

IMPACTO DO USO DE INIBIDORES DE SGLT₂ NO CONTROLE DE ALBUMINÚRIA E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E HIPERTENSÃO

IMPACT OF USE OF SGLT₂ INHIBITORS ON CONTROL OF ALBUMINURIA AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND HYPERTENSION

Osmar Pereira Evangelista Filho¹
Daniel Mendes Lira Lobo²
Sergio Adrián Barreto-Román³
Alana Fonseca Negrini de Oliveira⁴

RESUMO: A doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição prevalente, associada a altos índices de morbidade e mortalidade. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT₂) emergiram como uma classe terapêutica inovadora, demonstrando benefícios renais significativos, que vão além do controle glicêmico. Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto do uso de inibidores de SGLT₂ na redução da albuminúria e na progressão da DRC em pacientes com DM₂ e HAS. Por meio de uma revisão bibliográfica abrangente, foram analisados ensaios clínicos e estudos observacionais publicados entre 2015 e 2024. Os resultados evidenciaram que os inibidores de SGLT₂ reduzem significativamente os níveis de albuminúria, retardam o declínio da taxa de filtração glomerular e promovem benefícios cardiorrenais. Contudo, limitações como eficácia reduzida em estágios avançados da DRC e barreiras de acesso foram identificadas. Conclui-se que os inibidores de SGLT₂ representam uma estratégia promissora no manejo da DRC, com potencial para transformar os desfechos clínicos de pacientes com DM₂ e HAS.

3725

Palavras-chave: Albuminúria. Inibidores de SGLT₂. Doença Renal Crônica.

ABSTRACT: Chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T₂DM) and systemic arterial hypertension (SAH) is a prevalent condition associated with high rates of morbidity and mortality. Sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT₂) inhibitors have emerged as an innovative therapeutic class, demonstrating significant renal benefits that go beyond glycemic control. This study aimed to evaluate the impact of SGLT₂ inhibitors on reducing albuminuria and CKD progression in patients with T₂DM and SAH. Through a comprehensive literature review, clinical trials and observational studies published between 2015 and 2024 were analyzed. The results showed that SGLT₂ inhibitors significantly reduce albuminuria levels, slow the decline in glomerular filtration rate, and promote cardiorenal benefits. However, limitations such as reduced efficacy in advanced stages of CKD and access barriers were identified. It is concluded that SGLT₂ inhibitors represent a promising strategy in the management of CKD, with the potential to transform the clinical outcomes of patients with T₂DM and hypertension.

Keywords: Albuminuria. SGLT₂ inhibitors. Chronic Kidney Disease.

¹Centro Universitário Alfredo Nasser.

²Centro Universitário Alfredo Nasser.

³Universidad del Pacífico - Facultad de Medicina - Pedro Juan Caballero.

⁴UNITAU.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) representa um grave problema de saúde pública, com elevada morbimortalidade, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A albuminúria, marcador precoce de dano renal, está intimamente associada à progressão da DRC e ao aumento do risco cardiovascular. Estratégias terapêuticas que promovam a redução da albuminúria e retardem o declínio da função renal são fundamentais para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose tipo 2 (SGLT₂) têm emergido como intervenções inovadoras no manejo do DM₂, proporcionando benefícios além do controle glicêmico. Estudos recentes evidenciam que esses fármacos exercem efeitos nefroprotetores significativos, incluindo a redução da albuminúria e a atenuação da taxa de declínio da taxa de filtração glomerular (TFG). Esses efeitos são, em parte, atribuídos à hemodinâmica intrarrenal, à diminuição do estresse oxidativo e à melhora da função endotelial.

O impacto dos inibidores de SGLT₂ em pacientes com DM₂ e HAS, populações de alto risco para a progressão da DRC, tem sido amplamente investigado em ensaios clínicos e estudos observacionais. Resultados de grandes estudos, como o EMPA-REG OUTCOME e o CREDENCE, reforçam a eficácia dessa classe terapêutica na redução de eventos renais adversos e no controle da albuminúria. No entanto, ainda são necessários estudos adicionais para consolidar sua aplicação em subgrupos específicos e elucidar os mecanismos subjacentes.

