

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS
CURSO DE MEDICINA

SARAH REZENDE VAZ

ÁLVARO FERNANDES FERREIRA

INIBIDORES DO SGLT2 E PROTEINÚRIA: O QUE ESPERAR DO FUTURO?

Orientador: Prof. Dra. Luciana da Ressureição Santos

GOIÂNIA

2023

SARAH REZENDE VAZ

ÁLVARO FERNANDES FERREIRA

INIBIDORES DO SGLT2 E PROTEÍNURIA: O QUE ESPERAR DO FUTURO?

Revisão de literatura apresentada à Escola de Ciências Médicas, farmacêuticas e biomédicas, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, no curso de Medicina como requisito para avaliação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso III, dos acadêmicos Sarah Rezende Vaz e Álvaro Fernandes Ferreira, sob a orientação da Professora Mestre Luciana da Ressurreição Santos.

GOIÂNIA

2023

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica secundária à alteração definitiva da função e/ou estrutura do rim e, caracteriza-se por sua irreversibilidade, evolução lenta e progressiva. Nesses pacientes é presente a albuminúria, que se relaciona ao prognóstico ruim da doença. Medicamentos como os inibidores do cotransportador sódio-glicose, mostraram-se eficazes em relação aos efeitos nefroprotetores, reduzindo a albuminúria comprovadamente nos pacientes que possuem DRC e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), porém não há estudos que comprovem sua efetividade na perda proteica não diabética. Eles possuem resultados promissores na renoproteção, sendo importante analisar a atuação deles na proteinúria em pacientes não-diabéticos e com DRC, estudando os efeitos renoprotetores e abordando as repercussões do uso desses medicamentos nos pacientes. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão da literatura utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e/ou do *Medical Subject Headings* (MeSH), foi realizada seleção de artigos científicos nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS, *PubMed*, SciELO e BVS. Os Descritores usados de forma isolada ou combinada, com o uso do operador booleano “AND” foram: “Proteinuria”, “SGLT2”. Foram incluídos artigos que se relacionavam com os descritores; com textos completos; publicados dentro do período dos últimos 05 anos; com textos nas línguas inglês, português e espanhol. **RESULTADOS:** Observou-se estudos com resultados positivos como de Provenzano et al. (2022) que o uso dos inibidores do SGLT2, como Dapaglifozina, reduziu a proteinúria, havendo redução na relação albumina-creatinina de 19,6% (IC95%, - 34,3 a -1,5). E, a combinação da Dapaglifozina com a Eplerenona obteve redução de 33,7% (IC95%, -46,1 a -18,5). Ademais, o uso da Dapaglifozina reduziu a relação albumina-creatinina urinária de 14,8% (- 22,9 a 5,9; p=0,0016) no estudo de Jongs et al. (2021). Em conjunto, a de Hammad et al. (2023), a Empaglifozina promoveu a menor progressão da proteinúria em comparação com placebo (odds ratio, 0,65; IC95, 0,55 a 0,72, p=0,002). No estudo de Baeckhaus et al. (2021), os inibidores do SGLT2 associados ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona reduziu a albuminúria em aproximadamente 40%. O estudo de Caravaca-Fortán et al. (2023), obteve redução da proteinúria em -35% (IC95% -23 a -45; P < 0,001], - 41% (IC 95% -31 a -51; P < 0,001), -45% (IC 95% -28 a -57; P < 0,001) e - 48% (95% IC -29 a -61; P < 0,001) aos 3, 6, 9 e 12 meses. Por fim, apenas o estudo de Cherney et al. (2020) trouxe que o tratamento com a Dapaglifozina não afetou a proteinúria. **CONCLUSÃO:** O uso dos inibidores do SGLT2 tem efeitos contundentes no aparelho renal, sobretudo na redução da proteinúria em pacientes com DRC não diabética, reduzindo a relação albumina-creatinina e preservando a função renal.

Entretanto, a metodologia aplicada nos estudos variou levando à ocorrência de resultados inconclusivos, sendo imperativo o fomento a mais pesquisas de sua eficácia em diferentes populações, e a investigação para o uso de mais representantes dessa classe.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Proteinúria; Inibidores do SGLT2.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic kidney disease (CKD) is a clinical syndrome secondary to definitive alterations in the function and/or structure of the kidney and is characterized by its irreversibility, slow and progressive evolution. Albuminuria is present in these patients, which is related to the poor prognosis of the disease. Furthermore, medications such as sodium-glucose cotransporter inhibitors have proven to be effective in terms of nephroprotective effects, reducing albuminuria in patients with CKD and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), but there are no studies that prove their effectiveness in non-diabetic protein loss. Therefore, SGLT2 inhibitors have promising results in renoprotection, and it is important to analyze their role in proteinuria in non-diabetic and CKD patients, studying the renoprotective effects and addressing the repercussions of the use of these medications on patients. **METHODS:** A literature review was carried out using the Health Sciences Descriptors (DeCS) and/or Medical Subject Headings (MeSH), a selection of scientific articles was carried out in the CENTRAL, Embase, LILACS, PubMed, SciELO and VHL databases. The Descriptors used alone or in combination, using the Boolean operator “AND” were: “Proteinuria”, “SGLT2”. Articles that related to the descriptors were included; with complete texts; published within the last 5 years; with texts in English, Portuguese and Spanish. **RESULTS:** Among the studies with positive results regarding the use of SGLT2 inhibitors, Provenzano et al. (2022) the use of Dapagliflozin reduced proteinuria, with a reduction in the albumin-creatinine ratio of 19.6% (95% CI, - 34.3 to -1.5). And the combination of Dapagliflozin with Eplerenone achieved a reduction of 33.7% (95% CI, -46.1 to -18.5). Furthermore, the use of Dapagliflozin reduced the urinary albumin-creatinine ratio by 14.8% (- 22.9 to 5.9; p=0.0016) in the study by Jongs et al. (2021). Taken together, that of Hammad et al. (2023), Empagliflozin promoted less progression of proteinuria compared to placebo (odds ratio, 0.65; IC95, 0.55 to 0.72, p=0.002). In the study by Baeckhaus

