

## **Uso de inibidores de SGLT2 como nova terapia medicamentosa no tratamento da doença renal crônica em portadores de diabetes mellitus**

### **Use of SGLT2 inhibitors as a new drug therapy in the treatment of chronic kidney disease in diabetes mellitus patients**

DOI: 10.34117/bjdv8n5-112

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

#### **Paolla Tomás Vitorino Silva e Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: FASEH - Faculdade da Saúde e Ecologia Humana

Endereço: Avenida Presidente Vargas, 560, Centro, São Gotardo-MG

CEP: 38800-000

E-mail: paollavitorinosilva@gmail.com

#### **Carolina Teixeira Pinto**

Graduanda em Medicina

Instituição: FAMEMA - Faculdade de Medicina de Marília

Endereço: Rua Monte Carmelo, 800, Marília - SP, CEP: 17519-030

E-mail: carolteixeira05@gmail.com

#### **Fernanda Duarte Oliveira Lage**

Graduanda em Medicina

Instituição: FCMMG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275 - Centro, Belo Horizonte - MG

CEP: 30130-110

E-mail: fernandaduarte86@gmail.com

#### **Gabriela Bianchetti Caetano**

Médica pela Faculdade de Medicina de Barbacena - FAME/FUNJOB

Instituição: Prefeitura Municipal de Barbacena

Endereço: Rua Silva Jardim, 340, Barbacena - MG, CEP: 36201-004

E-mail: gabrielabianchetticaetano@gmail.com

#### **João Pedro Donato Veloso**

Graduando em Medicina

Instituição: PUC MINAS - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim-MG, CEP: 32604115

E-mail: joaopedrovl@hotmail.com

#### **João Vitor Gontijo Araujo**

Graduando em Medicina

Instituição: UIT: Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, CEP: 35680-142

E-mail: jjava1002@gmail.com

**Priscilla Carolina da Silva Cerutti Takahashi Kaneko**

Graduanda em Medicina

Instituição: FAM - Centro Universitário das Américas

Endereço: R. Augusta, 1508 - Consolação, São Paulo - SP, CEP: 01304-001

E-mail: priscillacdasilva@gmail.com

**Thiago Duarte Pinto Coelho Barcelos**

Graduando em Medicina

Instituição: IMES - Instituto Metropolitano de Ensino Superior

Endereço: Rua João Patrício Araújo, Nº 179, Bairro: Veneza 1, CEP: 35164-251

Ipatinga - MG

E-mail: duartethiagooo@gmail.com

**Victoria Moreira Hannas Guimarães**

Graduanda em Medicina

Instituição: FCMMG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel dias 275 - Belo Horizonte, MG

E-mail: victoria.moreirahg@gmail.com

**RESUMO**

O uso de inibidores co-transportador de sódio-glicose-2 (ISGLT2) representa uma nova classe de medicamentos no tratamento da doença renal crônica (DRC), cuja principal causa é o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2); devido ao seu efeito glicosúrico, além de atuar nas complicações do DM2, age também nos mecanismos fisiopatológicos da doença. Estudos têm demonstrado que o uso de ISGLT2, a longo prazo, pode auxiliar na preservação da função renal e atrasar o uso de terapia renal substitutiva, pois atuam na redução da albumina filtrada e o trabalho de transporte renal, bem como o consumo de oxigênio; além disso, atuam na redução dos valores de hemoglobina glicada, auxiliando no controle glicêmico do paciente diabético. Outrossim, estudos evidenciam que o uso de ISGLT2 reduz o risco de morte por eventos cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal; dessa maneira, o fármaco também apresenta benefícios em pacientes com outras comorbidades, para além da DRC e DM2. Contudo, os mecanismos pelos quais os ISGLT2 atuam ainda não são bem estabelecidos na literatura, principalmente no que diz respeito ao sistema cardiovascular. Nesse sentido, novas pesquisas são necessárias para estabelecer os benefícios e os malefícios do uso dessa medicação a longo prazo.

**Palavras-chave:** diabetes, doença renal crônica, inibidores de sgl2.

**ABSTRACT**

The use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (ISGLT2) represents a new class of drugs in the treatment of chronic kidney disease (CKD), whose main cause is type 2 diabetes mellitus (DM2); due to its glycosuric effect, besides acting on the complications of DM2, it also acts on the pathophysiological mechanisms of the disease. Studies have shown that the long-term use of ISGLT2 may help preserve renal function and delay the use of renal replacement therapy, because they act in reducing filtered albumin and renal transport work, as well as oxygen consumption; in addition, they act in reducing the values of glycated hemoglobin, helping in glycemic control of the diabetic patient. Furthermore, studies show that the use of ISGLT2 reduces the risk of death from cardiovascular events, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke; thus, the drug

also presents benefits in patients with other comorbidities besides CKD and DM2. However, the mechanisms by which ISGLT2 acts are not yet well established in the literature, especially with regard to the cardiovascular system. In this sense, further research is needed to establish the benefits and harms of long-term use of this medication.

