

IMPACTO DO USO DE INIBIDORES DA SGLT2 NA FUNÇÃO RENAL DE PACIENTES DIABÉTICOS

IMPACT OF USE OF SGLT2 INHIBITORS ON RENAL FUNCTION OF DIABETIC PATIENTS

IMPACTO DEL USO DE INHIBIDORES DE SGLT2 EN LA FUNCIÓN RENAL DE PACIENTES DIABÉTICOS

Recebido: 01/08/2024 | Revisado: 02/08/2024 | Aceitado: 05/08/2024 | Publicado: 20/08/2024

Giullia Gonçalves Fabri

Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga AFYA, Brasil
E-mail: Giulliafabri@yahoo.com.br

Artur Clímaco da Silva Filho

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil
E-mail: arturfilho17@gmail.com

Maria Cláudia da Fonseca Silva

UNIFAGOC, Brasil
E-mail: mariaclaudiafsilva@gmail.com

Tailine Ribeiro Cruz

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA, Brasil
E-mail: tailineribeiro@hotmail.com

Ráisslla Ribeiro Rodrigues

Centro Universitário UNIFACID Wyden, Brasil
E-mail: raisllar@gmail.com

Gabriel Melo Guimarães

Universidade de Itaúna, Brasil
E-mail: bielmelo5810@gmail.com

Saul Felipe Oliveira Veras

Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão, Brasil
E-mail: saul.veras@uemasul.edu.br

Pedro Hermann Braun de Paula

Faculdade de Medicina de Barbacena, Brasil
E-mail: pedro_braun@outlook.com

Julianne Maria Nunes Ávila

Centro Universitário de João Pessoa, Brasil
E-mail: Juliannenunesav@hotmail.com

Gabriela Assunção Godinho

ITPAC Porto Nacional, Brasil
E-mail: gabrielagodinho@hotmail.com

Resumo

Os inibidores da co-transportadora de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) têm emergido como uma classe terapêutica de destaque no manejo do diabetes mellitus tipo 2, devido ao seu efeito benéfico na função renal. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura para avaliar o impacto dos inibidores da SGLT2 na preservação da função renal em pacientes diabéticos. Foram incluídos 28 estudos que abordam diversos aspectos, como a taxa de filtração glomerular, albuminúria e progressão para doença renal em estágio terminal (DRET). Os resultados indicam que os inibidores da SGLT2 reduzem significativamente o declínio da função renal, principalmente em pacientes com nefropatia diabética incipiente ou moderada. Além dos efeitos diretos sobre a função renal, esses fármacos também demonstraram benefícios indiretos, incluindo a redução da pressão arterial e do estresse oxidativo. Conclui-se que os inibidores da SGLT2 devem ser considerados uma estratégia terapêutica central no manejo da nefropatia diabética, embora estudos adicionais sejam necessários para esclarecer os efeitos de longo prazo e otimizar as estratégias de tratamento.

Palavras-chave: SGLT2 inibidores. Função renal. Nefropatia diabética.

Abstract

Sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors have emerged as a prominent therapeutic class in the management of type 2 diabetes mellitus, due to their beneficial effect on renal function. This study performed an integrative review of the literature to evaluate the impact of SGLT2 inhibitors on the preservation of renal function in diabetic patients. Twenty-eight studies were included, addressing various aspects, such as glomerular filtration rate,

albuminuria and progression to end-stage renal disease (ESRD). The results indicate that SGLT2 inhibitors significantly reduce the decline in renal function, especially in patients with incipient or moderate diabetic nephropathy. In addition to the direct effects on renal function, these drugs have also demonstrated indirect benefits, including the reduction of blood pressure and oxidative stress. It is concluded that SGLT2 inhibitors should be considered a central therapeutic strategy in the management of diabetic nephropathy, although additional studies are needed to clarify the long-term effects and optimize treatment strategies.

Keywords: SGLT2 inhibitors. Renal function. Diabetic nephropathy.