et al. (2021), SGLT2 inhibitors associated with blocking the renin-angiotensin-aldosterone system reduced albuminuria by approximately 40%. The study by Caravaca-Fortán et al. (2023), achieved a reduction in proteinuria by -35% (95% CI -23 to -45; $P < 0.001$), -41% (95% CI -31 to -51; $P < 0.001$), -45% (95% CI -28 to -57; $P < 0.001$) and -48% (95% CI -29 to -61; $P < 0.001$) at 3, 6, 9 and 12 months. Finally, only the study by Cherney et al. (2020) showed that treatment with Dapagliflozin did not affect proteinuria. **CONCLUSION:** The use of SGLT2 inhibitors has strong effects on the renal system, especially in reducing proteinuria in patients with non-diabetic CKD, reducing the albumin-creatinine ratio and preserving renal function. However, the methodology applied in the studies varied, leading to inconclusive results, making it imperative to encourage more research into its effectiveness in different populations, and research into the use of more representatives of this class.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Proteinuria; SGLT2 inhibitors.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo geral.....	9
2.2 Objetivo Específico	9
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3.1 Estratégia de busca.....	10
3.2 Extração de dados e definição de resultados	10
3.2.1 Critérios de inclusão.....	10
3.2.2 Critérios de exclusão	10
3.3 Extração de dados	11
3.4 Análise dos dados coletados	11
4 RESULTADOS	13
5 DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÃO.....	19
7 REFERÊNCIAS.....	20
8 ANEXO.....	21

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica secundária à alteração definitiva da função e/ou estrutura do rim e, caracteriza-se por sua irreversibilidade, evolução lenta e progressiva, de modo que, em um paciente adulto, é diagnosticado com DRC quando apresenta, dentro de um período igual ou superior a três meses, uma taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73 m², com evidência de ter uma lesão renal estrutural. Além disso, há indicadores importantes como a albuminúria, que é a presença de mais de 30 mg de albumina na urina de 24 horas ou mais de 30 mg/g dela em uma amostra isolada de urina ajustada pela creatinina urinária, sendo que, alterações histológicas na biópsia renal e paciente com transplante renal prévio também são critérios da DRC. Além disso, há indicadores importantes como a albuminúria, que é a presença de mais de 30 mg de albumina na urina de 24 horas ou mais de 30 mg/g dela em uma amostra isolada de urina ajustada pela creatinina urinária, sendo que, alterações histológicas na biópsia renal e paciente com transplante renal prévio também são critérios da DRC. Outro aspecto importante é que esta doença representa maior risco de complicações e mortalidade, principalmente cardiovascular (AMMIRATI et al., 2020).

No caso do tratamento, o objetivo é o manejo da DRC, reduzindo a sua progressão, além de tratar possíveis complicações relacionadas a ela, como a anemia, o distúrbio mineral e ósseo, os distúrbios hidroeletrólíticos, a acidose metabólica e a doença cardiovascular e prepará-lo para a terapia renal substitutiva (TRS) se necessário. (AMMIRATI et al., 2020).

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) foram desenvolvidos para reduzir a glicemia em pacientes que possuem DM2 (PERKOVIC et al., 2019). São responsáveis pela reabsorção de 80-90% da glicose filtrada pelos glomérulos, por meio do acoplamento da energia eletroquímica produzida pelo transporte ativo de sódio ao cotransporte da glicose. Os inibidores de SGLT-2 atuam por inibição seletiva de SGLT-2 no túbulo proximal do néfron, melhorando o controle glicêmico, bloqueando a reabsorção de glicose e promovendo glicosúria, reduzindo a hemoglobina glicada, bem como diminuindo o peso corporal em um amplo espectro de pacientes com DM2 (SILVA-CARDOSO et al., 2021), sendo que, nesse contexto, a compreensão do mecanismo desses medicamentos se faz necessária.