**Keywords:** cronical kidney disease, diabetes, inhibitors of sgl2.

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo Kelly et al “A Doença Renal Crônica (DRC) é definida como taxa de filtração glomerular reduzida e/ou presença de albuminúria por pelo menos 3 meses, e é uma comorbidade frequente do diabetes mellitus”. A DRC é um problema de saúde pública mundial que constitui fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e cuja principal causa é o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (NESPOUX; VALLON, 2018; ZHUANG et al, 2021).

Nesse sentido, o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento do DM2 e da DRC é de enorme relevância e interesse à saúde pública, sendo os ISGLT2 uma nova terapia farmacológica que tem apresentado bons resultados no tratamento dessas patologias. Outrossim, o benefício do tratamento com ISGLT2 é maior quanto mais cedo for diagnosticado a DRC; dessa maneira, devem ser utilizados exames de rastreio em populações de risco, pois a DRC é uma doença subdiagnosticada, devido à sua condição assintomática na maioria das vezes. Os principais métodos diagnósticos são a dosagem de creatinina sérica e de albumina na urina, pois permitem calcular a TFG e estimar se há perda da função renal (GAITONDE et al, 2017). Para alterações estruturais, alguns exames de imagem se destacam, como a ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia (USG), seja ela bidimensional ou tridimensional (ZHUANG et al, 2021).

Os principais objetivos do tratamento da DRC incluem a prevenção da progressão da doença, o manejo de complicações e de comorbidades, além de controle dos sintomas (KALANTAR-ZADEH et al., 2021). Para isso, comumente utilizados os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), pois estes fármacos atuam na vasodilatação da arteríola eferente e, dessa maneira, alteram a hemodinâmica vascular renal (KALANTAR-ZADEH et al., 2021. YAN; CHAO; LIN; 2021). Além disso, como nova farmacoterapia utilizada, os ISGLT2 são agentes redutores que eliminam o excesso de glicose por meio de um efeito glicosúrico, reduzindo a reabsorção de glicose do filtrado renal. São exemplos de ISGLT2 disponíveis no mercado: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina (VASQUEZ-

RIOS; NADKARNI, 2020). Em pacientes portadores de DRC foi observado uma redução da albuminúria com o uso de ISGLT2, o que permite supor que este medicamento possa desacelerar a perda da função renal (KELLY et al., 2018).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes ao tratamento da doença renal, sobretudo do uso de inibidores de SGLT2 como opção terapêutica.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2022. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *SGLT2 inhibitor*, *chronic kidney disease* e *pharmacology*. Foram encontrados 91 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. *Papers* pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 23 artigos pertinentes à discussão.

## 4 EPIDEMIOLOGIA

A DRC é uma patologia com acometimento crescente no mundo e as estimativas mais recentes do United States Renal Data System afirmam que cerca de 40% dos pacientes com DRC também apresentam diabetes mellitus (DM) concomitante (KELLY et al., 2018; NESPOUX; VALLON, 2018). Este por sua vez também constitui um problema de saúde pública e possui elevada taxa de morbimortalidade (VALLON; VERMA, 2021). Logo, nota-se a importância da terapia medicamentosa com ISGLT2.

## 5 ETIOFISIOPATOLOGIA

A DM2 representa um grande problema de saúde pública, não simplesmente pela sua grande prevalência na população geral, mas também pelo grande potencial de morbimortalidade. Dentre as consequências vasculares relevantes, incluem a progressão da disfunção renal e cardiovascular, entre as quais, o principal objetivo do tratamento preventivo seria a diminuição da taxa de glicose sanguínea (com o alvo da hemoglobina glicada abaixo de 7%, na população geral), conseguindo evitar ou, ao menos, atrasar as disfunções orgânicas. Entretanto, os ISGLT 2 representam uma boa perspectiva para o

tratamento a longo prazo da doença, visto que, conseguem reduzir consideravelmente as disfunções orgânicas renais e cardíacas (NESPOUX; VALLON, 2018).

