

Ana Carolina Santos Rua de Lima

**O papel dos novos antidiabéticos orais (iSGLT2) no tratamento da Doença Renal  
Crónica**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022



Ana Carolina Santos Rua de Lima

**O papel dos novos antidiabéticos orais (iSGLT2) no tratamento da Doença Renal  
Crónica**

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2022

Ana Carolina Santos Rua de Lima

**O papel dos novos antidiabéticos orais (iSGLT2) no tratamento da Doença Renal  
Crónica**

Atesto a originalidade do trabalho,

---

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas,  
sob a orientação da Professora Doutora Carla Matos.

Porto, 2022

## RESUMO

A *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) é um importante problema de saúde pública com um impacto significativo na mortalidade e representa um fator de risco na doença renal crônica. Recentemente, os inibidores dos Co-transportador sódio-glicose-2 (SGLT2), representados pela empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina têm exibido resultados satisfatórios em diversos ensaios clínicos, nomeadamente na proteção renal.

O benefício dos inibidores SGLT2 tem por base o seu mecanismo de ação, que ocorre ao nível do túbulo proximal promovendo a glicosúria e assim reduzindo a glicemia. Além disso, esta classe de fármacos apresenta um perfil de segurança adequando, sendo que a complicação mais frequente está relacionada com o aumento de incidência de infeções genitourinárias.

Ao longo do tempo, os inibidores SGLT2 foram ganhando espaço nas recomendações práticas no controlo da DM2, sendo que a abordagem terapêutica inicial desta doença deve passar pela sua utilização. O objetivo desta dissertação passa por avaliar os efeitos para além do controlo glicémico, nomeadamente no que diz respeito aos efeitos renoprotetores nos principais ensaios, avaliando a consistência dos resultados.

Apesar de todas as opções terapêutica para o controlo da glicemia, os inibidores dos SGLT2 conseguiram melhorar os resultados renais, sendo que os mecanismos propostos na renoproteção serão abordados e posteriormente explicados, ao longo da dissertação.

**Palavras-chave:** Inibidores SGLT2, Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Doença renal crônica, Resultados clínicos, Benefícios renais

## **ABSTRACT**

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is an important problem in public health issues, with a significant impact on mortality rates and represents a risk factor on chronic renal disease. Recently, sodium-glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors, represented by empagliflozina, dapagliflozina and canagliflozina, have shown satisfactory results in multiple clinical trials, namely on renal protection.

The benefit of SGLT2 inhibitors is based on its action mechanism, which occurs at the level of the proximal tubule promoting glucosuria and therefore reducing blood glucose. Furthermore, this class of drugs presents an adequate safety profile, since its most frequent complication is related to an increase in incidence of genitourinary infections.

Over time, SGLT2 inhibitors have been gaining relevance in practical recommendations for control of DM2 disease, being that the initial therapeutic approach should involve the use of these inhibitors. The objective of this thesis consists of evaluating the effects other than glycemic control, in particular with regard to the renoprotective effects in the main trials, evaluating the consistency of the results.

Despite all theurapeutical options for blood glucose control, SGLT2 inhibitors have succeeded in improving renal results, being that the proposed mechanisms in renoprotection will be approached and explained throughout this thesis.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors, Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin Chronic Renal Disease, Outcome Trial e Renal Benefits.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo destes cinco anos, várias foram as pessoas que, de alguma forma fizeram com que corresse da melhor forma. Num caminho de aprendizagem e superação, termino orgulhosamente dizendo, que para lá da finalização do curso, venceu a resiliência e a vontade de amanhã ser melhor que hoje.

Agradeço desde já à minha orientadora, a Professora Dra. Carla Matos, que me acompanhou durante todo o processo, garantindo que o conteúdo e rigor científico estivesse sempre presente.

Agradeço também ao meu namorado, que me apoio emocionalmente ao longo de todo o percurso. Sem ele não teria sido igual.

Agradeço, em especial, à minha família que sempre me apoiou incondicionalmente e que de tudo fez para que isto fosse possível. Um obrigado especial aos meus pais e à minha avó.

É tempo de abrir asas e voar

## ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	V
ABSTRACT .....	VI
AGRADECIMENTOS .....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS .....	XI
ÍNDICE DE TABELAS .....	XII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIII
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 MOTIVAÇÃO .....	1
1.2 OBJETIVOS .....	1
1.3 METODOLOGIA .....	1
II. ANATOMIA E FISILOGIA RENAL.....	3
2.1 SISTEMA URINÁRIO .....	3
2.1.1 Rim .....	4
i. Anatomia e histologia.....	4
ii. Nefrónio.....	5
2.1.2 Ureter .....	6
2.1.3 Bexiga.....	7
2.1.4 Uretra.....	8
2.2. FUNÇÕES RENAIIS .....	8



2.3 ASPETOS GERAIS DA FISIOLOGIA RENAL.....	10
2.3.1 Filtração glomerular .....	10
2.3.2 Reabsorção tubular .....	11
2.3.3 Secreção tubular .....	13
2.3.4 Produção de urina .....	13
i. Urina diluída.....	14
ii. Urina concentrada.....	14
iii. Multiplicação em contracorrente.....	15
iv. Troca em contracorrente.....	15
2.3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL .....	16
2.3.1 Exame de urina .....	16
2.3.2 Proteinúria .....	18
2.3.3 Avaliação do sedimento urinário.....	19
2.3.4 Exame de sangue .....	20
2.3.5 Clearance plasmática renal .....	20
III. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA.....	21
3.1 EXCREÇÃO DE ELETRÓLITOS E ÁGUA DIMINUÍDA .....	22
3.2 EXCREÇÃO REDUZIDA DE SOLUTOS ORGÂNICOS.....	23
3.3 DIMINUIÇÃO DA PRODUÇÃO DE HORMONAS.....	24
3.4 ANOMALIAS NO METABOLISMO DO CÁLCIO E FOSFATO.....	24
3.5 ESTRATÉGIAS UTILIZADAS NA REDUÇÃO DA PROGRESSÃO DA DRC .....	26