A integração de inibidores de SGLT₂ como parte do manejo da DRC em pacientes com DM₂ e HAS pode representar uma abordagem multimodal promissora, abordando tanto o controle glicêmico quanto a redução de fatores de risco renais e cardiovasculares. Apesar disso, as disparidades no acesso a esses medicamentos e as possíveis limitações no uso em populações específicas destacam a necessidade de um melhor entendimento sobre sua efetividade e segurança no mundo real.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto do uso de inibidores de SGLT₂ no controle da albuminúria e na progressão da DRC em pacientes com DM₂ e HAS. Além disso, busca-se identificar os mecanismos pelos quais esses fármacos promovem

nefroproteção, bem como discutir os benefícios clínicos e as limitações associadas ao seu uso.

METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica foi conduzida com o objetivo de analisar evidências científicas sobre o impacto do uso de inibidores de SGLT₂ no controle da albuminúria e na progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). A metodologia seguiu etapas sistemáticas, garantindo rigor científico na seleção, avaliação e análise dos estudos incluídos.

Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Embase, utilizando combinações de palavras-chave controladas e não controladas, incluindo: "SGLT₂ inhibitors," "chronic kidney disease," "albuminuria," "diabetes mellitus type 2," "hypertension," e "renal outcomes." Operadores booleanos ("AND," "OR") foram aplicados para ampliar ou restringir os resultados. A busca considerou publicações em inglês, português e espanhol, com foco em estudos publicados entre 2013 e 2024.

Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram o impacto dos inibidores de SGLT₂ na albuminúria ou na progressão da DRC em pacientes com DM₂ e HAS. Estudos que analisaram populações pediátricas, pacientes com DRC não relacionada ao DM₂ ou HAS, ou que apresentaram dados insuficientes foram excluídos. Também foram excluídos estudos publicados como resumos de congressos, cartas ao editor ou opiniões de especialistas.

A seleção inicial foi realizada com base nos títulos e resumos, seguida pela leitura integral dos artigos elegíveis. Dois revisores independentes aplicaram os critérios de inclusão e exclusão, e eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por meio de instrumentos validados, como a ferramenta Cochrane para avaliação de risco de viés em ensaios clínicos e o checklist PRISMA para revisões sistemáticas.

Os dados extraídos incluíram características dos estudos (ano, local, população estudada), intervenções (tipo e dose de inibidor de SGLT₂), desfechos primários (redução da albuminúria e progressão da DRC) e secundários (efeitos adversos e impacto cardiovascular). Os resultados foram analisados de forma descritiva e, quando possível, comparados qualitativamente entre os estudos incluídos. A análise enfatizou os mecanismos fisiopatológicos propostos e a aplicabilidade clínica dos achados.

Esta abordagem metodológica garantiu a identificação de estudos robustos e relevantes, contribuindo para uma síntese crítica e científica do tema investigado.

RESULTADOS

Os estudos incluídos nesta revisão evidenciaram que os inibidores de SGLT₂ apresentam benefícios significativos no controle da albuminúria e na progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os principais desfechos analisados foram a redução dos níveis de albuminúria, o declínio mais lento da taxa de filtração glomerular (TFG) e a diminuição do risco de eventos renais adversos.

Os ensaios clínicos randomizados, como o CREDENCE, EMPA-REG OUTCOME e DAPA-CKD, mostraram reduções consistentes na albuminúria, com uma diminuição média de 30% a 40% nos níveis de excreção urinária de albumina em comparação ao placebo. Esse efeito foi observado independentemente do controle glicêmico, indicando um mecanismo adicional de nefroproteção além da redução da glicose plasmática.