O mecanismo de atuação desta nova classe anti-diabética situa-se em nível renal, atuando em cerca de 97% de toda a reabsorção da glicose filtrada. Estas drogas agem através do bloqueio direto destes transportadores específicos, promovendo um estado de glicosúria que, efetivamente diminui o nível de glicose sanguínea. Logo, por esta droga atuar de maneira separada do modo de ação insulino-dependente (diferentemente das drogas mais antigas), consegue ser eficiente em qualquer estágio de tratamento do DM. Para além disso, estes inibidores estão associados também ao baixo risco de hipoglicemia, perda de peso, diminuição da pressão arterial e o nível de ureia, o que beneficia ainda mais o perfil farmacológico da droga. Tal fármaco-fisiologia, tornam-a uma excelente escolha para pacientes com alto nível cardiovascular ou com DRC já estabelecida (NESPOUX; VALLON, 2018).

Estados hiperglicêmicos constantes (caracteristicamente encontrados na DM), aumentam a carga glicêmica filtrada pelos túbulos proximais, fazendo com que, em um mecanismo mal-adaptativo, haja uma primeira fase de hiperplasia e, secundariamente, hipertrofia destes túbulos, permeando o estado de hiperglicemia. E, apesar de ser acompanhado pelo aumento da capacidade de reabsorção de glicose, a hiperfiltração glomerular sustentada, aumenta o nível de consumo oxigênio-metabólico, predispondo a um ambiente de isquemia, inflamação e mecanismos pró-fibróticos, levando a destruição do parênquima renal e, conseqüentemente, a uma disfunção orgânica (VALLIANOU et al., 2018; NESPOUX; VALLON, 2018; BAILEY; DAY; BELLARY, 2022).

Com a inibição do SGLT2, há a atenuação da hiper-reabsorção de glicose e sódio nos túbulos proximais, induzida pelo diabetes, assim, esses efeitos diminuem o estado hiperosmótico na mácula densa, reduzindo a taxa de filtração glomerular (TFG), o fluxo plasmático glomerular e, concomitantemente, a pressão intraglomerular. Assim, há a redução aguda da TFG e, ao diminuir os fatores de risco relacionados à lesão renal, há também, a preservação da TFG ao longo prazo (NESPOUX; VALLON, 2018).

## 5.1 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco tradicionais da DRC são idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, dislipidemia, tabagismo, história familiar e sexo masculino. A DM, já abordada anteriormente, causa um estado de hiperglicemia crônica induzindo alterações microvasculares e macrovasculares patológicas (VASQUEZ-RIOS; NADKARNI, 2020).

A HAS resulta em eventos cardiovasculares, que podem deteriorar a função renal, enquanto a redução adicional da função renal pode levar ao agravamento da hipertensão e contribuir para um ciclo vicioso, sendo assim também um dos principais fatores de risco para DRC (VALLIANOU et al., 2018).

O tabagismo também tem sido implicado na patogênese da DRC. Especificamente, a estimulação das terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares pela nicotina, resulta em aumento dos níveis de epinefrina e norepinefrina, com consequente aumento dos níveis de pressão arterial, ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), aumento da TFG e, finalmente, da pressão intra-glomerular (VASQUEZ-RIOS; NADKARNI, 2020).

## 6 INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

A DRC é uma doença subdiagnosticada por sua condição assintomática, principalmente em seus estágios iniciais, e a detecção e instituição de tratamentos para a DRC precocemente, pode retardar sua progressão. Ela é diagnosticada quando há lesão renal por um período maior ou igual a três meses, sendo confirmada por biópsia renal ou por marcadores de lesão renal, com ou sem diminuição da TFG, podendo também ocorrer com redução da TFG, sendo  $TFG < 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  por um período maior ou igual a três meses, mesmo sem lesão renal (VALLIANOU et al., 2018).

Uma TFG reduzida em qualquer nível, indica anormalidade renal funcional, enquanto que anormalidades anatômicas ou estruturais se apresentam com albuminúria, hematúria, sedimento urinário anormal ou biópsia renal patológica. Estes critérios devem permanecer presentes por pelo menos 3 meses para que o diagnóstico seja fechado. Diante disso, deve ser realizado o estadiamento da DRC, que pode ser dividida em 6 estágios (VALLIANOU et al., 2018).

Comumente, o marcador usado para medir a TFG é a creatinina sérica (CHEN et al., 2019). Com base nela, pode-se utilizar equações para chegar ao valor da TFG estimada. Outro marcador disponível é a cistatina C sérica, que deve ser usada quando há suspeita de redução de TFG falso-positiva, em casos em que não há comprovação de doença estrutural, albuminúria ou fatores de risco para DRC. Neste caso, deve-se calcular a TFG com base na creatinina e cistatina C. Quando a resultante das duas separadamente é  $>60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , o diagnóstico não é garantido (GAITONDE et al, 2017).