IV. TRANSPORTADORES DE GLICOSE .....	27
4.1 Co-TRANSPORTADORES DE SÓDIO-GLICOSE.....	27
V. INIBIDORES DOS SGLT2.....	29
5.1 DESENVOLVIMENTO DOS ISGLT2.....	29
5.1.1 Canagliflozina.....	30
5.1.2 Dapagliflozina .....	32
5.1.3 Empagliflozina.....	33
5.2 REABSORÇÃO DE GLICOSE E MECANISMO DE AÇÃO DOS ISGLT2.....	34
5.3 EFEITOS ADVERSOS.....	34
5.4 BENEFÍCIOS PARA ALÉM DO CONTROLO GLICÉMICO.....	37
VI. ISGLT2 E RENOPROTEÇÃO .....	40
VII. CONCLUSÃO .....	49
VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	50

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Sistema Urinário. Adaptado de (Tortora et al., 2018).....	3
Figura 2: Mecanismo de transporte de glicose. Adaptado de (Peene et al., 2014) .....	28
Figura 3: Estrutura química da florizina e seus derivados. Adaptado de (Nauck, 2014).30	
Figura 4: Estrutura química da Canagliflozina. Adaptado de (Devineni et al., 2015).....	31
Figura 5: Estrutura química da Dapagliflozina .....	32
Figura 6: Estrutura química da Empagliflozina.....	33

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1:Caraterísticas normais da urina .....	17
Tabela 2: Substâncias atípicas presente na urina.....	18
Tabela 3: Valores da TFG e estadio correspondente .....	21
Tabela 4:Grau da albuminúria e respetivos valores.....	22
Tabela 5: Número de Endpoints Primários e Secundários em relação ao número de participantes em cada grupo, CREDENCE. Adaptado de (Perkovic <i>et al.</i> , 2019) .....	41
Tabela 6: Endpoints Primários e Endpoints Secundários, CREDENCE. Adaptado de (Neuen <i>et al.</i> , 2019).....	42
Tabela 7: Caraterísticas de cada estudo. Adaptado de (Neuen <i>et al.</i> , 2019).....	43
Tabela 8:Caraterísticas do estudo DAPA-CKD. Adaptado de (Wheeler <i>et al.</i> , 2020) ...	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADH</b>	<i>Antidiuretic Hormone</i>
<b>AINES</b>	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
<b>ARA</b>	Antagonista do recetor da angiotensina
<b>ATP</b>	<i>Adenosine Triphosphate</i>
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>BUN</b>	<i>Blood Urea Nitrogen</i>
<b>CAD</b>	Cetoacidose Diabética
<b>CANVAS</b>	<i>Canagliflozina Cardiovascular Assessment Study, Program</i>
<b>CREDESCENCE</b>	<i>Evaluation Of the Effects Of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy</i>
<b>CVD-REAL</b>	<i>Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT2 Inhibitors</i>
<b>DAPA-CKD</b>	<i>Dapagliflozina and Prevention of Adverse results in Chronic Kidney Disease</i>
<b>DAPA-HF</b>	<i>Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure</i>
<b>DECLARE-TIMI 58</b>	<i>Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events- Thrombolysis In Myocardial Infarction 58</i>
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus Tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus Tipo 2

<b>DRC</b>	Doença Renal Crónica
<b>DRD</b>	Doença Renal Diabética
<b>EAS</b>	Exame dos elementos anormais e do sedimento de urina
<b>ECAS</b>	Enzima Conversora de Angiotensina
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in the Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose
<b>FDA</b>	<i>Federal Drug Administration</i>
<b>FGF 23</b>	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
<b>GLUTs</b>	<i>Glucose Transporters</i>
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobina Glicada
<b>HDL</b>	<i>High Density Lipoprotein</i>
<b>HIV</b>	<i>Human immunodeficiency virus</i>
<b>HTA</b>	Hipertensão Arterial
<b>iSGLT2</b>	Inibidores SGLT2
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>mRNA</b>	<i>Messenger RNA</i>
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>pH</b>	Potencial de Hidrogénio
<b>PTH</b>	<i>Parathyroid Hormone</i>
<b>RAUC</b>	Razão albumina urinária sob creatinina

<b>RCM</b>	Resumo das Caraterísticas do Medicamento
<b>rpm</b>	Rotações por Minuto
<b>SGLT1</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 1</i>
<b>SGLT2</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 2</i>
<b>SGLT3</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 3</i>
<b>SGLT4</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 4</i>
<b>SGLT5</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 5</i>
<b>SGLT6</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters 6</i>
<b>SGLTs</b>	<i>Sodium-Glucose cotransporters</i>
<b>SRAA</b>	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>TFGe</b>	Taxa De Filtração Glomerular estimada
<b>TRS</b>	Terapia Renal de Substituição
<b>UGT</b>	Uridinas 5'-difosfo-glicoronosiltransferases

## **I. INTRODUÇÃO**

### **1.1 Motivação**

A doença renal crónica (DRC) é uma comorbilidade da DM2. Para além de todo o risco associado à diabetes, a DRC leva à necessidade de terapia renal de substituição (TRS), nomeadamente diálise e transplante renal. Retardar a progressão e evitar a doença renal em estadios terminal é altamente importante tendo em conta o excesso de morbilidade e mortalidade associada, os efeitos adversos, a diminuição da qualidade de vida e os custos associados a terapia de substituição. Por norma o tratamento da DRC é feito por meio da utilização dos inibidores do sistema renina angiotensina já que estes diminuem a albuminúria retardando a taxa de progressão da doença. (Kelly *et al.*, 2018; Herrington *et al.*, 2022).