Além dos efeitos mediados pelas alterações hemodinâmicas intrarrenais, o inibidor do SGLT-2 também possui efeitos nefroprotetores anti-inflamatórios e antifibróticos diretos, mostrando que suprime a produção de espécies reativas de oxigênio, diminuindo a

glomeruloesclerose e a fibrose túbulo-intersticial. Somado a isso, um efeito adicional emergente dessas drogas é a melhora na sensibilidade à insulina específica do músculo. Este efeito foi confirmado em pacientes diabéticos tratados e, esta observação, é fisiologicamente consistente com a perda de calorias e consequente diminuição do peso corporal (GAROFALO et al., 2019). Ademais, no Diabetes Mellitus, há uma maior reabsorção de sódio dependente de SGLT-2 (que reduz a liberação de sódio para a mácula densa), o que leva à vasodilatação aferente e hiperfiltração glomerular dependente. Visto isso, o inibidor do SGLT-2, ao limitar a reabsorção anormal de cloreto de sódio no túbulo proximal, restaura a atividade normal da filtração glomerular (GAROFALO et al., 2019).

Sob condições normoglicêmicas ou de hiperglicemia leve, os túbulos proximais renais reabsorvem quase toda a quantidade de glicose filtrada pelos cotransportadores sódio-glicose (*sodium glucose linked transporter* - SGLT). Os SGLT-2 estão localizados no início do túbulo proximal e são responsáveis por 90% da reabsorção da glicose filtrada; o tipo 1 desses cotransportadores (SGLT-1) reabsorve os 10% restantes no túbulo proximal distal. A glicosúria aparece quando a glicemia excede o limiar de 180 mg/dL com variabilidade interindividual (GAROFALO et al., 2019). Além disso, o SGLT-2 usa um íon sódio por molécula de glicose e o SGLT-1 usa dois íons sódio por glicose, de modo que o SGLT-2 usa menos energia que o SGLT-1 por um fator de dois (VALLON et al., 2021).

Ao induzir a inibição do SGLT-2 no túbulo proximal, os inibidores do SGLT-2 promovem a glicosúria e a natriurese. Isso, por sua vez, pode levar à redução no volume plasmático, resultando em diminuição da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e congestão. Esta última é responsável por 90% das internações por Insuficiência Cardíaca (IC). Essa diminuição pode levar ao decréscimo da estimulação do citoesqueleto dos cardiomiócitos que é um importante via de remodelação do ventrículo esquerdo e, consequentemente, determinante de mau prognóstico na IC (SILVA-CARDOSO et al., 2021).

Os inibidores do SGLT-2, eficazes na redução da hemoglobina glicada e na redução do peso corporal passaram a mostrar efeitos favoráveis nos estudos com pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares (HEERSPINK et al., 2020). Os efeitos protetores dos rins dos inibidores do SGLT-2 podem envolver não apenas melhorias nos parâmetros metabólicos, mas também alterações favoráveis à hemodinâmica glomerular (WHEELER et al., 2020), visto que reduzem o estresse físico nos capilares glomerulares e diminuem a filtração glomerular de fatores túbulo tóxicos como a albumina (PERKOVIC et al., 2019). Assim, a inibição do SGLT-

2 diminui a albuminúria comprovadamente nos pacientes que possuem doença renal e Diabetes Mellitus tipo 2, não restringindo seu benefício apenas as melhorias no controle glicêmico (CHERNEY et al., 2020).

A expectativa de vida dos pacientes com proteinúria é marcadamente reduzida quando a função renal diminui ou a albuminúria progride e, estimativas globais, indicam que 1,2 milhão de mortes foram atribuídas à DRC, com desfechos cardiovasculares determinando-as (HEERSPINK et al., 2020). Em pacientes com DM2 e DRC o controle glicêmico otimizado e a redução da albuminúria com os tratamentos atualmente disponíveis podem ser melhorados para prevenir a perda progressiva da função renal, ao mesmo tempo que, um controle metabólico deficiente e o aumento da albuminúria são marcadores de risco para perda progressiva da função renal (POLLOCK et al., 2019). Assim, o estudo dos efeitos desses inibidores em pacientes não diabéticos mostra-se relevante.

Logo, os inibidores do SGLT-2 possuem resultados promissores na redução de eventos cardiovasculares, atuando também na renoproteção com o bloqueio do sistema renina-angiotensina, sendo que seu uso pode ser benéfico em pacientes que possuem doenças com perda proteica, seja doenças glomerulares com função renal ou DRC estágio avançado da (PERKOVIC et al., 2019).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos dos inibidores do SGLT-2 na redução da proteinúria em pacientes não-diabéticos e portadores de doença renal crônica.

2.2 Objetivo Específico

Analisar os efeitos renoprotetores desses medicamentos e discutir suas implicações clínicas.

Analisar a atuação dos inibidores dos SGLT-2 na proteinúria em pacientes não-diabéticos e não DRC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Estratégia de busca

Foi realizada uma revisão da literatura sendo inclusos estudos primários, que contenham objetivos, materiais e métodos claramente explicitados. Os sete passos preconizados pelo Centro *Cochrane* no Brasil (formulação da pergunta, localização dos estudos, avaliação crítica dos estudos, coleta de dados, análise e apresentação dos dados, interpretação dos dados, aprimoramento e atualização da revisão) foram seguidos. Uma matriz de síntese foi construída com os dados extraídos dos estudos.

Utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e/ou do *Medical Subject Headings* (MeSH), foi realizada seleção de artigos científicos nas bases de dados da CENTRAL (via *Cochrane Library*), da Embase (via Elsevier), dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MEDLINE via Publicações Médicas (*PubMed*), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os Descritores usados de forma isolada ou combinada, com o uso do operador booleano “AND”, foram: “Proteinuria”, “SGLT2”.

3.2 Extração de dados e definição de resultados

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos que se relacionavam com os descritores; com textos completos; publicados dentro do período dos últimos 05 anos; com textos nas línguas inglês, português e espanhol; estudos realizados em seres humanos; e os quais seguiram o tema da busca. Os estudos incluídos foram revisão sistemática, caso-controle, estudos de coorte, estudos randomizados e prospectivos. A qualidade metodológica seguiu os critérios do protocolo de Joana Briggs, com a busca de evidências, a seleção de estudos, a avaliação crítica da qualidade dos estudos que foram incluídos, a extração de dados, a síntese dos resultados e a apresentação das conclusões.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos realizados em animais, editoriais, artigos duplicados, cartas ao editor, relatos de caso, com metodologia incompleta, artigos ainda não publicados e artigos que não atendem à temática proposta.

3.3 Extração de dados

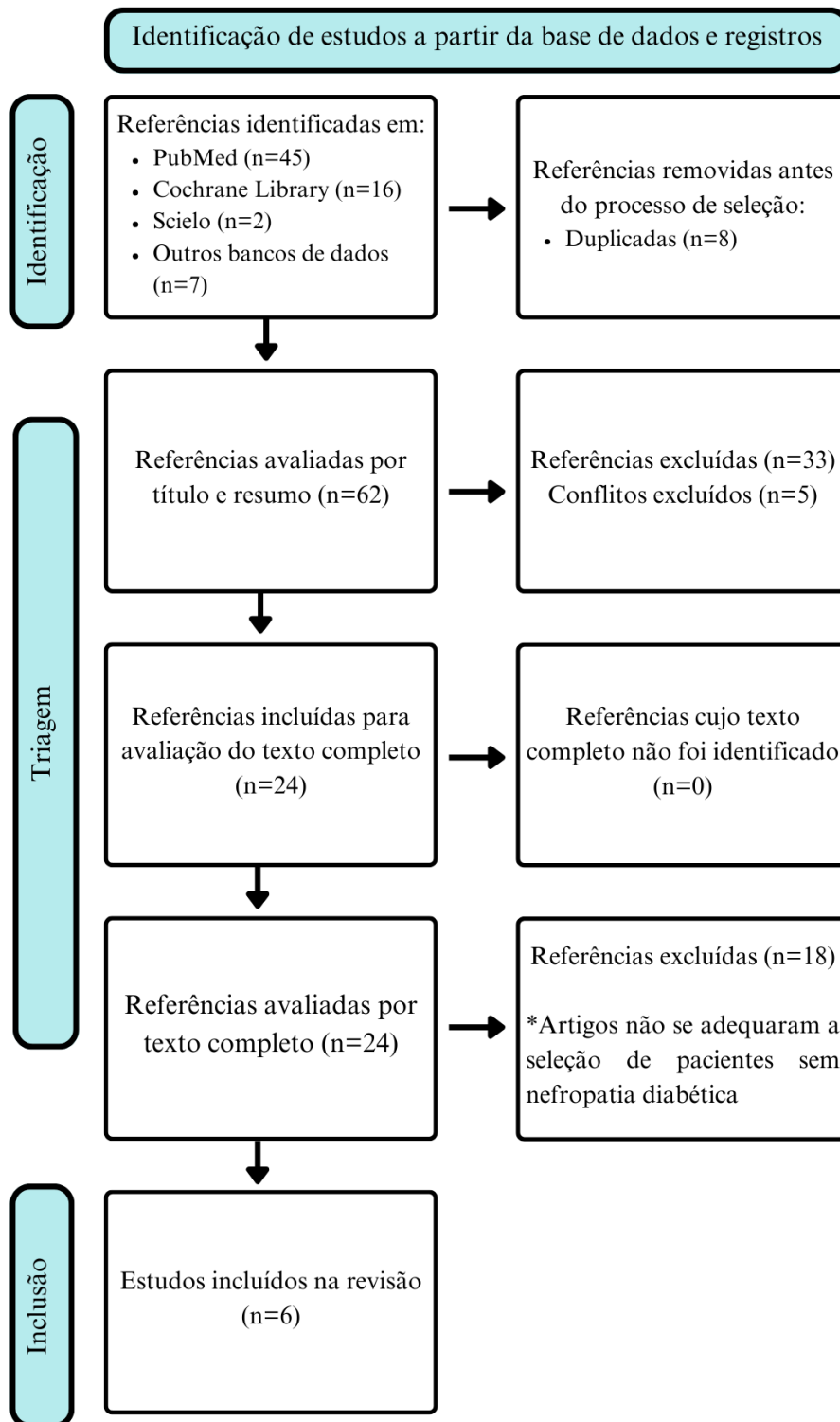
Dos estudos com excelente qualidade metodológica, selecionamos àqueles que se adequavam a todos os critérios de inclusão, bem como atendiam aos objetivos do nosso estudo. Outrossim, nessa fase, os dados extraídos dos estudos tiveram como foco as características presentes em cada estudo, o ano de publicação, a amostragem e os resultados referentes ao objetivo principal de nossa pesquisa.

