliar a Influência dos efeitos do tratamento com empaglifozina em desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Empaglifozina
Jensen et al. (2024)	Estados Unidos	Avaliar o efeito dos inibidores SGLT-2 na ativação do sistema complemento, em particular na via lectina, em pacientes com diabetes tipo 2 e albuminúria tratados com dapaglifozina	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e em crossover.	Dapaglifozina
Delanaye, et al. (2023)	Bélgica	Avaliar os efeitos do empaglifozina como nefroprotetor em pacientes com DM2 e risco cardiovascular em pacientes renais crônicos.	Ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego.	Empaglifozina

Fonte: Autores (2024).

O **Quadro 3** apresenta uma síntese dos principais autores, resultados, as respectivas conclusões e as limitações dos estudos analisados nesta revisão integrativa.

Quadro 3. Descrição dos principais resultados e conclusão dos artigos elencados na presente revisão (2019-2024).

AUTORES (ANO)	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO	LIMITAÇÕES
Seidu et al. (2019)	O estudo incluiu 42 artigos com 40 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e 29.954 pacientes. Em pacientes com comprometimento renal, o uso de inibidores SGLT2 foi associado a uma diminuição inicial da taxa de filtração glomerular transitória, seguida por recuperação aos níveis basais. Nos pacientes sem comprometimento renal, não houve mudanças significativas na TFG com o uso de inibidores SGLT2, mas foram observadas reduções na albuminúria e diminuição do risco de progressão para doença renal avançada, necessidade de transplante renal e morte por doença renal.	Dados emergentes sugerem que, com a inibição de SGLT2, a função renal parece ser preservada em pessoas com diabetes, com ou sem comprometimento renal. Além disso, a inibição de SGLT2 previne a deterioração adicional da função renal e a morte por doença renal nesses pacientes.	As principais limitações metodológicas do estudo incluem a extensão do tratamento em um formato aberto após a fase inicial de duplo-cego, o que pode ter limitado a validade dos resultados. Além disso, a revisão não conseguiu identificar estudos observacionais relevantes que atendesse aos critérios de inclusão, o que pode ter impactado a abrangência dos dados analisados
Machado-Junior et al. (2024)	A doença renal diabética (DRD) é a principal causa de doença renal crônica, e o inflamassomo NLRP3 desempenha um papel crucial em sua progressão. Inibidores de SGLT2 têm demonstrado eficácia em retardar a progressão da Nefropatia Diabética em diversos estudos clínicos, possivelmente por inibir a ativação do inflamassomo NLRP3. Essa ação anti-inflamatória pode proteger os rins e melhorar a função renal em pacientes diabéticos. Além de controlar a glicemia, esses medicamentos oferecem um benefício adicional no combate à inflamação renal. Futuros estudos devem aprofundar os mecanismos moleculares envolvidos e os efeitos a longo prazo dessa terapia.	Os estudos sobre a influência dos inibidores de SGLT2 no complexo inflamassomo aumentaram o conhecimento sobre o potencial efeito terapêutico no tratamento da nefropatia diabática. Estudos futuros podem se concentrar em elucidar os mecanismos moleculares envolvidos, avaliar o uso de terapias complementares para alcançar melhores perfis de eficácia e segurança, avaliar os efeitos a longo prazo desses medicamentos e identificar biomarcadores para prever a resposta a esse tratamento.	As principais limitações metodológicas incluem a variabilidade nos modelos experimentais utilizados (como diferentes linhagens de ratos e condições in vitro), o que pode afetar a generalização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos é realizada em um período relativamente curto, o que limita a avaliação dos efeitos a longo prazo dos fármacos
Zhou et al. (2021)	O tratamento com canagliflozina induziu uma redução significativa no peso corporal e na pressão arterial diastólica em comparação com a glimepirida ($p < 0,05$). A taxa de filtração glomerular	A canagliflozina melhorou os níveis de oxigenação renal em pacientes recém-diagnosticados com DM2 e função renal normal, independentemente das alterações na perfusão	Algumas limitações metodológicas incluem o fato de que o estudo foi realizado em um único centro, o que pode limitar a generalização dos