Os SGLTs (do inglês, *Sodium-Glucose cotransporters*) representam um grupo de transportadores de glicose dependente da entrada de sódio. A sua inibição leva à diminuição da reabsorção de glicose, levando à sua excreção via urinária (glicosúria). Assim sendo, os inibidores SGLT2 (iSGLT2) são uma nova classe de fármacos utilizados na redução da glicemia, e por isso, podem ser utilizados no tratamento da DM2. Estes foram recentemente considerados renoprotetores, logo representam uma classe promissora no tratamento da DRC. (Mima, 2018; Nespoux *et al.*, 2018)

### **1.2 Objetivos**

A presente revisão tem por base a exploração dos diversos mecanismos propostos na proteção renal com iSGLT2. O objetivo passa por revisar as evidências disponíveis quanto à eficácia e potenciais efeitos renoprotetores. (Kelly *et al.*, 2018; Mima, 2018)

### **1.3 Metodologia**

Esta dissertação trata de uma revisão bibliográfica. Em termos metodológicos e tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações, recorrendo a fontes de pesquisa científicas como PubMed, Science Direct e



a b-On. Adicionalmente, foi também retirada informação do resumo das características do medicamento (RCM) de cada um dos iSGLT2.

Foram definidas algumas palavras-chave, em inglês, nomeadamente *SGLT2 inhibitors*, *Canagliflozin*, *Dapagliflozin*, *Empagliflozin*, *Chronic Renal Disease*, *Outcome Trial* e *Renal Benefits*.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos de acordo com os objetivos, e por isso, foram tidos em conta, artigos em inglês e espanhol, compreendidos entre 2013 e 2022. Numa fase inicial, para organização do tema, foi feita uma análise preliminar dos *Abstract* de alguns artigos. Numa fase posterior, os artigos seleccionados foram analisados na íntegra.

## II. ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

### 2.1 Sistema urinário

O sistema urinário é constituído por dois rins, dois ureteres, uma bexiga e uma uretra. Os rins são os responsáveis pela filtração do plasma sanguíneo, sendo que devolvem a maior parte da água e dos solutos ao sangue. A água e os solutos que não regressam ao sangue, constituem a urina, que passa pelos ureteres e é armazenada na bexiga até que seja eliminada pela uretra. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018) (Figura 1)

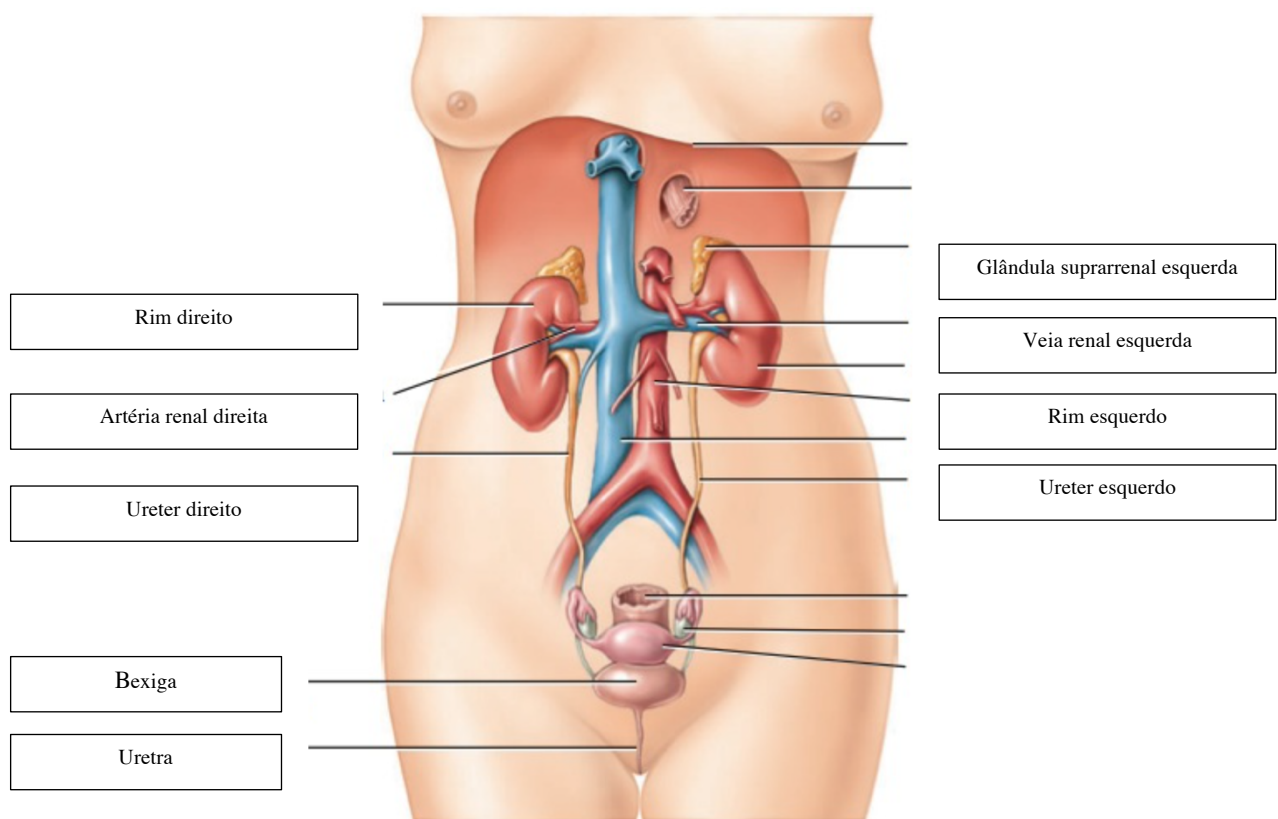


Figura 1: Sistema Urinário. Adaptado de (Tortora et al., 2018)

### 2.1.1 Rim

#### i. Anatomia e histologia

Os rins são dois e são órgãos avermelhados que apresentam forma de feijão, devido à sua localização consideram-se retroperitoneais. Estão localizados entre os níveis das últimas vertebrae torácicas e a terceira vertebra lombar, e, portanto, estão protegidos em parte pelas costelas XI e XII. O rim do lado direito está ligeiramente mais abaixo do que o rim do lado esquerdo, tendo em conta o espaço ocupado pelo fígado. O rim esquerdo é ligeiramente maior e mais estreito, e, por isso encontra-se mais próximo do plano mediano. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

Um rim adulto normal apresenta um tamanho compreendido entre 10 a 12 cm de comprimento, 5 a 7 cm de largura e 3 cm de dimensão anteroposterior. Apresenta uma massa de 135 a 150g. A margem medial côncava de cada um dos rins está voltada para a coluna vertebral, perto do centro da margem existe um recorte denominado hilo renal, através do qual o ureter emerge no rim, assim como os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