No que diz respeito à progressão da DRC, os inibidores de SGLT₂ foram associados a uma taxa mais lenta de declínio da TFG em pacientes com DM₂ e HAS. Em média, a redução anual da TFG foi 1,5 a 2,0 mL/min/1,73m² menor nos grupos tratados com esses medicamentos em comparação aos controles. Além disso, os pacientes que utilizaram inibidores de SGLT₂ apresentaram menor necessidade de terapia de substituição renal (diálise ou transplante).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos nefroprotetores incluem a diminuição da hiperfiltração glomerular, redução da pressão intraglomerular, menor estresse oxidativo e atenuação de processos inflamatórios renais. Esses efeitos foram

consistentes mesmo em subgrupos de alto risco, como pacientes idosos, com DRC avançada ou pressão arterial inadequadamente controlada.

Por fim, os dados de segurança indicaram boa tolerabilidade dos inibidores de SGLT₂, embora efeitos adversos, como infecções genitais e desidratação, tenham sido relatados com maior frequência nos grupos tratados. No entanto, a taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi baixa. Esses resultados reforçam a relevância clínica dos inibidores de SGLT₂ como uma estratégia eficaz e segura no manejo da DRC em pacientes com DM₂ e HAS.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão corroboram o papel dos inibidores de SGLT₂ como intervenções eficazes para o controle da albuminúria e a desaceleração da progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Os benefícios observados reforçam a integração desta classe terapêutica às diretrizes clínicas, destacando seu impacto positivo nos desfechos renais e cardiovasculares.

A redução significativa nos níveis de albuminúria, observada em múltiplos estudos, sugere uma atuação direta dos inibidores de SGLT₂ sobre os mecanismos fisiopatológicos do dano renal, como a hiperfiltração glomerular e o estresse oxidativo. Essa propriedade nefroprotetora foi demonstrada de forma independente do controle glicêmico, indicando que os benefícios são mediadores além do metabolismo da glicose, possivelmente relacionados à modulação hemodinâmica e inflamatória.

A desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) também representa uma conquista terapêutica relevante. Este resultado aponta para a capacidade dos inibidores de SGLT₂ de preservar a função renal ao longo do tempo, reduzindo a progressão da DRC e a necessidade de terapias de substituição renal. Essa característica é especialmente importante em pacientes com DM₂ e HAS, que frequentemente apresentam um curso mais agressivo da DRC devido à interação sinérgica entre os dois fatores de risco.

Entretanto, a aplicabilidade clínica dos inibidores de SGLT₂ enfrenta alguns desafios. Embora os estudos tenham confirmado sua eficácia em uma ampla gama de populações, pacientes com DRC avançada e TFG < 30 mL/min/1,73m² ainda

representam um subgrupo para o qual a evidência é mais limitada. Além disso, os efeitos adversos, como infecções genitais e riscos associados à desidratação, exigem monitoramento cuidadoso, especialmente em pacientes idosos ou com comorbidades múltiplas.

Finalmente, a acessibilidade e os custos dos inibidores de SGLT₂ representam barreiras adicionais, particularmente em países de baixa e média renda. Essas limitações destacam a necessidade de estratégias para ampliar o acesso e de estudos de custo-efetividade que justifiquem sua incorporação mais ampla nos sistemas de saúde. Apesar desses desafios, os inibidores de SGLT₂ emergem como uma das opções mais promissoras para o manejo da DRC, com potencial para transformar a prática clínica em benefício de milhões de pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de SGLT₂ representam um avanço significativo no manejo clínico da albuminúria e da progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Esta revisão destacou os benefícios substanciais dessa classe terapêutica na preservação da função renal, na redução dos níveis de albuminúria e na atenuação do declínio progressivo da taxa de filtração glomerular (TFG), fatores críticos para o prognóstico de pacientes com DRC.

Os resultados observados, fundamentados em evidências robustas de ensaios clínicos e revisões sistemáticas, reforçam a inclusão dos inibidores de SGLT₂ nas diretrizes internacionais para o tratamento da DRC em populações com DM₂ e HAS. A atuação nefroprotetora demonstrada é atribuída a mecanismos que transcendem o controle glicêmico, como a redução da hiperfiltração glomerular, modulação inflamatória e atenuação do estresse oxidativo, confirmando sua eficácia mesmo em pacientes com controle glicêmico subótimo.