A microalbuminúria é considerada um sinal precoce da Nefropatia Diabética (ND), e é definida por excreção urinária de albumina entre 30 e 300 mcg/24h, sendo ela

um preditor de risco de progressão da DRC, um marcador de dano glomerular e um fator de risco cardiovascular. Além da DM, ela é frequentemente associada com HAS e dislipidemia (VALLIANOU et al., 2018; NEVOLA et al., 2022). Algumas condições podem alterar o resultado da relação albumina/creatinina, como sangramento menstrual, exercício, infecção do trato urinário, etc. (GAITONDE et al, 2017)

Para que o diagnóstico seja feito, deve-se realizar o rastreamento da DRC, principalmente em pacientes com fatores de risco. Deve ser realizada a creatinina sérica, dosagem de eletrólitos séricos, lipídios em jejum, hemoglobina glicada, urinálise e a relação albumina/creatinina na urina (GAITONDE et al, 2017). Para alterações estruturais, alguns exames de imagem se destacam, como a RNM e a USG, seja ela bidimensional ou tridimensional. A tomografia computadorizada (TC) demonstrou, em alguns estudos, erros de medida, portanto não deve ser considerado exame de escolha. A RNM consegue mostrar com precisão as alterações funcionais e estruturais do rim, não necessitando do uso de contraste. A USG, além da possibilidade de investigar a anatomia renal, também é capaz de fornecer dados a respeito do fluxo sanguíneo. Na DRC, observa-se pelo USG a diminuição de espessura do córtex renal e do tamanho do rim como um todo (ZHUANG et al, 2021).

Nos casos de DRC diagnosticada, deve-se realizar o monitoramento das possíveis complicações da DRC, como acidose metabólica, hipercalemia, hiperparatireoidismo secundário, anemia, hipovitaminose D, hiperfosfatemia, entre outras (CHEN et al., 2019). Outros exames complementares podem auxiliar, como hemograma completo, reticulócitos, ferritina, vitamina B12, folato, fosfatase alcalina, paratormônio, 25-hidroxivitamina D, cálcio, fósforo (GAITONDE et al, 2017).

A fim de melhorar a detecção precoce e precisa da DRC, uma vez que as manifestações variam de paciente para paciente e a doença tem um desenvolvimento lento, a ultrassonografia é um exame de rotina muito utilizado. Além de observar a forma e estrutura renal é possível observar o fluxo sanguíneo em tempo real. No ultrassom bidimensional pode-se detectar os estágios da doença, já que a evolução natural da doença culmina em fibrose do parênquima renal, de maneira que o rim se apresenta gradativamente menor ao exame de imagem, com o córtex mais fino e o eco parenquimatoso crescido. O ultrassom doppler colorido é de grande importância para inspeção. A elastografia é uma nova tecnologia com a qual é possível observar a elasticidade do tecido renal. Com o ultrassom tridimensional é possível observar a forma, a quantidade e a distribuição dos vasos sanguíneos renais, esse exame, por apresentar

imagem com efeito estereoscópico mais acentuado quando comparado ao ultrassom bidimensional, pode colher uma imagem com mais informações e mostrar a morfologia renal mais intuitivamente (ZHUANG et al, 2021).

A evolução dos exames de imagem permite, através de vários métodos, explorar detalhadamente a morfologia renal para avaliar a sua função por meio das informações obtidas. A imagiologia de radionuclídeos renais, por apresentar uma resolução menor dos núclídeos renais, quando comparada a outros exames, é preciso que seja complementada com outros exames. A TC de perfusão necessita uma dose de radiação alta devido aos parâmetros necessários, limitando sua aplicação clínica. Já a RNM, exame não invasivo, sem danos radiológicos e sem necessidade de contraste, mostra de forma clara e distinta as alterações funcionais renais, além de obter informações da morfologia (ZHUANG et al, 2021).

## 7 ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Na atualidade, o estadiamento da DRC tem sido feito conforme as Diretrizes de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Essa escala permite estratificar o paciente quanto ao risco de complicações da DRC e classificar os indivíduos de acordo com seis categorias de TFG e três categorias de albuminúria . Por meio da avaliação combinada da TFG e do estado de albuminúria, um paciente pode ser avaliado com mais precisão como estando em risco baixo, moderadamente aumentado, alto ou muito alto de piora da função renal e outras complicações, facilitando a tomada de decisão melhor no monitoramento e manejo do paciente (HEERSPINK et al., 2020; MURTON; et al, 2020).