O rim é revestido por 3 camadas de tecido. A camada mais profunda é uma lâmina lisa e transparente de tecido conjuntivo denso não modulado que é contínuo com o revestimento externo do ureter. Esta camada é denominada de **cápsula fibrosa** e tem como função a proteção do rim contra traumatismos, bem como a manutenção da forma do rim. A **cápsula adiposa** é a camada intermédia e é constituída por uma massa de tecido adiposo que circunda a cápsula fibrosa. Tem como função a proteção contra traumatismos e a manutenção do rim na cavidade abdominal. A camada mais superficial é denominada de **fáscia renal** e é constituída por uma fina camada de tecido conjuntivo elástico, esta envolve cada rim e a glândula suprarrenal associada, o qual ancora o rim às estruturas vizinhas e à parede abdominal. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

Um corte frontal permite a divisão do rim em duas regiões diferentes: o córtex renal externo e a medula renal interna. A medula renal apresenta várias pirâmides renais em forma de cone, pálidas e estriadas sendo que a base de cada pirâmide, ou seja, a extremidade mais larga, está voltada para o córtex renal, e o seu ápice, extremidade mais estreita, está voltada para o hilo renal. As partes do córtex renal que se estendem entre as

pirâmides renais são chamadas de colunas renais. O cortéx e as pirâmides renais constituem o parênquima. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

No interior do parênquima estão as unidades funcionais do rim, os nefrónios. O filtrado formado pelos nefrónios é drenado para grandes ductos coletores, que se estendem através da papila renal das pirâmides. Por sua vez, os ductos coletores drenam o conteúdo para as cálices renais maiores e cálices renais menores, que são estruturas em forma de taça. Assim que o conteúdo entra nos cálices, passa a urina, pois não pode sofrer reabsorção. Do cálice renal maior, a urina flui até à chamada pelve renal e em seguida, vai pelo ureter e chega à bexiga, local onde é armazenada. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

## *ii. Nefrónio*

O rim é formado por múltiplos túbulos os quais estão ligados por meio de tecido conjuntivo, no qual ocorrem os vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Cada túbulo é constituído por um nefrónio e um ducto coletor. O nefrónio é o responsável por produzir urina, enquanto que o ducto coletor completa a concentração da urina, sendo também o responsável por fazer passar a urina para os cálices renais, para a pelve renal, para o ureter e posteriormente para a bexiga. (Standring, 2016)

Os nefrónios são as unidades funcionais dos rins. Cada nefrónio apresenta um corpúsculo renal, o qual se relaciona com a filtração do plasma sanguíneo, e um túbulo renal responsável pela reabsorção seletiva do filtrado. Ambos são importantes para a formação da urina. (Standring, 2016)

O corpúsculo renal dispõe de dois componentes, nomeadamente o **glomérulo** e a **cápsula de Bowman**. O plasma sanguíneo é filtrado na cápsula de Bowman, e após filtração, o filtrado segue para o túbulo renal. O túbulo renal é dividido em três partes: túbulo contornado proximal, ansa de Henle e túbulo contornado distal. O glomérulo apresenta-se como um conjunto de vasos sanguíneos capilares. Este diz respeito ao conjunto de vasos sanguíneos capilares contorcidos, os quais estão unidos através de uma matriz mesangial. E é comumente utilizada esta designação para referir todo o corpúsculo renal. A **cápsula de Bowman** identifica-se por camadas visceral e parietal, em que a camada visceral é formada por células epiteliais pavimentosas simples modificadas

denominadas de podócitos. As projeções destas células, as quais apresentam forma de pé denominam-se de pedicelos e envolvem a camada única de células endoteliais dos capilares glomerulares dando origem à parede interna da cápsula. A camada parietal trata de um epitélio pavimentoso simples e integra a parede externa da cápsula. Após filtração, o filtrado entra no **espaço capsular** que corresponde ao espaço entre as duas camadas da cápsula de Bowman. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

A **ansa de Henle** permite a comunicação entre o túbulo contornado proximal (drena no ramo descendente) e o túbulo contornado distal (drena no ramo ascendente). (Tortora *et al.*, 2018)

Após drenagem dos túbulos contornados distais o conteúdo segue para um único ducto coletor. Unem-se vários ductos coletores os quais drenam o conteúdo para os cálices renais menores. Como descrito anteriormente, segue pelos ureteres até à bexiga, local onde é armazenado todo o líquido e posteriormente segue para a uretra e é eliminado. (Tortora *et al.*, 2018)

### 2.1.2 Ureter

Cada ureter é responsável pelo transporte da urina, da pelve renal à bexiga. Este transporte é feito mediante movimentos peristáltico que empurram a urina até à bexiga, no entanto, também a pressão hidrostática e a gravidade contribuem para este transporte. A frequência das ondas peristálticas varia e depende da velocidade de produção da urina. (Tortora *et al.*, 2018)

Os ureteres apresentam comprimentos entre os 25 a 30 cm, são tubos estreitos e as paredes são densas, variam de 1 a 10 mm de diâmetro, no entanto o diâmetro é ligeiramente menor na junção com a pelve. Os ureteres são também retroperitoneais. Quando contactam com a bexiga, estes curvam-se e atravessam de forma oblíqua a parede da face posterior da mesma. Os ureteres apresentam uma válvula fisiológica, a qual impede o refluxo da urina quando a bexiga se encontra cheia. Esta válvula deve funcionar devidamente, caso contrário poderá ocorrer uma contaminação por microrganismos, os quais podem atingir os ureteres e posteriormente os rins, originando uma infeção. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

Os ureteres são constituídos por três camadas. A camada mais profunda é a túnica mucosa, que apresenta um epitélio de transição e uma lâmina própria. A lamina própria apresenta uma quantidade considerável de colagénio, fibras elásticas e tecido linfático. O epitélio de transição permite ao ureter acompanhar o volume de urina a transportar, ou seja, consegue distender. Ao nível da túnica mucosa existem células caliciformes que secretam muco e impedem que as células contactem com a urina. (Tortora *et al.*, 2018)