3.4 Análise dos dados coletados

Todos os dados foram tabelados com o auxílio do software Microsoft Word e teve como critério base a organização de dados padronizados. A análise dos estudos se baseou nos resultados de cada estudo e sua relação com o tema proposto, sendo descrito apenas as informações mais relevantes de cada pesquisa.

Foram identificados 62 estudos primários, sendo 45 artigos selecionados na base de dados PubMed. Após a leitura dos títulos e do resumo/abstract, foram excluídos 38 artigos que não descreviam correlação com a temática proposta. Assim, 24 artigos foram eleitos por abordarem o uso dos inibidores do SGLT2. Após a realização da leitura completa das 24 publicações restantes, seis foram consideradas elegíveis para a elaboração desta revisão da literatura. O fluxograma que descreve a metodologia da pesquisa utilizada nesta revisão é apresentado na Figura 1, como preconizado pelo protocolo PRISMA 2020 (Anexo 1), o qual desempenha um papel fundamental na garantia da qualidade, transparência e rigor metodológico desta revisão da literatura.

Figura 1. Fluxograma da metodologia de seleção de artigos científicos, segundo critérios do PRISMA.



Fonte: Autoria própria, segundo modelo PRISMA (Page et al., 2020)

Esta revisão sistemática não necessitou ser submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), segundo a Resolução nº 46,

12 do Conselho Nacional de Saúde, visto que nossos dados não precisam de autorização ou possuem relação com informações pessoais dos pacientes, sendo obtidas por meio de uma pesquisa criteriosa nas bases de artigos de domínio público.

4 RESULTADOS

Dos 62 estudos selecionados, 24 foram eleitos por abordarem o uso dos inibidores do SGLT2 (iSGLT2) em pacientes não diabéticos. Ao final, seis artigos trouxeram informações concisas e referentes aos pacientes com proteinúria não diabética e os efeitos dos inibidores do SGLT-2, de modo que foram incluídos na nossa revisão sistemática e as informações referentes a eles estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1. Informações dos Artigos Incluídos

Autor	Nome do estudo	País	Desenho do Estudo	Objetivo
PROVENZANO et al., 2022	Albuminuria-Lowering Effect of Dapagliflozin, Eplerenone and Their Combination in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Crossover Clinical Trial.	EUA	Estudo cruzado randomizado aberto	Avaliar a eficácia e a segurança do inibidor SGLT2 Dapagliflozina e MRAs (Eplerenona) isoladamente e em combinação em pacientes com DRC
JONGS et al., 2021	Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial.	Holanda	Estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar os efeitos da Dapagliflozina na albuminúria em pacientes com doença renal crônica com e sem diabetes tipo 2 no ensaio Dapagliflozina e prevenção de resultados adversos na doença renal crônica (DAPA-CKD).
HAMMAD et al., 2023	Effect of sodium-glucose transporter 2 empaglifozin on proteinúria and kidney function progression in patients with non-diabetic glomerulonephritis: a pilot	Egito	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, cruzado	Examinar o efeito do inibidor do transportador de sódio-glicose 2 (Empagliflozina) na proteinúria e na progressão da função

	superiority randomized controlled trial.				renal em pacientes com glomerulonefrite não causada por doenças renais diabéticas.
BOECKHAUS et al., 2021	Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients with Hereditary Podocytopathies, Alport Syndrome, and FSGS: A Case Series to Better Plan a Large-Scale Study.	Alemanha	Estudo prospectivo observacional		Caracterizar o efeito precoce do inibidor do SGLT2 na função renal e avaliar a segurança do início da terapia.
CARAVACA-FONTÁN et al., 2023	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis.	Espanha	Estudo de coorte retrospectivo observacional		Analisar os principais determinantes da resposta antiproteinúrica dos inibidores do SGLT2 em combinação com Bloqueio do SRA nos pacientes com doenças glomerulares.
CHERNEY et al., 2020	Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinúria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial	Canadá	Ensaio clínico cruzado randomizado, duplo-cego, controlado por placebo		Examinar os efeitos renais do inibidor do SGLT2 Dapagliflozina em pacientes com doença renal proteinúrica sem diabetes.

LEGENDA: DRC: Doença Renal Crônica; SGLT2i = Inibidor do SGLT-2; DM = Diabetes Mellitus; MARs: Antagonistas dos receptores mineralocorticoides.