	<p>estimada (TFG) estava alta no início em ambos os grupos, mas melhorou significativamente após 24 semanas de tratamento com canagliflozina ($p = 0,04$, comparado à glimepirida, $p = 0,048$). Nenhum dos tratamentos afetou significativamente a perfusão sanguínea renal.</p>	<p>sanguínea renal.</p>	<p>resultados. Além disso, houve um número relativam</p>
<p>Barkis et al. (2020)</p>	<p>O tratamento com canagliflozina mostrou uma redução significativa na taxa de declínio da função renal em comparação com o placebo ao longo de 130 semanas. Os efeitos da canagliflozina foram consistentes tanto para pacientes com eGFR abaixo de 30 quanto acima de 30 ml/min por 1,73 m², sem diferenças significativas em termos de eventos adversos renais ou lesão renal aguda entre os dois grupos. Além disso, a canagliflozina demonstrou um risco semelhante de falência renal em ambos os grupos de pacientes, sugerindo benefícios consistentes independentemente do nível de função renal inicial. Houve</p>	<p>Este estudo avaliou que a canagliflozina retardou a progressão da doença renal, sem aumentar a lesão renal aguda (LRA), mesmo em participantes com eGFR <30 ml/min por 1,73 m².</p>	<p>A análise é post hoc, o que pode introduzir viés e limitações na interpretação dos resultados, uma vez que não foi o foco principal do estudo original e a inclusão de pacientes com eGFR <30 mL/min/1.73 m², que pode representar uma população com características clínicas específicas, limitando a generalização dos resultados para todos os pacientes com diabetes e doença rena</p>
<p>Liu et al. (2023)</p>	<p>Nesta revisão sistemática e meta-análise, observou-se que os inibidores de SGLT2 não apresentaram efeito significativo sobre a TFG em pacientes idosos com DM2 e nefropatia diabética, quando comparados ao placebo. No entanto, em pacientes com TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m², os inibidores de SGLT2 retardaram o declínio da função renal, mas não tiveram efeito protetor significativo em pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73 m². O uso de SGLT2 resultou em uma redução de peso e índice de massa corporal (IMC) em pacientes com nefropatia diabética. Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença significativa nas taxas de hipoglicemia ou infecções do</p>	<p>Inibidores de SGLT2 podem ter efeito protetor renal em pacientes idosos com nefropatia diabética e TFG ≥ 60 mL/min/1,73m², retardando a progressão da função renal. No entanto, em pacientes com TFG < 60 mL/min/1,73m², há risco aumentado de lesão renal aguda (AKI). Esses medicamentos devem ser usados com cautela em idosos com função renal comprometida. Além de infecções fúngicas genitais e cetoacidose diabética, os efeitos adversos são raros, sugerindo que o uso prolongado pode ser seguro. Inibidores de SGLT2 reduzem eventos cardiovasculares e progressão da Nefropatia diabática. Porém, mais</p>	<p>As principais limitações metodológicas deste estudo incluem a exclusão de estudos que não eram ensaios clínicos randomizados (RCTs), a falta de um protocolo formal para a meta-análise, e a possibilidade de viés de publicação, que foi avaliada usando o teste de Egger. Além disso, a análise foi baseada em dados previamente publicados, o que pode limitar a profundidade da avaliação.</p>