O revestimento intermédio, nomeadamente a túnica muscular, apresenta camadas longitudinais internas e circulares externas de musculatura lisa. A função desta túnica é a peristaltismo. (Tortora *et al.*, 2018)

O revestimento superficial designa-se por túnica adventícia, a qual se caracteriza por tecido conjuntivo, que contém por sua vez, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos que suprimem as outras túnicas. Esta túnica mantém os ureteres na posição correta. (Tortora *et al.*, 2018)

### **2.1.3 Bexiga**

A bexiga funciona como reservatório sendo um órgão muscular oco e distensível, que se situa na cavidade pélvica. Apresenta um fundo, um colo, um ápice, uma face superior e duas faces inferolaterais. São as pregas do perónio que mantêm a bexiga na posição correta. Quando esta se apresenta completamente cheia, a sua forma assemelha-se a uma esfera. Quando se encontra vazia, apresenta-se achatada com formato tetraédrico. Em média a capacidade de uma bexiga é de 700 a 800 ml, no entanto é menor nas mulheres, devido a presença do útero. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

A parede da bexiga é formada por três camadas. A túnica mucosa, que corresponde à camada mais profunda e se assemelha à túnica mucosa dos ureteres. Imediatamente após esta ocorre a túnica muscular, a qual também é denominada de músculo detrusor da bexiga. A túnica muscular é constituída por três camadas de fibras de músculo liso, apresenta as camadas longitudinal interna, circular intermédia e longitudinal externa. Em volta da abertura da uretra, as fibras circulares dão origem ao músculo esfíncter interno da mesma. O revestimento mais superficial denomina-se de túnica adventícia, semelhante à túnica superficial da parede dos ureteres. (Tortora *et al.*, 2018)

A urina acumula-se na bexiga, a sua eliminação é denominada de micção. A micção dá-se após uma combinação de contrações musculares involuntárias e voluntárias. Quando o volume excede 200 a 400 ml, a pressão no interior da bexiga aumenta e os recetores presentes na parede da bexiga transmitem os impulsos nervosos para a espinal medula. Os impulsos são prolongados até ao centro de micção e desencadeia-se o reflexo de micção. (Tortora *et al.*, 2018)

Estes impulsos nervosos levam à contração da parede da bexiga e ao relaxamento dos esfíncteres, e assim, ocorre a micção. (Tortora *et al.*, 2018)

#### 2.1.4 Uretra

A uretra apresenta-se como um tubo que vai do óstio interno da uretra até ao exterior do organismo. A uretra da mulher é mais curta do que a do homem, sendo que a do homem é também utilizada para libertação do sémen. (Tortora *et al.*, 2018)

A uretra do homem está subdividida em três regiões anatómicas, a parte prostática, a parte membranosa e parte esponjosa. (Tortora *et al.*, 2018)

### 2.2. Funções renais

Os rins efetuam uma grande variedade de funções no organismo, as quais na sua maioria são essenciais para a vida. Quase todas as funções servem para manter a homeostasia corporal. A sua ação primordial passa por remover os produtos finais de metabolismo do organismo. (Eaton *et al.*, 2015)

Os rins são responsáveis pela **regulação dos equilíbrios hídrico e eletrolítico**, isto significa que o organismo está equilibrado no que diz respeito a determinada substância, ou seja, a quantidade que entra dessa substância é igual à que sai. Qualquer diferença é compensada pelo organismo. A ingestão de água e eletrólitos varia de indivíduo para indivíduo e pode estar associada às necessidades de cada um. Os rins fazem um balanço da quantidade de água, mantendo-a sempre constante, isto é possível pela produção de urina diluída ou concentrada. Alguns minerais estão presentes nos alimentos, e também

o seu equilíbrio é fundamental. As quantidades de minerais presentes nos alimentos excedem as necessidades fisiológicas, portanto, da mesma forma que os rins excretam água, também estes excretam os sais minerais, equilibrando as quantidades. Esta regulação dá-se de forma independente. (Eaton *et al.*, 2015)

No organismo ocorrem constantemente processos de metabolismo, e, portanto, é necessário **excretar os produtos finais do metabolismo**, para que estes não se acumulem. Na maioria dos casos, os produtos finais do metabolismo não têm qualquer função e são prejudiciais quando em concentrações elevadas. Alguns desses produtos são, a ureia, o ácido úrico, a creatinina, produtos finais do desdobramento da hemoglobina, metabolitos de hormonas, entre outros. (Eaton *et al.*, 2015)

Outra função muito importante é a **excreção de substância bioativas** que afetam as funções corporais. É muito importante que o médico tenha a excreção renal em conta na hora de prescrever determinado fármaco. (Eaton *et al.*, 2015)

Os rins têm também como função a **regulação da pressão arterial**, por regulação da quantidade de água e sódio. A regulação da pressão arterial depende do volume sanguíneo. Os rins participam também na regulação de substâncias vasoativas que contribuem para a atividade do músculo liso nos vasos periféricos. Ou seja, os rins secretam a renina a qual é responsável pela ativação da via renina-angiotensina-aldosterona. Um aumento da renina (enzima) provoca um aumento da pressão arterial. (Eaton *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2018)

A eritropoítina é uma hormona peptídica que participa na **produção de eritrócitos**, sendo que esta hormona é secretada pelo rim e pelo fígado em quantidade reduzidas. O estímulo para a sua secreção é a redução da pressão parcial de oxigénio no tecido renal. Esta redução é característica das anemias, da hipoxia arterial e do fluxo sanguíneo renal insuficiente. A eritropoítina estimula a medula óssea a produzir eritrócitos. A doença renal caracteriza-se pela diminuição da secreção desta hormona que, por sua vez, leva à diminuição da atividade da medula óssea, logo diminuição da produção de eritrócitos com aparecimento de anemia (Eaton *et al.*, 2015)

A síntese *in vivo* da vitamina D compreende uma série de transformações bioquímicas, sendo que a última etapa ocorre nos rins. A forma ativa da vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, é obtida a nível renal. A sua taxa de produção é regulada por



hormonas que controlam o equilíbrio de cálcio e fosfato, nomeadamente o Calcitriol. Logo, os rins **controlam a produção de vitamina D**. (Eaton *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2018)