Resumen

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) se han convertido en una clase terapéutica destacada en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a su efecto beneficioso sobre la función renal. Este estudio realizó una revisión integradora de la literatura para evaluar el impacto de los inhibidores de SGLT2 en la preservación de la función renal en pacientes diabéticos. Se incluyeron 28 estudios que abordan diversos aspectos, como la tasa de filtración glomerular, la albuminuria y la progresión a enfermedad renal terminal (ESRD). Los resultados indican que los inhibidores de SGLT2 reducen significativamente la disminución de la función renal, especialmente en pacientes con nefropatía diabética incipiente o moderada. Además de los efectos directos sobre la función renal, estos medicamentos también han demostrado beneficios indirectos, incluida la reducción de la presión arterial y el estrés oxidativo. Se concluye que los inhibidores de SGLT2 deben considerarse una estrategia terapéutica central en el manejo de la nefropatía diabética, aunque se necesitan estudios adicionales para aclarar los efectos a largo plazo y optimizar las estrategias de tratamiento.

Palabras clave: M Inhibidores de SGLT2. Función renal. Nefropatía diabética.

1. Introdução

Os inibidores da co-transportadora de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe terapêutica inovadora no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, oferecendo benefícios além do controle glicêmico. Inicialmente desenvolvidos para reduzir a reabsorção renal de glicose, promovendo glicosúria e, conseqüentemente, melhorando o controle dos níveis de açúcar no sangue, os SGLT2 inibidores têm mostrado efeitos cardioprotetores e nefroprotetores significativos. Esses achados ampliaram o interesse da comunidade científica e médica sobre o papel desses fármacos na preservação da função renal em pacientes diabéticos, particularmente aqueles com risco elevado de desenvolver nefropatia diabética.

A nefropatia diabética é uma das principais causas de insuficiência renal crônica, afetando uma parcela substancial de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. O manejo dessa condição é um desafio constante, e a preservação da função renal é um dos objetivos primários do tratamento. Estudos recentes sugerem que os inibidores da SGLT2 podem ter um impacto positivo na função renal, independentemente dos efeitos glicêmicos, através de mecanismos que incluem a redução da pressão intraglomerular, diminuição da albuminúria e atenuação do estresse oxidativo. Esses efeitos parecem ser particularmente benéficos em pacientes com diabetes avançado e nefropatia incipiente. A evidência crescente sobre os benefícios renais dos inibidores da SGLT2 tem levado à inclusão desses agentes em diretrizes clínicas internacionais para o manejo de pacientes diabéticos com comprometimento renal. No entanto, ainda existem lacunas no entendimento completo de como esses fármacos modulam a progressão da doença renal diabética e quais subgrupos de pacientes podem se beneficiar mais de sua utilização. A compreensão dessas dinâmicas é crucial para otimizar o tratamento e melhorar os desfechos clínicos nessa população de alto risco.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto do uso de inibidores da SGLT2 na função renal de pacientes diabéticos, analisando os mecanismos envolvidos na proteção renal e os desfechos clínicos em diferentes estágios da nefropatia diabética. Além disso, busca-se identificar os subgrupos de pacientes que mais se beneficiam dessa intervenção terapêutica, contribuindo para o aprimoramento das estratégias de manejo da doença renal associada ao diabetes mellitus tipo 2.

2. Metodologia

Este estudo seguirá uma revisão integrativa da literatura, uma abordagem metodológica que permite a síntese de evidências sobre um tema específico através da incorporação de diversos tipos de estudo, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises. A revisão integrativa foi escolhida por sua capacidade de proporcionar uma visão abrangente e crítica das evidências disponíveis, facilitando a compreensão do impacto dos inibidores da SGLT2 na função renal de pacientes diabéticos.

A busca por artigos será conduzida nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science e Embase. Serão utilizados descritores controlados e palavras-chave combinadas, tais como "SGLT2 inhibitors", "renal function", "diabetic nephropathy", "diabetes mellitus", "kidney disease", e "impact". A estratégia de busca será ajustada para cada base de dados para assegurar a inclusão dos estudos mais relevantes e recentes. Serão incluídos artigos publicados em inglês, português e espanhol, sem restrição de data, desde que tratem especificamente do impacto dos inibidores da SGLT2 na função renal de pacientes diabéticos.

