

ESTHER FERREIRA SANTOS GIOLO

**DOENÇA RENAL DO DIABETES E OS INIBIDORES DO CO-
TRANSPORTADOR DE SGLT2: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Dourados/MS

2022

ESTHER FERREIRA SANTOS GIOLO

DOENÇA RENAL DO DIABETES E OS INIBIDORES DO CO-
TRANSPORTADOR DE SGLT2: UMA REVISÃO DA
LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital Universitário da Grande Dourados filial Ebserh, como pré-requisito para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica

Orientadora: MSc. Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon

Área de concentração: 4.01.01.00-2 – Clínica Médica

Dourados/MS

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

Giolo, Esther Ferreira Santos.

Doença renal do diabetes e os inibidores do co-transportador de SGLT2: uma revisão da literatura. / Esther Ferreira Santos Giolo. - Dourados, MS : UFGD, 2022.

Orientadora: M.Sc. Aline Cristhine Nunes Cerchiari Menon.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados.

1. Diabetes mellitus. 2. Doença renal crônica. 3. Inibidores do co-transportador de Sódio-Glicose tipo 2. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central - UFGD.

©Todos os direitos reservados. Permitido a publicação parcial desde que citada a fonte.

ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO – RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA NO HU-UFGD/EBSERH.

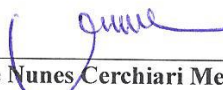
As 14h30 do dia 27 do mês de outubro do ano de 2022, no HU/UFGD/EBSERH, compareceram para defesa pública do Trabalho de Conclusão de Curso, requisito obrigatório para a obtenção do título de Pós-Graduação – Residência Médica em Clínica Médica da residente **Esther Ferreira Santos Giolo**: tendo como Título do Trabalho de Conclusão de Curso: **“DOENÇA RENAL DO DIABETES E OS INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SGLT2: UMA REVISÃO DE LITERATURA”**.

Constituíram a Banca Examinadora os professores: Prof^ª. Msc. **Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon** (orientadora), Prof^ª Msc. **Natália Gattass Ferreira Soares Pereira** (examinadora), e Prof^ª. Esp. **Carlota Regina de Andrade Nogueira** (examinadora). Após a apresentação e as observações dos membros da banca avaliadora, ficou definido que o trabalho foi considerado aprovado com conceito 9,7 (0 a 10 pontos). Eu, **Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon** (orientadora), lavrei a presente ata que segue assinada por mim e pelos demais membros da Banca Examinadora.


Observações: _____

Assinaturas:

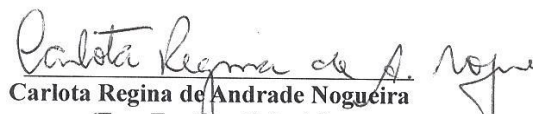
Membros da Banca Examinadora:



Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon
(Msc. Em Ciências da Saúde)
Orientadora



Natália Gattass Ferreira Soares Pereira
(Msc. Em Clínica Médica)
Examinadora



Carlota Regina de Andrade Nogueira
(Esp. Em Cardiologia)
Examinadora

Dedico este trabalho a todos os cientistas do mundo, em especial aos pesquisadores brasileiros, negligenciados pelos poderes públicos. Profissionais que com muita dedicação e pouco incentivo entregam tanto à sociedade, até mesmo àqueles negacionistas que não crêem na ciência, pois na ignorância em que se enclausuram, não a compreendem.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, que é meu alicerce. Meus filhos, meus pais, irmãos e marido. Todos que aceitaram comigo o desafio de cursar uma residência médica em plena pandemia mundial, com dois filhos pequenos, abandonando um emprego estável e uma vida estabelecida em busca do aprimoramento profissional.

Agradeço também aos meus preceptores, que foram exemplos durante meu aprendizado.

Agradeço à minha orientadora, que aceitou enfrentar comigo este grande desafio.

Agradeço aos meus colegas de residência. Amigos que eu fiz e que me sustentaram nas horas difíceis, que foram muitas. Pessoas maravilhosas que eu vi crescerem enquanto médicos e enquanto seres humanos. Lembranças que ficarão eternamente na memória afetiva.

Meu agradecimento especial é para minha irmã Mirella, professora dedicada, pesquisadora, irmã, amiga, que me ajudou e me inspirou para a realização deste trabalho. Sem ela, não teria realizado este trabalho com tanto afinho e confiança.

Por último, agradeço a Deus e aos espíritos de luz, que cuidaram da minha família em todas as longas horas em que estive ausente de casa; que cuidaram também da minha saúde física e mental, e que me iluminaram para que eu pudesse crescer durante este período intenso de aprendizado, me ajudando que eu pudesse fazer o meu melhor possível.

GILOLO, Esther Ferreira Santos. **Doença Renal do Diabetes e os Inibidores do co-transportador de SGLT2: Uma Revisão da Literatura**. 2022. 36. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Clínica Médica) – Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2022.