O sistema nervoso central utiliza a glicose sanguínea para o seu bom funcionamento, no entanto, nem sempre existem fontes de hidratos de carbono disponíveis, e por isso, a síntese de glicose a partir de outras fontes é também possível e fundamental, nomeadamente a partir de aminoácidos das proteínas (glutamina) e do glicerol dos triglicéridos. A gliconeogénese, ou seja, a **produção de glicose**, ocorre fundamentalmente ao nível do fígado, no entanto, pode também ocorrer de forma considerável nos rins. (Eaton *et al.*, 2015; Tortora *et al.*, 2018)

### 2.3 Aspetos gerais da fisiologia renal

Os rins recebem um fluxo sanguíneo elevado, o qual excede a sua necessidade metabólica, por sua vez estes órgãos têm a capacidade de modificar o fluxo sanguíneo em função das necessidades fisiológicas. (Eaton *et al.*, 2015)

O objetivo é a produção de urina pelos nefrónios e ductos coletores, tendo por base três processos básicos, nomeadamente a **filtração glomerular**, a **reabsorção tubular** e a **secreção tubular**. (Abelson *et al.*, 2018; Tortora *et al.*, 2018)

#### 2.3.1 Filtração glomerular

A produção de urina inicia-se pela filtração glomerular, sendo esta a responsável pela filtração da água e pela filtração da maior parte dos solutos, do plasma sanguíneo para o interior da cápsula de Bowman, através da parede dos capilares glomerulares. (Tortora *et al.*, 2018)

A filtração ocorre contra o gradiente de pressão osmótica, entre os capilares glomerulares e o espaço urinário, os quais são separados pela lâmina basal glomerular. No córtex periférico, o gradiente de pressão arteriolar encontra-se aumentado, tendo em conta que as arteríolas glomerulares aferentes são maiores que as arteríolas glomerulares eferentes.

A taxa de filtração glomerular (TFG) pode variar com estas variações nas arteríolas glomerulares. (Standring, 2016)

O processo de filtração é condicionado pelo **tamanho molecular** ou **peso molecular** e pela **carga elétrica**. (Eaton *et al.*, 2015)

A barreira de filtração é a interface entre o sangue e o exterior. Esta permite a passagem de moléculas com tamanho inferior a 7000 Da, nomeadamente, certos iões, a glicose, a ureia, os aminoácidos e muitas hormonas. No caso de moléculas cujo tamanho esteja compreendido entre 7000 e 70000 Da a quantidade filtrada é tanto mais pequena quanto maior for a molécula. (Eaton *et al.*, 2015)

Moléculas como as proteínas plasmáticas de grandes dimensões, bem como moléculas com carga negativa como os polissacarídeos, lípidos e células, ficam retidas no sangue, tendo em conta a permeabilidade seletiva da **lâmina basal glomerular**. (Eaton *et al.*, 2015; Standring, 2016)

O **filtrado glomerular** apresenta-se quase por completo livre de proteínas, contém sobretudo iões inorgânicos e solutos orgânicos de baixo peso molecular, em concentrações semelhantes as do plasma. Este é isotónico com o sangue e apresenta concentração idêntica de iões e moléculas pequenas. (Eaton *et al.*, 2015; Standring, 2016)

A avaliação da filtração glomerular é essencial na doença renal crónica de forma a facilitar a tomada de decisões. Os marcadores utilizados para medir a TFG podem ser substâncias endógenas, como a creatinina e a ureia, ou podem ser substâncias exógenas como a inulina. Ou seja, a TFG corresponde ao volume de filtrado que se forma por unidade de tempo. Por norma, este valor num adulto normal jovem é de 180L/dia. (Standring, 2016)

### 2.3.2 Reabsorção tubular

O filtrado glomerular flui através do túbulos renais e ductos coletores, sendo que as células tubulares reabsorvem aproximadamente 99% da água filtrada e outros solutos. A água e os solutos retornam ao sangue que circula nos capilares peritubulares e arteríolas retas. (Standring, 2016)

As células epiteliais dos túbulos e ductos renais são as responsáveis pela reabsorção, embora sejam as células do túbulo contornado proximal aquelas que tem maior contribuição. As células epiteliais do túbulo contornado proximal são permeáveis à água e por isso, são as células epiteliais do túbulo contornado distal as responsáveis pela reabsorção da maior parte da água. (Standring, 2016; Tortora *et al.*, 2018)

A **reabsorção seletiva** é um processo ativo que ocorre fundamentalmente nos túbulos contornados proximais e é responsável por reabsorver glicose, aminoácidos, ácidos, fosfato, cloreto, sódio, cálcio e bicarbonato. Alguns péptidos e proteínas de tamanho pequeno também podem ser reabsorvidos geralmente através de pinocitose. (Tortora *et al.*, 2018)

Grande parte da reabsorção é isoosmótica, o que significa que se reabsorve água e solutos nas mesmas proporções. Estes solutos passam do lúmen para o interstício mediante uma combinação de processos. Por outro lado, a pressão hidrostática tubular é mais alta que a pressão hidrostática intersticial, o que resulta num gradiente de pressão favorável à reabsorção. Uma vez no interstício, os solutos e a água deslocam-se até aos capilares peritubulares e voltam à circulação geral. (Eaton *et al.*, 2015)

O fluxo desde o lúmen até ao interstício pode ser transcelular, mediante etapas de transporte separadas nas membranas apical e basolateral, ou paracelular em redor das células através das *tight junctions*. (Eaton *et al.*, 2015)

O transporte epitelial requer que as células epiteliais estejam polarizadas, o que significa que as proteínas presentes em ambas as porções (apical e basolateral) não são as mesmas. Esta polarização permite a passagem de sódio do lúmen para o interstício. O transporte de água e sal é considerado um processo de quatro etapas. Na primeira etapa, o sódio é expulso por via da ATPase sódio-potássio da célula para o interstício. Isto resulta num transporte paralelo de aniões. O sódio e os aniões geram um impulso osmótico que leva à reabsorção de água. Por último, o volume aumentado no interstício induz um fluxo massivo de água e solutos desde o interstício até ao interior do capilar peritubular. (Eaton *et al.*, 2015)