Com o objetivo de sumarizar os principais resultados obtidos nesta pesquisa, foi elaborado a Tabela 2. Ressalta-se que nela compreende-se dados que, majoritariamente, tratam da perda da albumina e sua relação com o uso de medicamentos como a Dapaglifozina, a Empaglifozina e a Canaglifozina, de modo que estes são os únicos representantes da classe dos inibidores do SGLT2 presentes nos estudos.

Ademais, como pode ser observado de forma organizada e sintetizada na Tabela 2, as pesquisas que obtiveram resultados em que houve a redução da albuminúria, possuíam divergências em relação à quantidade e ao tempo de estudo dos pacientes, variando do total de

seis pacientes estudados por seis semanas na pesquisa de Boeckhaus et al. (2020) à 4304 pacientes estudados por 37 meses na pesquisa Jongs N et al. (2021).

Dentre os seis estudos com dados tabelados, observa-se, também, que apenas a pesquisa de Cherney et al. (2020) possui resultados que não se relacionam com os outros presentes, visto que o uso da dapaglifozina não surtiu efeito nos pacientes com doença renal não diabética, portanto, não houve dados significativos de redução na excreção de proteína.

Tabela 2. Efeitos dos Inibidores do SGLT-2 na proteinúria

Estudo/ Ano	Tempo de Estudo	Amostragem	Resultados
Provenzano et al., 2022	1 mês	57 pacientes	O uso da Dapaglifozina reduziu a proteinúria, havendo redução na relação albumina-creatinina de 19,6% (IC95%, - 34,3 a - 1,5). A combinação da Dapaglifozina com a esplerenona resultou em um efeito aditivo, com redução de 33,7% (IC95%, -46,1 a - 18,5).
Jongs et al., 2021	37 meses	4304 pacientes	O uso da Dapaglifozina reduziu a albuminúria, havendo redução na relação albumina-creatinina urinária de 14,8% (- 22,9 a 5,9; p=0,0016) em pacientes sem DM.
Hammad et al., 2023	3 meses	50 pacientes	O tratamento com a Empaglifozina promoveu a menor progressão da proteinúria em comparação com placebo (odds ratio, 0,65; IC95, 0,55 a 0,72, p=0,002) e a alteração percentual da proteinúria foi maior com o uso da Empaglifozina em

			comparação com o placebo (mediana, -77 (-97 -105) vs -48 (-80 - 117).
Boeckhaus et al., 2021	3 a 6 meses	6 pacientes	A terapia com os SGLT2i associada ao bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona foi bem tolerada e eficaz, reduzindo a albuminúria em aproximadamente 40%.
Caravaca-Fortán et al., 2023	3 a 12 meses	493 pacientes	A terapia com o uso dos inibidores da SGLT2 reduziu a proteinúria em -35% (IC95% -23 a -45; P < 0,001], -41% (IC 95% -31 a -51; P < 0,001), -45% (IC 95% -28 a -57; P < 0,001) e -48% (95% IC -29 a -61; P < 0,001) aos 3, 6, 9 e 12 meses após o início do SGLT2i.
Cherney et al., 2020	1 mês e 2 semanas	53 pacientes	O tratamento com a Dapagliflozina não afetou a proteinúria em pacientes com doença renal crônica sem diabetes. A proteinúria foi reduzida em 15,0% no grupo com uso do SGLT2i, em comparação ao placebo (15,8%)

LEGENDA: DRC: Doença Renal Crônica; SGLT2i = Inibidor do SGLT-2; DM = Diabetes Mellitus.

5 DISCUSSÃO

Nesta revisão de literatura, avaliamos o efeito dos inibidores do SGLT2 em pacientes com proteinúria na DRC, visto que, em grandes ensaios clínicos que recrutaram pacientes com

DM2, esses medicamentos mostraram-se com efeitos benéficos na proteinúria e já se comprovaram eficazes tanto no sistema cardiovascular, quanto renal (JONGS et al., 2021). Além disso, se faz relevante a redução da proteinúria e a preservação da função renal nos pacientes com doença renal crônica (HAMMAD et al., 2023).

Nos artigos avaliados é presente a discussão referente ao uso dos SGLT2i como medicamentos promissores para a redução da proteinúria em paciente não diabéticos, de modo que, segundo o estudo de Provenzano et al. (2022), o uso de 10 mg/dia da dapaglifozina como monoterapia ou associada à 10 mg/dia de espirorenona, obteve redução da albuminúria e da relação albumina-creatinina de 19,6% nos pacientes que utilizaram apenas o SGLT2i, chegando a valores de 37,7% de redução nos pacientes estudados com terapia combinada, mostrando um efeito amplificado quando há a associação dos dois medicamentos.

Em concordância com este estudo, a pesquisa de Baekhaus et al. (2021), notou que, em pacientes que foram tratados com os inibidores do SGLT2 associados às medicações da classe do sistema renina-angiotensina-aldosterona, essa proposta terapêutica foi bastante tolerada pelos pacientes, bem como também possibilitou a redução da relação proteína-creatinina em 40%, no prazo de até 6 meses em pacientes com perda de proteinúria não diabética.