	trato urinário entre os grupos, embora infecções micóticas genitais e cetoacidose diabética tenham sido mais comuns com os inibidores de SGLT2. Além disso, os inibidores de SGLT2 mostraram reduzir o risco de complicações cardiovasculares e falência renal em idosos, mas os benefícios foram menores em pacientes com função renal mais comprometida	estudos são necessários para avaliar todos os riscos e benefícios em pacientes idosos.	
Saraju et al. (2022)	Neste estudo foram avaliados diminuição de risco de hospitalização em pacientes com doença cardiovascular e renal. Paciente em uso de Canaglifozina tiveram redução dos riscos em eventos renais e cardiovasculares associados.	Canaglifozina reduziu consistentemente desfechos desfavoráveis da progressão da nefropatia diabética, como nível de albuminúria persistente, além de reduzir risco de morte cardiovascular associado.	A exclusão de pacientes com diabetes tipo 1, histórico de diálise ou transplante renal, o que pode limitar a generalização dos resultados para essas populações. A utilização de diferentes equações para estimar a taxa de filtração glomerular (eGFR) entre os estudos (Modificação da Dieta na Doença Renal no Programa CANVAS e CKD Epidemiology Collaboration Frequency no ensaio CREDENCE), que pode representar uma fonte de viés na análise agrupada
Levin et al. (2020)	O empaglifozina demonstrou reduções consistentes de risco em todas as categorias do KDIGO para desfechos e desfechos renais. Em todas as categorias de risco do KDIGO, o placebo e o empaglifozina apresentaram taxas semelhantes de eventos adversos, com a exceção notável dos eventos de infecção genital, que foram mais comuns com empaglifozina em cada categoria.	Os efeitos observados do empaglifozina em comparação com o placebo sobre os desfechos renais foram consistentes em todas as categorias de risco do KDIGO, indicando que o benefício do tratamento com empaglifozina não foi afetado pelo status basal da doença renal. Atestando que, a empaglifozina mostrou-se eficaz na redução de 39% na incidência ou piora da nefropatia em comparação com o placebo em pacientes com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular estabelecida	A falta de adjudicação dos eventos renais, que foram relatados pelos investigadores, o que pode introduzir viés na coleta de dados. A generalização dos resultados pode ser limitada, uma vez que a população estudada pode não refletir a diversidade de pacientes com diabetes tipo 2 em diferentes contextos clínicos. A duração do estudo pode não ser suficiente para avaliar

			os efeitos a longo prazo do empagliflozin sobre os desfechos cardiovasculares e renais.
Jensen et al. (2024)	<p>O tratamento com dapagliflozina reduziu a HbA1c de (14,9) mmol/mol para 66 (13,9) mmol/mol ($p < 0,0001$), durante período analisado, e a razão albumina/creatinina urinária de 167,8 mg/g para 122,5 mg/g ($p < 0,0001$).</p> <p>A via da lectina na ativação do sistema complemento está relacionada à nefropatia diabética. Em hipótese pode se dizer que os inibidores de SGLT-2 diminuem os níveis circulantes de moléculas de reconhecimento de padrões da cascata da lectina e atenuam a ativação sistêmica do complemento</p>	<p>Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) exercem efeitos protetores cardiovasculares e renais em pessoas com diabetes. A atenuação da inflamação pode ser importante para a proteção sistêmica.</p> <p>Os níveis do fator C3a, do sistema complemento, aumentaram pouco, mas significativamente, após início do tratamento com dapagliflozina.</p>	<p>As principais limitações metodológicas incluem o fato de que os participantes estavam em múltiplas medicações para proteção renal e controle da pressão arterial, o que poderia ter afetado a capacidade de detectar a concentração de CL-K1 no plasma. Além disso, a amostra foi relativamente pequena, com apenas 36 pacientes, o que pode limitar a generalização dos resultados.</p>
Delanaye, et al. (2023)	<p>O estudo EMPA-KIDNEY demonstrou a eficácia da empagliflozina em pacientes com doença renal crônica (DRC), independentemente da presença de diabetes. A medicação reduziu em 28% o risco de progressão da DRC ou morte cardiovascular, um desfecho primário importante. Além disso, observou-se uma redução de 33% na progressão para DRC terminal. Os resultados são consistentes com os achados de outros estudos com SGLT2i, e reforçam a relevância dessa classe de medicamentos no manejo de DRC. A empagliflozina mostrou também um bom perfil de segurança.</p>	<p>Os resultados do estudo EMPA-KIDNEY fortalecem a indicação do uso de empagliflozina em uma população mais ampla de pacientes com DRC, incluindo aqueles sem diabetes. A redução significativa nos desfechos renais e cardiovasculares destaca seu potencial terapêutico. A combinação de SGLT2i com inibidores do sistema renina-angiotensina deve ser considerada como uma estratégia eficaz para retardar a progressão da nefropatia diabética.</p>	<p>Algumas limitações metodológicas do estudo incluem a possibilidade de viés de seleção, já que a randomização pode não ter eliminado completamente as diferenças entre os grupos. Além disso, a dependência de autorrelatos para a adesão ao tratamento e a ocorrência de eventos adversos pode introduzir viés. Outro ponto a considerar é que o estudo foi realizado em centros específicos, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações mais amplas.</p>