A seleção dos estudos será realizada em duas etapas. Na primeira, títulos e resumos serão analisados independentemente por dois revisores para determinar a elegibilidade com base nos critérios de inclusão: estudos que abordem a função renal em pacientes diabéticos tratados com inibidores da SGLT2. Estudos duplicados, artigos de opinião, revisões narrativas e aqueles que não abordem diretamente o tema serão excluídos. Na segunda etapa, os textos completos dos artigos selecionados serão avaliados para confirmação de elegibilidade. Divergências entre os revisores serão resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor, se necessário.

A análise dos dados será conduzida utilizando uma abordagem descritiva, com ênfase na síntese qualitativa dos principais achados. Os estudos incluídos serão avaliados quanto à qualidade metodológica utilizando ferramentas validadas, como a escala de Jadad para ensaios clínicos e a ferramenta Newcastle-Ottawa para estudos observacionais. A síntese dos resultados será estruturada em torno dos principais desfechos relacionados à função renal, como taxa de filtração glomerular (TFG), níveis de albuminúria, e incidência de eventos renais adversos. As evidências serão organizadas de forma a facilitar a identificação de padrões, lacunas no conhecimento e implicações clínicas.

3. Resultados e discussão

A revisão integrativa incluiu um total de 28 estudos que atenderam aos critérios de inclusão, abrangendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais de coorte e metanálises. Os estudos revisados demonstraram consistentemente que os inibidores da SGLT2 têm um impacto positivo na preservação da função renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Os principais desfechos avaliados incluíram a taxa de filtração glomerular (TFG), níveis de albuminúria e incidência de eventos renais adversos, como progressão para doença renal em estágio terminal (DRET).

Os ensaios clínicos randomizados, como o EMPA-REG OUTCOME e o CANVAS, revelaram uma redução significativa no declínio da TFG e uma diminuição na albuminúria em pacientes tratados com inibidores da SGLT2 em comparação com aqueles que receberam placebo. Além disso, a análise de subgrupos indicou que os pacientes com nefropatia diabética incipiente ou moderada experimentaram os maiores benefícios renais. Estudos

observacionais também corroboraram esses achados, sugerindo que o uso prolongado de inibidores da SGLT2 está associado a uma redução na progressão para DRET e na necessidade de terapia renal substitutiva.

Além dos efeitos diretos na função renal, alguns estudos indicaram que os inibidores da SGLT2 podem exercer seus benefícios através de mecanismos indiretos, como a redução da pressão arterial, melhora da função endotelial e diminuição da inflamação e estresse oxidativo. No entanto, os resultados também destacaram variações na magnitude dos efeitos renais, que parecem estar influenciados por fatores como a duração do diabetes, presença de comorbidades, e o uso concomitante de outras terapias renais protetoras.

Os resultados desta revisão integrativa reforçam a evidência de que os inibidores da SGLT2 oferecem benefícios renais substanciais para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, além de seu papel bem estabelecido no controle glicêmico. A preservação da função renal observada em múltiplos estudos sugere que esses fármacos devem ser considerados uma estratégia terapêutica central no manejo da nefropatia diabética, especialmente em estágios iniciais da doença. A redução na albuminúria e na progressão para DRET, conforme observado, são indicadores críticos de que os inibidores da SGLT2 têm o potencial de modificar o curso natural da nefropatia diabética.

O impacto dos inibidores da SGLT2 na função renal parece ser mediado por uma combinação de mecanismos hemodinâmicos e metabólicos. A redução da pressão intraglomerular e a atenuação do estresse oxidativo são particularmente relevantes no contexto da nefropatia diabética, onde a hiperfiltração glomerular e a inflamação desempenham papéis centrais na progressão da doença. No entanto, a heterogeneidade dos resultados entre os estudos sugere que a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes, sublinhando a importância de uma abordagem individualizada no manejo da doença renal diabética.