Diante disso, esses dados evidenciam que, o uso da dapaglifozina em combinação com outra classe de medicamentos, atua de forma mais eficaz na redução da proteinúria, principalmente a do tipo albuminúria. Ao mesmo tempo, outra informação relevante, segundo o estudo de Provenzano et al. (2022) e Jongs et al. (2021), trata-se do uso da dapaglifozina como monoterapia, o que também reduziu a proteinúria e a relação albumina-creatinina urinária, de modo que, o segundo estudo evidenciou redução da perda de albumina em 638 pacientes com doença renal crônica em comparação com o grupo placebo, que possuía um total de 424 participantes. Mediante isso, ressalta-se que o estudo de Jongs et al. (2021), apesar de compor-se como uma pesquisa mais ampla no quesito número de pacientes e tempo de estudo, obteve resultados similares em relação a atuação dos SGLT2i, devido aos valores aproximados na redução na relação proteína-creatinina, em que no primeiro houve a redução de 19,6% e, no segundo, aproximadamente 14,8%. Assim, apesar de ambas as pesquisas se distinguirem por essa notável diferença, obtiveram dados que mostraram redução na perda de proteína.

Outro achado que comprova o benefício do uso dos SGLT2i na proteinúria em pacientes não diabéticos está presente no estudo de Hammad et al. (2023), o qual encontra-se dentre os mais recentes dos estudos selecionados, em que, houve o uso da empaglifozina, a qual, mesmo promovendo uma menor progressão da proteinúria em comparação com o grupo placebo, obteve dados de redução da proteinúria em pacientes com DRC, mostrando-se relevante,

mediante a análise que os possíveis efeitos antiproteinúricos não restringem-se à dapaglifozina, havendo expectativa promissora dessa atuação a todos os medicamentos da classe dos SGLT2i.

Em concordância com os estudos anteriores, a pesquisa de Caravaca-Fortán et al. (2023), não limitou o estudo à apenas um medicamento da classe dos SGLT2i. Este estudo analisou o uso da Dapaglifozina, Empaglifozina e Canaglifozina e seus efeitos na redução da proteinúria nos pacientes com DRC, de modo que uma observação importante é que essa pesquisa realizou um estudo de coorte observacional durante 12 meses, havendo dados numéricos que comprovam a eficácia desses inibidores do SGLT2 na redução da proteinúria. Dentre os resultados mais pertinentes, mostram-se a redução da proteinúria nos pacientes tratados, sendo de 35% em 3 meses, 41% em 6 meses, 45% em 9 meses e 48% aos 12 meses. Esses dados são clinicamente relevantes, visto que há redução significativa da proteinúria, e essa diminuição manteve-se sustentada e progressiva durante os meses de acompanhamento dos pacientes.

Ao mesmo tempo, ao contrário dos outros artigos presentes na nossa revisão sistemática, e que obtiveram resultados promissores em relação ao uso dos SGLT2i, a pesquisa Cherney et al. (2020), trouxe uma abordagem semelhante aos outros artigos, analisando a aplicação desses medicamentos em pacientes com DRC não diabética, porém, não conseguiu comprovar a eficácia deles, mediante dados que não mostraram alteração na proteinúria dos pacientes tratados durante 6 semanas com a dapaglifozina, visto, pacientes do grupo placebo obtiveram redução na relação proteína-creatinina em 15,8%, porém, os pacientes que utilizaram a dapaglifozina obteve diminuição de 15%. Ou seja, não evidenciando queda na proteinúria com o (esse estudo atua na contramão das informações relatadas nas pesquisas anteriores, mas afirma que há benefícios do) uso dos SGLT2i na função renal mediados pela via não glicêmica.

Outro ponto digno de explanação, trata-se da metodologia aplicada em cada estudo em relação à posologia e o tipo de medicação utilizada para a investigação científica. É notável a presença majoritária da dapaglifozina, em concentração de 10mg/dia, presente nos estudos de Provenzano et al. (2022); Jongs et al. (2021); Baeckhaus et al. (2021), Caravaca-Fortán et al. (2023) e Cherney et al. (2020). Em contrapartida, os estudos referentes ao uso dos outros medicamentos como a empaglifozina, divergem acerca da posologia estudada, de modo que no estudo de Hammad et al. (2023), a concentração é de 25mg/dia; no de Baeckhaus et al. (2021), é de 10mg/dia; e o de Caravaca-Fortán et al. (2023), é de 10 mg/dia. Além disso, o único estudo que analisa a atuação de um terceiro inibidor da SGLT2 é o de Caravaca-Fortán et al (2023), em que a sua concentração é de 100mg/dia. Dessa forma, é possível analisar que, os estudos referentes ao uso dos SGLT2i em pacientes com DRC, não seguem um padrão específico de

posologia dos medicamentos, bem como é essencial citar que a maior parte se utiliza apenas da dapaglifozina, seja em associação ou em monoterapia.