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

No contexto das Doenças Renais (DR), a Nefropatia Diabética (ND) é a principal causa dessas doenças em estágio terminal nos países desenvolvidos e é mais comum no diabetes tipo 2 (DM2). No que se refere ao papel central na progressão da doença, a hiperglicemia, fatores como resistência à insulina e inflamação contribuem para o declínio da função renal. Dessa forma, é importante avaliar as repercussões de novas classes terapêuticas eficazes no controle da glicose e proteção renal em pacientes com DM2, a exemplo dos inibidores de SGLT2. (Machado-Junior et al., 2024)

A fisiopatologia da Nefropatia Diabética é multifatorial e envolve diversas vias metabólicas, como a via poliol, a via da hexosamina, a via da proteína quinase C e a via da glicação avançada de proteínas. Além disso, fatores hemodinâmicos, como a hipertensão sistêmica e glomerular, são importantes para o processo patológico. Esses mecanismos ativam vias de sinalização intracelular, geram estresse oxidativo, induzem hipóxia, promovem a desregulação da autofagia e desencadeiam alterações epigenéticas, processos que culminam em inflamação renal e fibrose. (Liu et al., 2023).

A progressão da doença e os riscos de desenvolvimento de complicações cardiovasculares e renais, geram impactos econômicos nos sistemas de saúde, visto que uma parcela dos pacientes pode precisar de diálise e de transplante renal. Diante disso, a identificação, implementação de orientações adequada, encaminhamento aos serviços especializados e intervenções precoces são condutas importantes para retardar a progressão da doença, além de resultar em ganhos clínicos, econômicos substanciais e redução da mortalidade por causas cardiovasculares, assim sendo, a utilização dos inibidores de SGLT2, geram benefícios nesses pacientes, contribuindo na prevenção de efeitos adversos da ND. (Levin et al., 2020).

De acordo com Levin et al. (2020), os mecanismos pelos quais a prevenção do SGLT2 podem reduzir o risco de complicações cardiovasculares e renais são provavelmente multifatoriais e envolvem, entre outros, a melhoria no controle da pressão arterial, a redução do volume corporal total de sódio e água, e a perda de peso, fatores que têm sido associados aos melhores resultados em pacientes com diabetes tipo 2. A restauração do feedback tubuloglomerular parece ser um componente importante do efeito protetor renal dos inibidores do SGLT2, embora esse mecanismo ainda não seja completamente compreendido. Além disso, mecanismos renais adicionais, como proteção tubular, redução de hipóxia e inflamação, e os efeitos prolongados da natriurese, também podem contribuir para os benefícios renais observados.

Saraju et al. (2022) avaliaram os efeitos da canagliflozina em comparação com o placebo sobre a mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca em subgrupos, definidos com base na taxa de filtração glomerular estimada (TFG) de linha de base (<45, 45-60 e >60 mL/min/1,73 m²) e na relação albumina-creatinina urinária (RACU) (<30, 30-300 e >300 mg/g), classificados de acordo com o risco renal, que variava de baixo a muito alto. Os resultados demonstraram que a canagliflozina reduziu significativamente os eventos de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em relação ao placebo (19,4 versus 28,0 eventos por 1.000 pacientes-anos), com consistência nos diferentes estratos de TFG e RACU. Essas evidências reforçam os benefícios dos inibidores de SGLT2, evidenciando sua eficácia e segurança a longo prazo, o que os torna uma terapia relevante para pacientes com risco cardiovascular e renal elevado. Além disso, conforme Zhou et. al (2021), a canagliflozina promove uma melhoria nos níveis de

oxigenação renal em pacientes com diabetes tipo 2 recém-diagnosticado e função renal preservada, mesmo que tenha alterações na perfusão sanguínea renal.