RESUMO

Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose tipo 2 (ISGLT2) são uma classe medicamentosa que tem se mostrado promissora, uma vez que atuam duplamente, reduzindo a glicemia plasmática e desacelerando o processo de lesão renal crônica decorrente da hiperglicemia. Além destas vantagens, é uma classe de drogas que se mostrou útil no controle da Insuficiência Cardíaca Crônica (IC), possivelmente devido à sua função natriurética, mas também por outros mecanismos fisiológicos no miocárdio, que ainda não foram integralmente compreendidos. O objetivo deste trabalho foi de realizar uma revisão da literatura, narrativa sistematizada, buscando identificar os benefícios apresentados pela classe dos ISGLT2, no que concerne à prevenção da doença renal do diabetes, ao tratamento da Diabetes Mellitus e às indicações de uso das drogas nas doenças cardiovasculares. Os sete artigos analisados foram extraídos da plataforma *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline/PubMed), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde: “SGLT2”; “*diabetic nephropathy*”, “*chronic kidney disease*”; “diabetes mellitus” e em concordância com os critérios de inclusão: artigos de acesso gratuito, estudos clínicos em humanos adultos e que comparavam droga vs placebo em grupos randomizados, duplo cego, multicêntricos, com resultados, e incluídos na plataforma *Clinical Trials* da NIH (www.clinicaltrials.gov). A pergunta norteadora indagou se o uso dos ISGLT2 em pacientes diabéticos é uma conduta adequada visando a prevenção da instalação da nefropatia diabética. Como resultado da análise dos artigos, foi possível concluir que essas drogas apresentam potencial de nefroproteção em portadores de doença renal crônica diabética e não diabética, com qualquer classificação de gravidade de risco, segundo KDIGO: estágios 1 a 5. Também mostraram-se eficazes na prevenção de desfechos cardiovasculares, sendo indicados para este fim em pacientes com insuficiência cardíaca com ou sem diabetes mellitus.

Palavras-chave: Diabetes mellitus, Doença renal crônica, Inibidores do Co-transportador de Sódio-Glicose tipo 2.

GILOLO, Esther Ferreira Santos. **Diabetes Kidney Disease and SGLT2 Cotransporter Inhibitors: A review of the literature.** 2022. 36. Course Completion Work (Residency in Internal Medicine) – Federal University of Grande Dourados, Dourados, 2022.

ABSTRACT

Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (SGLT-2) are a drug class that has shown promise, since they act doubly, reducing plasma glycemia and decelerating the process of chronic kidney injury resulting from hyperglycemia. In addition to these advantages, it is a class of drugs that has been shown to be useful in the control of Chronic Heart Failure (HF), possibly due to its natriuretic function, but also due to other physiological mechanisms in the myocardium, which are still not fully understood. The aim of this study was to carry out a literature review, systematized narrative, seeking to identify the benefits presented by the class of SGLT2, regarding prevention of diabetes kidney disease, treatment of Diabetes Mellitus and indications of drug use in cardiovascular disease. Seven articles have been analyzed and extracted from the Medical Literature Analysis and Retrieval System online platform (Medline/PubMed), using the Health Sciences Descriptors: “SGLT2”; “diabetic nephropathy”, “chronic kidney disease”; “diabetes mellitus” and meeting inclusion criteria: free access articles, clinical studies in adult humans and that compared drug vs placebo in randomized, double-blind, multicenter, outcome groups, and included in the NIH Clinical Trials platform (www.clinicaltrials.gov). The guiding question asked whether the use of SGLT2 in diabetic patients is an appropriate approach to prevent the onset of diabetic nephropathy. As a result of the analysis of the articles, it was possible to conclude that these drugs have the potential for nephroprotection in patients with any classification of risk severity, according to KDIGO: stages 1 to 5. Additionally, They have also been shown to be effective in preventing cardiovascular outcomes, being indicated for this purpose in patients with heart failure with or without diabetes mellitus.

Key words: Diabetes mellitus, Chronic Kidney Disease, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALICIC, R. Z.; *et al.* Diabetic kidney disease Challenges, progress and possibilities. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Dec 2017, 12 (12) 2032 – 20045. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.1149111> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522654/>, acesso em: 12 de julho de 2022

American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: **Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care** 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002> Acesso em 12 de junho de 2022

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. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** 15: 1705–1714, 2020. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10140620> Disponível em <https://cjasn.asnjournals.org/content/15/12/1705> Acesso em 22 de agosto de 2022

BERNS, J S; *et al.*, A. (2022) Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and advanced chronic kidney disease or end-stage kidney disease. In GOLPER, thomas A; NATHAN, David M; LAM, Albert Q; MULDER, Jean E (Ed), Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperglycemia-in-patients-with-type-2-diabetes-and-advanced-chronic-kidney-disease-or-end-stage-kidney-disease?csi=724dd016-7ef0-4643-a665-feab21552545&source=contentShare>. Acesso em 07 de junho de 2022

CHERNEY, D.Z.I, *et al.* Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus, **Circulation**. 2014;129:587–59, DOI [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081) Disponível em <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.113.005081> Acesso em 01 de agosto de 2022.