Mediante essas informações, faz-se necessário ressaltar a presença de limitação notável do nosso estudo, visto que há escassez de grandes ensaios clínicos e estudos com maior número de participantes e períodos de análise. Ademais, as informações providas na nossa revisão sistemática, tomadas em conjunto, sugerem o benefício dos inibidores do SGLT2 em pacientes com proteinúria não diabética. Todavia, dos artigos analisados, majoritariamente restringiram seu estudo à dapaglifozina, não ampliando para a análise de outros medicamentos da mesma classe e, quando isso ocorre, há diferença nas posologias dessas medicações em cada estudo. Além disso, grande parte dos artigos presente na Tabela 2 informaram dados numéricos em relação a diminuição da proteinúria, porém há divergências, o que nos restringiu em analisar de forma ampla as propriedades antiproteinúricas dos SGLT2i na população não diabética.

6 CONCLUSÃO

A partir da análise minuciosa dos estudos selecionados, podemos concluir que o uso dos SGLT2i tem efeitos contundentes no aparelho renal, sobretudo na redução da proteinúria em pacientes com DRC diabética e não diabética, bem como atuam na preservação da função renal, ao reduzirem a relação proteína-creatinina, mostrando-se como potenciais medicamentos renoprotetores.

Em relação à diminuição da proteinúria nos pacientes renais crônicos, esse decréscimo foi documentado na grande maioria dos estudos analisados, sendo que apenas pacientes renais crônicos não diabéticos foram selecionados para esses respectivos estudos. Além disso, as reduções na proteinúria ocorreram de forma sustentada e progressiva durante o uso dos SGLT2i.

Observou-se, também, a predominância do uso da Dapagliflozina como representante da classe dos SGLT2i nas referências utilizadas, sendo que foram escassos os estudos que abordaram o uso de outras medicações para a observação de seus impactos na proteinúria não diabética. Abranger a investigação para outros representantes dos SGLT2i é fundamental para obtermos, possivelmente, um maior espectro terapêutico. Além da discrepância no uso dos representantes, a metodologia aplicada variou de forma contundente nos diferentes estudos, fato que pode alterar a homogeneidade na obtenção dos resultados na proteinúria, possibilitando a ocorrência de resultados inconclusivos nos estudos incluídos, o que pode explicar resultados incertos obtidos durante a revisão da literatura.

Portanto, em vista da grande oportunidade de diversificar o arsenal terapêutico para os doentes renais crônicos não diabéticos com uma valorosa alternativa para o tratamento da proteinúria, sendo este um dos principais marcadores de progressão da doença e piora do prognóstico, os inibidores do SGLT2 representam uma importante classe medicamentosa que possibilita a redução dessa proteinúria, elemento essencial para a proteção renal, além de suas repercussões terapêuticas no sistema cardiovascular, é imperativo o fomento a mais pesquisas em torno dos SGLT2i, assim como a padronização da metodologia utilizada na pesquisa de sua eficácia na redução da proteinúria em diferentes populações e a investigação para o uso de mais representantes da classe dos inibidores do SGLT2.

7 REFERÊNCIAS

1. AMMIRATI, Adriano Luiz. Chronic kidney disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. s03-s09, 2020.
2. MCMURRAY, John JV et al. Effects of dapagliflozin in patients with kidney disease, with and without heart failure. **Heart Failure**, v. 9, n. 11, p. 807-820, 2021.
3. PUGH, Dan; GALLACHER, Peter J.; DHAUN, Neeraj. Management of hypertension in chronic kidney disease. **Drugs**, v. 79, n. 4, p. 365-379, 2019.
4. HEERSPINK, Hiddo JL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020.
5. PERKOVIC, Vlado et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019.
6. SILVA-CARDOSO, José et al. SGLT-2 inhibitors: a step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 40, n. 9, p. 687-693, 2021.
7. GAROFALO, Carlo et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. **Medicina**, v. 55, n. 6, p. 268, 2019.
8. VALLON, Volker; VERMA, Subodh. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. **Annual Review of Physiology**, v. 83, p. 503-528, 2021.
9. WHEELER, David 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, 2020.
10. CHERNEY, David ZI et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised,

- double-blind, crossover trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 7, p. 582-593, 2020.
11. POLLOCK, Carol et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 429-441, 2019.
 12. PROVENZANO, Michele et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 33, n. 8, p. 1569-1580, 2022.
 13. JONGS, Niels et al. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 9, n. 11, p. 755-766, 2021.
 14. HAMMAD, Hany et al. Effect of sodium–glucose transporter 2 inhibitor empagliflozin on proteinuria and kidney function progression in patients with non-diabetic glomerulonephritis: a pilot superiority randomized controlled trial. **International Urology and Nephrology**, p. 1-6, 2023.
 15. BOECKHAUS, Jan; GROSS, Oliver. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with hereditary podocytopathies, alport syndrome, and FSGS: a case series to better plan a large-scale study. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1815, 2021.
 16. CARAVACA-FONTÁN, Fernando et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, p. gfad175, 2023.

8 ANEXO

Anexo 1. Protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) 2020 checklist:
recommend items to address in a systematic review protocol

TITLE

Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g., for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g., participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g., risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g., tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	

	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

RESULTS

Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimates and its precision (e.g., confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	

Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	