Segundo estudo sobre os efeitos da canagliflozina em pacientes com taxa de filtração glomerular basal menor que 30ml/min/1,73m², 4.401 participantes foram randomizados para canagliflozina ou placebo no estudo CREDENCE (Canagliflozina e Eventos Renais em Diabetes com Avaliação Clínica de Nefropatia Estabelecida), com duração média de acompanhamento de 2,62 anos, destes, 174 participantes possuíam TFG basal menor que 30ml/min por 1,73m² e eram elegíveis para o estudo, evidenciaram que os efeitos foram consistentes e o tratamento com canagliflozina reduziu o risco de insuficiência renal, diminuição do risco cardiovascular e mortalidade. Houve uma diferença no declínio significativo da taxa de filtração glomerular comparado ao placebo de -1,30ml/min/1,73m² x -3,83 ml/min/1,73m² por ano. Além disso, foi observado redução da albuminúria e da taxa de declínio da filtração glomerular. Nesse cenário, o uso e a continuação dos inibidores de SGLT2, como a canagliflozina na dosagem de 100mg por via oral, são sustentados para pacientes até o início da diálise de manutenção ou recebimento de um transplante renal. (Brakis et al., 2020).

Corroborando com as análises dos estudos mencionados, o ensaio clínico EMPA-KIDNEY, reforça os efeitos nefroprotetores, inicialmente em pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular, e posteriormente em indivíduos diabéticos com DRC, avaliados por meio da taxa de filtração glomerular (TFG) e níveis de albuminúria (estudo CREDENCE com canagliflozina), quando, por sua vez, comparou os efeitos da empagliflozina (10 mg/dia) com o placebo em pacientes com DRC, independentemente de apresentarem diabetes. Este estudo incluiu uma população com TFG abaixo de 45 mL/min/1,73m² (78% dos pacientes) e uma menor proporção de pacientes com albuminúria patológica (20% sem albuminúria). Os resultados do EMPA-KIDNEY revelaram uma redução de 28% no estágio de progressão da doença renal crônica (DRC) ou morte cardiovascular, além de melhorias em diversos estágios renais, independentemente da presença de diabetes. Sendo assim, esses achados reforçam a eficácia do iSGLT2, particularmente da empagliflozina, em uma população mais ampla da DRC. (Delanaye, et. al, 2023).

Conforme meta-análise realizada por Liu et al. (2023), sobre eventos adversos em estudos clínicos de segurança dos inibidores do SGLT2, não revelaram diferença significativa na ocorrência de eventos adversos entre os inibidores do SGLT2 e o placebo. Foram analisados cinco principais eventos adversos: hipoglicemia, infecção do trato urinário (ITU), infecções micóticas genitais, cetoacidose diabética e fraturas. A incidência de hipoglicemia foi significativamente menor no grupo que utilizou inibidores do SGLT2 em comparação com o grupo placebo, diminuindo que os inibidores do SGLT2 apresentam um risco reduzido de hipoglicemia. As infecções urinárias e as infecções micóticas genitais foram os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de inibidores do SGLT2, provavelmente devido ao aumento da excreção de glicose na urina.

Em resumo, com os resultados obtidos na pesquisa, é possível entender que os inibidores de SGLT2 foram relacionados à melhora do desfecho da nefropatia diabética. Em pacientes com comprometimento renal, ocorreu uma diminuição inicial da taxa de filtração glomerular, seguida por normalização dos níveis basais, porém o impacto positivo ocorreu na redução da albuminúria, melhoria na progressão da doença renal avançada e na necessidade de transplante renal. Além disso, protege contra a nefropatia diabética precoce ao melhorar a hipóxia renal crônica independente de alterações na perfusão sanguínea renal. (Jensen et al.,2024); (Seidu

S. et. al., 2019).

Destarte, o aprofundamento dos estudos acerca dos mecanismos em torno dos inibidores de SGLT2 a longo prazo na nefropatia diabética, torna-se a principal perspectiva futura, visto que a principal limitação encontrada na produção da pesquisa, foi a ausência desse tipo de evidência.