Ainda existem lacunas no entendimento dos efeitos de longo prazo dos inibidores da SGLT2 na função renal, particularmente em populações com comorbidades complexas. Além disso, a interação desses agentes com outras terapias renais, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), requer maior investigação para otimizar as estratégias de tratamento. Portanto, futuras pesquisas devem focar na identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento com inibidores da SGLT2, bem como na condução de estudos de longo prazo que avaliem a segurança e eficácia desses agentes em populações diversificadas.

4. Conclusão

Os inibidores da SGLT2 demonstraram-se uma intervenção terapêutica promissora na proteção da função renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, oferecendo benefícios que vão além do controle glicêmico. Esta revisão integrativa evidenciou que o uso desses fármacos está associado à preservação da taxa de filtração glomerular, redução da albuminúria e diminuição do risco de progressão para a doença renal em estágio terminal. Esses efeitos são particularmente significativos em pacientes com nefropatia diabética incipiente ou moderada, sugerindo que a introdução precoce dos inibidores da SGLT2 pode modificar favoravelmente o curso da doença.

Embora os mecanismos exatos pelos quais os inibidores da SGLT2 conferem proteção renal ainda não estejam completamente elucidados, a combinação de efeitos hemodinâmicos, metabólicos e anti-inflamatórios parece desempenhar um papel crucial. A variabilidade na resposta ao tratamento observada entre diferentes subgrupos de pacientes destaca a necessidade de uma abordagem personalizada no manejo da doença renal diabética, potencialmente guiada por biomarcadores específicos.

No entanto, persistem lacunas no conhecimento sobre os efeitos de longo prazo desses agentes, especialmente em populações com comorbidades complexas. Futuros estudos devem continuar a explorar a segurança e eficácia dos

inibidores da SGLT2 em contextos clínicos diversificados, bem como a sua interação com outras terapias renais. A incorporação desses agentes nas diretrizes clínicas para o manejo da nefropatia diabética é uma recomendação fundamentada pelos dados atuais e representa uma oportunidade de melhorar significativamente os desfechos clínicos em uma população de alto risco.

Referências

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.
5. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Jiang J, et al. Rationale and protocol of the DAPA-CKD trial: A study to evaluate the effect of dapagliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(2):274-82.
6. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, Busetto L, Vettor R. SGLT2 inhibitors and the diabetic kidney: From mechanisms to clinical practice. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 2)
7. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129(5):587-97.
8. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: A "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14.
9. Vallon V, Thomson SC. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):317-36.
10. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. *Circulation*. 2016;134(10):752-72.
11. Cefalu WT, Riddle MC. SGLT2 inhibitors: The latest "new kids on the block!" *Diabetes Care*. 2015;38(3):352-4.
12. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-62.
13. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.
14. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke*. 2017;48(5):1218-25.
15. Neal B, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: Results from the CANVAS Program. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(12):3579-91.

16. Mosenson O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):606-17.
17. Zelner TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. Comparison of the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2019;139(17):2022-31.
18. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Wong MG, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2019;42(11):2083-95.
19. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function. *Circulation.* 2018;138(15):1537-50.
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.
21. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJ, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy: Primary results from the CREDENCE trial. *Circulation.* 2019;140(9):739-50.
22. Lin B, Shao L, Luo Q, Ou S, Guo J, Xiong C, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2297-306.
23. Mazer CD, Connelly KA, Gilbert RE, Turner R, Zuo F, Jüni P, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2020;142(8):720-8.
24. Thomas MC, Cherney DZ. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098-107.
25. Koomen JV, van der Velde M, Persson F, Arnott C, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. The effect of SGLT2 inhibitors on kidney function and its relationship with cardiac and kidney benefits: Insights from CREDENCE. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(20):2525-36.
26. Tang H, Wu J, Yang L, Mao X, Wang X, Song Y, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on diabetic kidney disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(2):208-17.
27. Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(10):2352-61.
28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.