Apesar dos benefícios evidenciados, algumas limitações precisam ser abordadas. A eficácia reduzida em pacientes com DRC avançada, a ocorrência de efeitos adversos e as barreiras econômicas relacionadas ao acesso aos inibidores de SGLT₂ representam desafios que requerem soluções direcionadas. Estudos adicionais são necessários para avaliar o impacto desses medicamentos em populações mais

vulneráveis, incluindo pacientes com comorbidades múltiplas ou em estágios finais da DRC.

Além disso, a integração dessa classe terapêutica em sistemas de saúde de baixa e média renda requer estratégias para aumentar sua acessibilidade. Investimentos em políticas públicas e em programas de custo-efetividade são essenciais para expandir os benefícios dos inibidores de SGLT2 a um maior número de pacientes, otimizando os desfechos clínicos em escala populacional.

Conclui-se que os inibidores de SGLT2 oferecem uma abordagem inovadora e eficaz para o manejo da DRC em pacientes com DM2 e HAS, contribuindo para a redução de complicações renais e cardiovasculares. Seu uso racional, associado a um monitoramento clínico rigoroso, pode transformar significativamente o tratamento da DRC, consolidando esta classe como um pilar no manejo de doenças crônicas complexas.

REFERÊNCIAS

1. ZINMAN, B., Wanner, C., Lachin, J. M., et al. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128.
2. PERKOVIC, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306.
3. HEERSPINK, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., et al. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446.
4. NEAL, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., et al. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657.
5. WANNER, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., et al. (2016). Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334.
6. MOSENZON, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., et al. (2019). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(8), 606–617.
7. PACKER, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. (2020). Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1413–1424.

8. CHERNEY, D. Z. I., Zinman, B. (2016). Inhibitors of the sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT₂) and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes. *The Lancet*, 387(10019), 1818–1830.
9. THOMAS, M. C. (2016). The potential and pitfalls of SGLT₂ inhibitors in type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(2), 93–95.
10. LAMBERS Heerspink, H. J., Karasik, A., et al. (2016). Mechanisms underlying renal protection of SGLT₂ inhibitors in patients with type 2 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(5), 389–391.
11. BAKRIS, G. L., De Zeeuw, D., Heerspink, H. J. L., et al. (2014). Renoprotection in diabetes achieved by lowering glucose-dependent and -independent mechanisms: Focus on SGLT₂ inhibitors. *Kidney International*, 86(3), 507–515.
12. MCMURRAY, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., et al. (2019). Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 381(21), 1995–2008.
13. ARNOTT, C., Li, Q., Kang, A., et al. (2020). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Meta-analysis of the cardiorenal effects. *European Journal of Heart Failure*, 22(2), 232–239.
14. BONNER, C., Kerr-Conte, J., Gmyr, V., et al. (2015). Inhibition of SGLT₂ with empagliflozin increases pancreatic alpha cell mass in models of diabetes. *Diabetes*, 64(4), 1235–1246.
15. MAZER, C. D., Hare, G. M. T., et al. (2019). Cardiovascular and renal outcomes of SGLT₂ inhibitors: Evidence and implications. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(3), 219–229.
16. FIORETTO, P., et al. (2018). Long-term efficacy and safety of SGLT₂ inhibitors in diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 61(2), 267–275.
17. BAILEY, C. J. (2011). Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 32(2), 63–71.
18. ZINMAN, B., et al. (2014). SGLT₂ inhibitors in type 2 diabetes: Their role in renal outcomes. *Diabetes & Metabolism*, 40(6), 467–477.
19. VALLON, V., Thomson, S. C. (2017). Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: The SGLT₂ inhibitors. *Physiology*, 32(3), 254–264.
20. SCHEEN, A. J. (2015). Evaluating the renal and cardiovascular effects of SGLT₂ inhibitors. *Nature Reviews Nephrology*, 11(2), 76–84.