CHERTOW, G.M. *et al.* Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology** September 2021, 32 (9) 2352-2361; DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167> Disponível em <https://jasn.asnjournals.org/content/32/9/2352.long> Acesso em 22 de agosto de 2022

FILHO, R, *et al.* Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022)**. DOI: 10.29327/557753.2022-10. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/>, acesso em 14 de agosto de 2022

FIORETTO, P. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. **Diabetes, obesity and metabolism** 2018;20:2532–2540.; DOI: 10.1111/dom.13413 Disponível em <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.13413> Acesso em 22 de agosto de 2022

GILBERT, R. E. Sodium–glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? **Kidney International** (2014) 86, 693–700; doi:10.1038/ki.2013.451; Disponível em [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)30363-X/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)30363-X/fulltext) Acesso em 18 de agosto de 2022

GONZALEZ D.E, *et al.* SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992). 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s17-s24. doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.17. PMID: 31939531. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939531/> Acesso em 20 de julho de 2022.

GRUNBERGER G, *et al.* Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. **Diabetes Ther.** 2018 Feb;9(1):49-66. doi: 10.1007/s13300-017-0337-5. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29159457; PMCID: PMC5801223. Acesso em 01 de agosto de 2022

HEERSPINK, H.J.L. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2020;383:1436-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816 Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970396/> Acesso em 07 de junho de 2022

HEINDENREICH, P. A, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation.** 2022;145:e895–e1032. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001063>, acesso em: 07 de agosto de 2022

HSIA, D S. *et al.*. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 24, n. 1, p. 73, 2017. DOI: 10.1097/MED.0000000000000311 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6028052/>, acesso em: 07 de junho de 2022

JARDINE MJ, *et al.*; CREDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. **Journal of the American Society of Nephrology.** 2020 May;31(5):1128-1139. doi: 10.1681/ASN.2019111168. PMID: 32354987; PMCID: PMC7217416. Disponível em Acesso em 22 de agosto de 2022

KASPER, D L *et al.* **Medicina interna de Harrison.**, 19 ed., Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

KDIGO 2022 **Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.** Disponível em https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf Acesso em 20 de agosto de 2022.

LEVIN A, *et al.* EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: *Post Hoc* Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. **Clinical Journal of American Society of Nephrology.** 2020 Oct 7;15(10):1433-1444. doi: 10.2215/CJN.14901219. Epub

2020 Sep 29. PMID: 32994159; PMCID: PMC7536760. Disponível em Acesso em 20 de agosto de 2022

MORALES-BUENROSTRO, L. E. *et al.* Efectos renales y nefroprotección inducidos por el inhibidor del SGLT2 Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus: revisión de la literatura. **Revista de nefrología, diálisis y transplante**, v. 37, n. 1, p. 48-61, 2017.

Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1006379>, acesso em: 12 de julho de 2022

NEAL B, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**. 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/> Acesso em 13 de agosto de 2022.

OSHIMA M, *et al.* Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A *PostHoc* Analysis from the CREDENCE Trial. **Journal of the American Society of Nephrology**. 2020 Dec;31(12):2925-2936. doi:

10.1681/ASN.2020050723. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32998938; PMCID: PMC7790219. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998938/> Acesso em 22 de agosto de 2022

PERKOVIC V. *et al.* Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **The New England Journal of Medicine** 2019; 380:2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/>, acesso em: 19 de junho de 2022

PIPERIDOU, A., Loutradis, C. & Sarafidis, P. SGLT-2 inhibitors and nephroprotection: current evidence and future perspectives. **Journal of Human Hypertension** 35, 12–25 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00393-> Disponível em <https://www.nature.com/articles/s41371-020-00393-4>, acesso em 19 de agosto de 2022.

SASSON AN, CHERNEY DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. **World Journal of Diabetes**. 2012 Jan 15;3(1):1-6. doi: 10.4239/wjd.v3.i1.1. PMID: 22253940; PMCID: PMC3258534. Acesso em 23 de julho de 2022

TANG, SCW; YIU WH. Innate immunity in diabetic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology** 2020; 16:206. DOI: [10.1038/s41581-019-0234-4](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0234-4) Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31942046/>, acesso em: 07 de junho de 2022

ZINMAND, B *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**. 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 Disponível em <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1504720> Acesso em 19 de junho de 2022

WIVIOTT, S.D., *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine** 2019;380:347-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389 Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1812389?articleTools=true> Acessado em 10 de agosto de 2022