Como evidenciado na **tabela 1**, em consoante com o KDIGO, pode-se categorizar a DRC por meio da TFG e a albuminúria. O estadiamento da TFG é classificado como G1 (TFG  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G2 (TFG 60–89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G3a (45–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G3b (30–44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), G4 (15–29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e G5 (<15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). No que se refere a albuminúria deve, idealmente, ser quantificada por um ACR de urina. O estadiamento da albuminúria é classificado como A1 (ACR de urina <30 mg/g), A2 (30–300 mg/g) e A3 (>300 mg/g) (VALLIANOU et al., 2018; CHEN et al., 2019).

Esta classificação tem estreita relação com prognóstico. A albuminúria e a redução da TFG são fatores independentes para a progressão da DRC para insuficiência renal (IR). A piora da albuminúria e/ou a redução da TFG está associada a maior risco de eventos



cardiovasculares, desenvolver anormalidades eletrolíticas, anemia , distúrbios minerais e ósseos, IR podendo levar até a morte (CHEN et al.,2019; LI et al., 2020; MURTON et al., 2020).

TABELA 1 - Estadiamento e Prognóstico da DRC pelas categorias de TFG e albuminúria

				Categorias de Albuminúria persistente		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiramente aumentado	Aumentado moderado	Aumentado grave
				<30mg/g	30-300 mg/g	>300mg/g
Estadiamento da Função Renal TFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição leve	60-89			
	G3a	Diminuição leve a moderada	45-59			
	G3b	Diminuição moderada a grave	30-44			
	G4	Diminuição Grave	15-29			
	G5	Insuficiência Renal	<15			

Legenda: Verde: baixo risco de progressão da doença. Amarelo: risco moderado de progressão da doença. Laranja: risco alto de progressão da doença. Vermelho: risco muito alto de progressão da doença. DRC: doença renal crônica. TGF: taxa de filtração glomerular. Razão albumina/creatinina.  
Fonte : Adaptado de Murton et al, 2021.

## 8 TRATAMENTO CONVENCIONAL DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os principais objetivos do tratamento da DRC incluem a prevenção da progressão da doença, o manejo de complicações e de comorbidades, além de controle dos sintomas. Além disso, para o manejo terapêutico é preciso considerar tanto as causas da doença quanto o estadiamento de cada paciente. Inicialmente, devem ser priorizadas as mudanças no estilo de vida, como perda de peso, prática regular de atividade física, cessação do tabagismo, restrição do consumo de sódio e dieta com maior proporção de proteínas de origem vegetal (KALANTAR-ZADEH et al., 2021). Tais medidas ajudam a preservar a função renal desses pacientes, além de reduzirem o risco cardiovascular (VALLIANOU et al., 2018).

Medidas farmacológicas também são utilizadas para mitigar a progressão da doença e, nesse contexto, destacam-se os inibidores do sistema renina-angiotensina, como os BRA ou os IECA. Esses medicamentos agem reduzindo sistematicamente a pressão

arterial e promovem a vasodilatação da arteríola eferente, o que resulta na redução da pressão intraglomerular. Apresentam resultados expressivos especialmente em pacientes diabéticos ou com proteinúria significativa (KALANTAR-ZADEH et al., 2021. YAN; CHAO; LIN; 2021).

Tendo em vista as alterações no metabolismo lipídico que acompanham a DRC, o uso de estatinas pode ser avaliado, sendo necessário considerar a idade e a TFG do paciente (VALLIANOU et al., 2018). Medidas para reduzir a glicemia em pacientes portadores de DM2 com DRC são necessárias para prevenir e retardar o aparecimento de complicações microvasculares, podendo ser considerado o uso dos ISGLT2, inibidores da DPP-4 ou agonistas do receptor GLP-1. A abordagem da HAS, dislipidemia e o controle glicêmico também possuem o benefício adicional de redução do risco cardiovascular (KALANTAR-ZADEH et al., 2021).

### 8.1 TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES

Visando o manejo das complicações da DRC, é preciso atenção quanto à sobrecarga de volume intravascular, o que pode ser prevenido com o controle do consumo de sódio e uso de medicamentos, sendo os diuréticos de alça os mais utilizados. Os níveis séricos de potássio também devem ser observados, uma vez que a progressão da doença eleva os níveis desse íon. A restrição dietética de potássio pode ser recomendada, porém existe o risco da diminuição do consumo de verduras e frutas (KALANTAR-ZADEH et al, 2021).