Tendo em conta que a água segue o sódio e os seus aniões através do epitélio, o volume que fica no lúmen diminui. Por isso, todo o soluto que não tenha sido transportado por via transcelular torna-se mais concentrado. Quando a concentração luminal aumenta,

gera-se um gradiente de concentração através das *tight junctions* entre o lúmen e o interstício. Se as uniões forem permeáveis a determinada substância, essa mesma substância passa até ao interstício. Portanto, qualquer substância que chegue ao interstício depende da permeabilidade das *tight junctions*. Por outras palavras, a maior parte da reabsorção paracelular pode explicar-se com base no aumento da concentração luminal que é produzida após reabsorção de água. A glicose, nomeadamente, não é reabsorvida por esta via, mas sim transportada por via transcelular. (Eaton *et al.*, 2015)

Grande parte das substâncias são reabsorvidas através da reabsorção paracelular, sendo que a água é reabsorvida por osmose. (Tortora *et al.*, 2018)

### 2.3.3 Secreção tubular

A **secreção tubular** diz respeito à transferência de materiais das células do sangue, através dos túbulos renais e dos ductos para o conteúdo líquido. Algumas das substâncias secretadas incluem iões de hidrogénio, de potássio, de amónia, creatinina e determinados fármacos, como a penicilina. A secreção tubular apresenta dois objetivos essenciais: a secreção de  $H^+$  para controlo do pH sanguíneo e a secreção de outras substâncias de forma a serem eliminadas. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

No decorrer da secreção tubular, algumas substâncias passam do sangue para a urina e podem vir a ser detetadas no exame de urina. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

### 2.3.4 Produção de urina

O volume de líquido corporal permanece constante, embora a ingestão de líquidos seja variável. Esta homeostasia é garantida pelos rins. Quando a ingestão de água é elevada, a produção de urina diluída é também elevada, e o contrário também acontece, ou seja, quando a ingestão de água é reduzida, a urina torna-se mais concentrada. A hormona antiurética (ADH) controla a formação de urina. Sem ADH a urina é diluída, com ADH a urina é concentrada, uma vez que esta hormona induz a reabsorção de água. (Tortora *et al.*, 2018)

### **i. Urina diluída**

O filtrado glomerular é isotónico com o sangue, sendo que a sua osmolaridade é aproximadamente de 300 Osmol/L. Quando se forma uma urina diluída a osmolaridade do líquido no túbulo aumenta consoante o líquido flua para a parte descendente da ansa de Henle. Quando o líquido flui para a parte ascendente da ansa de Henle a osmolaridade diminui. (Tortora *et al.*, 2018)

Na parte descendente da ansa de Henle ocorre reabsorção de água por osmose, tendo em conta a sua osmolaridade. As células que revestem a parte ascendente da ansa de Henle, apresentam simportadores responsáveis pela reabsorção de iões como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . Os solutos são reabsorvidos na parte ascendente da ansa de Henle, no entanto, a permeabilidade à água nesta parte é reduzida e por isso, não há passagem de água por osmose. A osmolaridade começa a descer passando para os 150 Osmol/L. O líquido chega ao túbulo contornado distal, apresentando-se mais diluído que o plasma. À medida que o líquido flui, há reabsorção de solutos, mas a água não é tão reabsorvida, ou seja, o líquido torna-se cada vez mais diluído. As células do túbulo contornado distal e dos ductos coletores são impermeáveis à água quando a quantidade de ADH é reduzida. Quando o líquido flui para a pelve apresenta uma osmolaridade compreendida entre 65 a 70 Osmol/L, apresentando-se quatro vezes mais diluído que o plasma sanguíneo. (Tortora *et al.*, 2018)

### **ii. Urina concentrada**

Por vezes, é importante conservar a quantidade de água não sendo dispensável a eliminação dos produtos do metabolismo e o excesso de iões, mesmo quando a ingestão de água é reduzida ou há perda de água em excesso. (Tortora *et al.*, 2018)

Como já foi referido, na presença da ADH a urina é mais concentrada, apresentando-se em menor volume. A capacidade que esta hormona tem de formar urina concentrada depende da pressão osmótica dos solutos no líquido intersticial. Ao nível do córtex a concentração de solutos é de 300 Osmol/L enquanto que ao nível da medula a concentração de solutos é de 1200 Osmol/L. Os principais solutos responsáveis pelo aumento da osmolaridade do líquido intersticial são o  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e a ureia. Para além, da

presença destes solutos, existem dois outros fatores que contribuem para a formação e manutenção deste gradiente osmótico, nomeadamente diferenças de solutos e sua permeabilidade à água e a reabsorção de solutos e de água em diferentes porções do nefrónio, bem como o fluxo contracorrente de líquido ao longo das estruturas. (Tortora *et al.*, 2018)

O fluxo contracorrente diz respeito ao fluxo do líquido em sentidos contrários, ou seja, o líquido entra no túbulo e depois flui num túbulo paralelo em sentido oposto, um bom exemplo é o fluxo que se gera no interior da parte descendente da ansa de Henle e na parte ascendente da ansa de Henle. (Tortora *et al.*, 2018)

Contudo, existem dois mecanismos de contracorrente: **multiplicação em contracorrente** e **troca em contracorrente**. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

### **iii. Multiplicação em contracorrente**

É um processo no qual se gera um gradiente osmótico no líquido intersticial da medula renal, o qual aumenta progressivamente de forma crescente. Envolve as ansas de Henle longas dos nefrónios justamedulares. O fluxo contracorrente ao longo das ansas de Henle origina um gradiente osmótico na medula renal, sendo que a ansa de Henle atua como multiplicador por contracorrente. No final, os rins utilizam este gradiente gerado para excretar a urina concentrada. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

### **iv. Troca em contracorrente**

É outro dos mecanismos de contracorrente, trata de um processo no qual há passagem da água e solutos, de forma passiva, entre o sangue das arteríolas retas e o líquido intersticial da medula renal. As arteríolas retas são também elas paralelas uma à outra. Tendo em conta, que o fluxo contracorrente gerado pelas arteríolas retas possibilita a troca de água e solutos, diz-se que estas funcionam como trocadores por contracorrente. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