5. Conclusão

Os inibidores de SGLT2 emergem como uma intervenção terapêutica inovadora no manejo da nefropatia diabética, oferecendo benefícios como redução da albuminúria, preservação da taxa de filtração glomerular e proteção cardiovascular. Além disso, seus efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes contribuem para a diminuição do risco de progressão para insuficiência renal terminal, retardando a necessidade de terapias invasivas como diálise e transplante renal.

Apesar dos resultados promissores, a segurança e eficácia a longo prazo dos inibidores de SGLT2 ainda requerem investigação mais aprofundada. Os estudos disponíveis, predominantemente de médio prazo, fornecem evidências encorajadoras, mas não conclusivas, especialmente em relação a efeitos adversos recorrentes, como infecções urinárias e genitais. Assim, há uma necessidade urgente de pesquisas adicionais que explorem os mecanismos moleculares envolvidos e os impactos prolongados dessa classe terapêutica.

O tratamento precoce com inibidores de SGLT2 e a seleção adequada da terapia são fundamentais para modificar o curso da nefropatia diabética, reduzindo complicações e melhorando os desfechos clínicos. A continuidade de estudos robustos poderá consolidar a relevância dessa abordagem no manejo da doença, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes e redução do impacto sobre os sistemas de saúde.

Referências

BAKRIS, G. et al. Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial: Subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 15, n. 12, p. 1705–1714, 2020.

BONNER, R. et al. Diabetic kidney disease. **Primary care**, v. 47, n. 4, p. 645–659, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Crônicas. Guia rápido doença renal crônica. Rio de Janeiro. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, 2022. 50p.

DEFRONZO, R. A.; REEVES, W. B.; AWAD, A. S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. **Nature reviews. Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 319–334, 2021.

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

GONZALEZ, D. E.; FORESTO, R. D.; RIBEIRO, A. B. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 66Suppl 1, n. Suppl 1, p. s17–s24, 2020.

GUPTA, S.; DOMINGUEZ, M.; GOLESTANEH, L. Diabetic kidney disease: An update. **The Medical clinics of North America**, v. 107, n. 4, p. 689–705, 2023.

JENSEN, M. et al. Effect of dapagliflozin on collectins and complement activation in plasma from patients with type 2 diabetes and albuminuria: Data from the DapKid cohort. **Immunobiology**, v. 229, n. 3, p. 152797, 2024.

LEVIN, A. et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial: Post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational Trial. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 15, n. 10, p. 1433–1444, 2020.

LIU, Y. et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Renal failure**, v. 45, n. 1, p. 2217287, 2023.

MACHADO JÚNIOR, P. A. B. et al. SGLT2 inhibitors and NLRP3 inflammasome: potential target in diabetic kidney disease. **Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 46, n. 4, p. e20230187, 2024.

SÁ, J. R. et al. Doença renal do diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022.

SARRAJU, A. et al. Cardiovascular effects of canagliflozin in relation to renal function and albuminuria. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 80, n. 18, p. 1721–1731, 2022.

SEIDU, S. et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. **Primary care diabetes**, v. 12, n. 3, p. 265–283, 2018.

YU, J. et al. Pathophysiology of diabetic kidney disease and autophagy: A review. **Medicine**, v. 102, n. 30, p. e33965, 2023.

ZELNIKER, T. A.; BRAUNWALD, E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 4, p. 422–434, 2020.

ZHOU, S. et al. Canagliflozin could improve the levels of renal oxygenation in newly diagnosed type 2 diabetes patients with normal renal function. **Diabetes & metabolism**, v. 47, n. 5, p. 101274, 2021.