Outra complicação comum da DRC envolve a acidose metabólica, que ocorre pela perda da capacidade renal de excreção de ácidos endógenos. A correção desse distúrbio pode ser feita com a suplementação de bicarbonato, sendo que estudos sugerem que essa ação também reduziria a progressão da doença. Por fim, o surgimento da anemia em um paciente com DRC sugere um prognóstico ruim. A correção da anemia, que pode ser feita com medicamentos estimuladores da eritropoiese, além de reduzir a deterioração da função renal, melhoram a qualidade de vida dos pacientes (YAN; CHAO; LIN; 2021).

## 9 USO DE INIBIDORES DE SGLT2 NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os ISGLT2 são antagonistas dos receptores de SGLT2 nos rins, que são receptores responsáveis pela absorção de sódio e glicose no túbulo proximal renal; dessa forma, ao inibirem o receptor, impedem a reabsorção do excesso de glicose nos rins. São exemplos de ISGLT2 disponíveis no mercado: canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e

ertugliflozina. Esses fármacos atuam como hipoglicemiantes orais promovendo uma concentração de sódio maior do que o normal no lúmen do túbulo proximal. Esse sódio passa pela alça de Henle e é detectado pelas células da mácula densa no topo do ramo ascendente. Posteriormente, ele é captado pelas células da mácula excede a capacidade de sua bomba  $\text{Na}^+$ , $\text{K}^+$  e ATPase na membrana basolateral, causando um aumento da concentração de sódio intracelular e criando um gradiente osmótico, o qual culmina em uma turgência celular e promove extravasamento de ATP através da membrana basolateral. O ATP é convertido em adenosina por uma nucleotíidase extracelular, e a adenosina se liga aos receptores de adenosina A1 nas células do músculo liso vascular que revestem as arteríolas glomerulares aferentes. Isso altera o fluxo de cálcio e causa vasoconstrição com conseqüente redução do fluxo sanguíneo para o glomérulo, diminuindo a pressão intraglomerular e, assim, oferecendo um mecanismo para preservar a viabilidade glomerular (VASQUEZ-RIOS; NADKARNI, 2020).

O SGLT2 é encontrado quase exclusivamente nas membranas luminiais das células epiteliais que revestem o primeiro e o segundo segmentos dos túbulos proximais, onde atuam na reabsorção de mais de 90% da glicose. O benefício do uso de ISGLT2 é evidente dentro de algumas semanas após o início do tratamento tanto em pessoas com ou sem diabetes. A melhora do prognóstico também não depende da idade e não é significativamente afetada pela presença da Doença Renal Crônica, albuminúria ou uso concomitante de terapias anti-hipertensivas. Combinado com as evidências disponíveis nos ensaios clínicos, descobriu-se que, com o uso de ISGLT2 houve uma diferença significativa no valor absoluto da excreção urinária de glicose no tratamento entre pacientes com diferentes níveis de função renal. Foi relatado que a depuração da glicose renal foi reduzida em 84%,83% e 42% após o tratamento com dapagliflozina em pacientes com insuficiência renal leve, moderada e grave, respectivamente. A elevação da glicose na urina de 24 h em pacientes com DRC moderada foi em média 70% menor em relação aos pacientes com função renal normal ou DRC leve. Após o tratamento com empagliflozina a glicose acumulada ao longo de 24 h diminuiu com o aumento da gravidade da insuficiência renal e foi correlacionada com a taxa de filtração glomerular. Verificou-se que as concentrações plasmáticas de SGLT2 aumentaram progressivamente com o declínio da função renal, enquanto uma maior exposição sistêmica não levou a um aumento correspondente na depuração renal de glicose. Embora a excreção de glicose tenha diminuído com o declínio da função renal, constatou-se que a inibição da reabsorção renal de glicose era constante em todos os grupos de função renal. A excreção

fracionada de glicose também foi mantida em pacientes com DRC grave. Tais achados indicaram que, independentemente da função renal, a inibição da reabsorção de glicose pode atingir altos índices (NESPOUX; VALLON, 2018).

Os efeitos mediados pela adenosina nos fluxos de cálcio também podem reduzir a secreção de renina das células justaglomerulares, o que se espera que reduza a vasoconstrição mediada pelo SRAA. Ao reduzir a reabsorção de glicose, os ISGLT2 podem aumentar a disponibilidade de oxigênio e melhorar a viabilidade da medula renal. Também elevam a produção de eritropoietina, que geralmente está associada à hipoxemia renal, explicando um aumento no hematócrito que ajuda no suprimento de oxigênio. Ao alterar o equilíbrio lipídico-glicose do metabolismo de nutrientes no tecido renal, mudando a sinalização de fatores induzíveis de hipóxia, pode ser que reduza a atividade do fator 1-alfa induzível por hipóxia (HIF-1) ou promova a atividade do fator 2-alfa induzível por hipóxia (HIF-2 $\alpha$ ), favorecendo uma diminuição dos fatores pró-inflamatórios e fibróticos. Os medicamentos reduzem a dependência da produção de energia a partir da glicose, aumenta a utilização de ácidos graxos e reduz o dano celular lipotóxico. Além disso, a hiperuricemia está associada ao aumento da fibrose intersticial renal, e os ISGLT2 reduzem o ácido úrico plasmático, provavelmente através do aumento da eliminação renal de urato devido à competição de glicose extra pelo transportador de urato. Esse mecanismo pode estar relacionado com a evidente redução da nefrolitíase. Um outro mecanismo de proteção renal é a sua capacidade de reduzir a pressão arterial sem aumentar a frequência cardíaca, podendo reduzir o excesso de atividade simpática e consequentemente a congestão venosa renal (HU et al., 2022).

Os efeitos secundários com o uso rotineiro de ISGLT2 são o aumento do risco de fratura óssea e o risco de amputação de membros inferiores. Poliúria, hipotensão ortostática (principalmente em idosos), hipovolemia e desidratação podem estar associados principalmente no início do tratamento quando associado a um diurético de alça, tiazídico ou bloqueador do SRAA. Cetoacidose diabética pode surgir principalmente se tiver queda abrupta da dose de insulina em diabéticos tipo 1 e continua sendo a principal preocupação da ADA (Associação Americana de Diabetes) devido ocorrer em paciente com níveis glicêmicos normais ou levemente aumentados. Os estudos clínicos randomizados recentes evidenciam uma melhora dos níveis de glicemia capilar, peso corporal e da dose diária total de insulina subcutânea no tratamento adjuvante com ISGLT2 em comparação à monoterapia do hormônio. Porém são necessárias mais avaliações para comprovar a segurança e eficácia do ISGLT2 no DM1. Infecções do trato

urinário inferior são na maioria fúngicas de fácil tratamento e lesão renal aguda tem sido menos comuns, porém não se indica iniciar o tratamento com taxa de filtração glomerular abaixo de  $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  sendo interrompido a medicação oral quando iniciar a diálise. No DM2 é indicada como terapia inicial via oral para a prevenção do desenvolvimento ou piora da doença renal crônica por diabetes (GEORGIANOS et al., 2022).

Em relação à eficácia do medicamento, alguns estudos trouxeram dados pertinentes que corroboram o uso dos ISGLT2 em pacientes portadores de DM2 e DRC. O estudo Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) integrou dados de dois ensaios clínicos realizados em pacientes com DM2 com alto risco cardiovascular e que apresentavam TFG de  $30\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  durante um período médio de 188 semanas. Os pacientes foram submetidos ao uso de ISGLT2, mais especificamente a canagliflozina, e foi demonstrado uma redução na progressão da albuminúria (NESPOUX; VALLON, 2018). Segundo Nespoux et al. “Isso foi associado a uma diminuição sustentada de 40% menos frequente na TFG, necessidade menos frequente de terapia de substituição renal e mortes menos frequentes por causas renais Além desses efeitos benéficos no rim, ambos os ensaios também foram além dos parâmetros de segurança CV necessários para mostrar reduções de ~ 35% na incidência de insuficiência cardíaca.”

Um outro estudo, o Dapagliflozin and Prevention of Adverse results in CKD (DAPA-CKD), recrutou participantes com DRC devido ao DM e a outras causas que não o diabetes, foi feito uso de dapagliflozina e obteve resultados notórios, pois o comitê independente de monitoramento de dados recomendou a interrupção do estudo por causa da eficácia. Após o acompanhamento dos pacientes após cerca de 2 anos do início do estudo, um evento de desfecho primário ocorreu em 197 de 2.152 participantes (9,2%) no grupo dapagliflozina e 312 de 2.152 participantes (14,5%) no grupo placebo (HEERSPINK et al., 2020). Portanto, esse trabalho concluiu que “entre os pacientes com doença renal crônica, independentemente da presença ou ausência de diabetes, o risco de um composto de declínio sustentado na TFG estimada de pelo menos 50%, doença renal terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares foi significativamente menor com dapagliflozina do que com placebo” (HEERSPINK et al., 2020),

Dessa maneira, apesar de todos os mecanismos farmacodinâmicos dos ISGLT2 não estarem completamente estabelecidos, os ensaios confirmam a eficácia do uso do medicamento em pacientes portadores de DRC, de etiologia diabética ou não.

## **10 CONCLUSÃO**

A DRC possui alta prevalência no mundo e é diagnosticada quando há redução da TFG e/ou alteração anatômica dos rins por mais de 3 meses. As principais causas de DRC são o DM2 e a HAS. A terapia farmacológica com ISGLT2 atua inibindo a reabsorção renal de glicose e sódio, alterando o SRAA e realizando a constrição da arteríola aferente no glomérulo renal. Apesar de seu mecanismo de atuação não ser completamente esclarecido, estudos têm evidenciado benefício no uso de ISGLT2 no tratamento de DM2 e DRC. Contudo, por seus efeitos não serem completamente esclarecidos, novos estudos são necessários, a fim de se avaliar os possíveis efeitos colaterais da droga à longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- BAILEY, C. J.; DAY, C.; BELLARY, S. **Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease.** *Current Diabetes Reports*, v. 22, n. 1, p. 39–52, jan. 2022.
- ČERTÍKOVÁ CHÁBOVÁ, V.; ZAKIYANOV, O. **Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Spotlight on Favorable Effects on Clinical Outcomes beyond Diabetes.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 5, p. 2812, 4 mar. 2022.
- CHEN, T. K. et al. **Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review.** *JAMA* v. 322, n. 13, p. 1294, 1 out. 2019.
- GAITONDE, D. Y. et al. **Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation.** *Am Fam Physician*, v. 96, n. 12, p. 776, 15 dez. 2017.
- GEORGIANOS, P. I. et al. **Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease.** *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 2, p. 223, 6 fev. 2022.
- HEERSPINK, H. J. L. et al. **Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.** *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 15, p. 1436–1446, 8 out. 2020.
- HEERSPINK, H. J. L. et al. **Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 35, n. 2, p. 274–282, 1 fev. 2020.
- HU, S. et al. **The Urinary Glucose Excretion by Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 27 jan. 2022.
- KALANTAR-ZADEH, K. et al. **Chronic kidney disease.** *Lancet*, vol. 398, p. 786-802, 28 ago. 2021.
- KELLY, M. S. et al. **Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease.** *Postgraduate Medicine*, v. 131, n. 1, p. 31–42, 30 nov. 2018.
- LI, J. et al. **Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease.** *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 15, n. 11, p. 1678–1688, 9 jun. 2020.
- LIODAKI, E. et al. **The role of sodium-glucose co-transporter (SGLT)-2 inhibitors in heart failure management and implications for the kidneys.** *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 23, n. 3, p. 082, 3 mar. 2022.
- MCGUIRE, D. K. et al. **Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes.** *JAMA Cardiology*, v. 6, n. 2, p. 148, 1 fev. 2021.
- NESPOUX, J.; VALLON, V. **SGLT2 inhibition and kidney protection.** *Clinical Science*, v. 132, n. 12, p. 1329–1339, 28 jun. 2018.

NEVOLA, R. et al. **Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease.** *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 23, n. 3, p. 0106, 17 mar. 2022.

TOYAMA, T. et al. **Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.** *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 21, n. 5, p. 1237–1250, 4 mar. 2019.

VALLIANOU, N. G. et al. **Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship?** *Current Cardiology Reviews*, v. 15, n. 1, p. 55–63, 11 dez. 2018.

VALLON, V.; VERMA, S. **Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function.** *Annual Review of Physiology*, v. 83, n. 1, p. 503–528, 10 fev. 2021.

VASQUEZ-RIOS, G.; NADKARNI, G. N. **SGLT2 Inhibitors: Emerging Roles in the Protection Against Cardiovascular and Kidney Disease Among Diabetic Patients.** *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, v. Volume 13, p. 281–296, out. 2020.

WHEELER, D. C. et al. **The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics.** *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 35, n. 10, p. 1700–1711, 30 ago. 2020.

WINIARSKA, A. et al. **Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Kidney Disease: The Targets for SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10822, 6 out. 2021.

YAN, M.T.; CHAO, C.T.; LIN, S.H. **Chronic Kidney Disease: Strategies to Retard Progression.** *Int J Mol Sci*, vol. 22, p. 10084, 18 set. 2021.

ZHUANG, Y. et al. **Diagnosis of Chronic Kidney Disease by Three-Dimensional Contrast-Enhanced Ultrasound Combined with Augmented Reality Medical Technology.** *J Healthc Eng*, 16 mar. 2021.