## **2.3 Avaliação da função renal**

A avaliação da função renal é importante de forma a avaliar a quantidade e a qualidade de urina. A doença renal manifesta-se de diferentes formas. O diagnóstico correto e a avaliação da intensidade da disfunção renal são tidos em conta como os objetivos primordiais. Para um diagnóstico correto é necessário o conhecimento da história clínica e a exploração física e avaliação cuidadosa da urina. (Tortora *et al.*, 2018)

### **2.3.1 Exame de urina**

O Exame dos Elementos Anormais e do Sedimento de Urina (EAS) consiste em avaliar as características microscópicas e macroscópicas, onde são avaliadas as características físico-químicas. Este é importante pois revela informações quanto ao estado do organismo. (Tortora *et al.*, 2018)

A análise à urina é feita 30 a 60 minutos após colheita da amostra, sendo recolhido o jato médio. Posteriormente, a urina é centrifugada a 3000 rpm durante 3 a 5 minutos. A maior parte do sobrenadante é colocado num tubo de ensaio e o sedimento, por sua vez, é também transferido para um tubo de ensaio. (Tortora *et al.*, 2018)

A avaliação do sobrenadante é feita por observação (cor, turvação e odor) e recorrendo a uma tira reativa que permite avaliar a presença de determinadas substâncias, nomeadamente, a presença de glicose, de cetonas, de nitritos e de proteínas. Permite também a determinação do pH e da densidade. (Tortora *et al.*, 2018) (Tabela 1)

Tabela 1:Caraterísticas normais da urina

<b>Caraterística</b>	<b>Descrição</b>
Cor	Amarelada; varia conforme a dieta e concentração. A cor deve-se à presença de um pigmento produzido pela decomposição da bile (urocromo) e pela degradação da hemoglobina (urobilina)
Turvação	Sem turvação após micção; em repouso apresenta alguma turvação pouco significativa.
Odor	Odor é carateristicamente leve; pode variar na presença de determinadas patologias;
pH	4,6 a 8,0;
Densidade	1,001 a 1,035;

Cerca de 95% do conteúdo da urina é água, os restantes 5% representam eletrólitos, solutos, produtos finais do metabolismo e substâncias de origem exógena. Os solutos que aparecem na urina, resultam de eletrólitos que foram filtrados e secretados mas não foram reabsorvidos, tem-se por exemplo, a ureia, a creatinina, o ácido úrico, o urobilinogénio e reduzidas quantidades de outras substâncias tais como, ácidos gordos, alguns pigmentos, enzimas e hormonas. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

Se, por algum motivo se alterar a função renal, podem ocorrer substâncias atípicas na urina, que serão detetados durante o EAS. (Tortora *et al.*, 2018) (Tabela 2)



Tabela 2: Substâncias atípicas presente na urina

Substâncias	Descrição
Glicose	Ocorre na hiperglicemia não controlada; a capacidade de reabsorção proximal de glicose é excedida;
Cetonas	Comum na <i>Diabetes Mellitus</i> ; designa-se por cetoacidose diabética; apresenta-se sob a forma de ácido $\beta$ -hidroxibútrico, ácido acetoacético e acetona;
Nitritos	Os nitratos são excretados pela urina, no entanto, podem converter-se a nitritos na presença de bactérias; indicativo de infecções urinárias;
Hemoglobina	A sua presença é indicativa de eritrócitos e proteínas;

### 2.3.2 Proteinúria

A parede do capilar glomerular permite a filtração de proteínas pequenas e de baixo peso molecular, no entanto, a filtração é restringida para macromoléculas maiores, tais como a albumina e a imunoglobulina G. A proteinúria pode dividir-se em três tipos: proteinúria glomerular, proteinúria tubular e proteinúria por sob fluxo. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

A proteinúria glomerular relaciona-se com um aumento da permeabilidade da parede do capilar glomerular o que por sua vez provoca uma filtração anormal e a uma excreção de proteínas de maiores dimensões também ela anormal, tais como a albumina. A proteinúria tubular é descrita tendo em conta a excreção aumentada de proteínas mais pequenas. A proteinúria por sob fluxo consiste num aumento da produção de proteínas de pequenas dimensões, que por sua vez leva ao aumento da velocidade de filtração, e assim a capacidade de reabsorção proximal é excedida. Com isto, há um aumento da excreção de proteínas pela urina. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

Pode-se estimar o grau de proteinúria através do cálculo da razão de proteína total/ creatinina (RAUC) (mg/mg) numa colheita de urina aleatória. Tendo em conta que a excreção diária por meio da creatinina é de 1000 mg/dia é possível determinar qual a velocidade de excreção proteica em 24h. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

A concentração do sobrenadante pode estimar-se por meio de um urómetro. Ou seja, permite detetar a massa volúmica da urina. Já a osmolaridade da urina é semelhante à do plasma, sendo esta de 300 Osmol/L. (Rennke *et al.*, 2019)

### **2.3.3 Avaliação do sedimento urinário**

O sedimento urinário é avaliado através de uma objetiva menor (10x) com pouca luz e posteriormente através de uma objetiva maior (40x), só assim é possível identificar cilindros e células que se encontrem presentes. (Tortora *et al.*, 2018; Rennke *et al.*, 2019)

Os cilindros são compostos por proteínas precipitadas e células. Todos os cilindros são compostos por uma matriz orgânica e apresentam forma cilíndrica e com bordos regulares. São formados ao nível dos túbulos coletores, tendo em conta que é lá onde a urina é mais concentrada e mais ácida. Todos os cilindros que contenham apenas a matriz orgânica e não tenham associados células ou proteínas, não têm interesse no diagnóstico, sendo estes denominados por cilindros hialinos. Os cilindros celulares são constituídos por células (leucócitos, eritrócitos e células epiteliais) e têm importância clínica. (Rennke *et al.*, 2019)

É importante detetar e distinguir a presença de eritrócitos, leucócitos e células epiteliais. Devido aos seus formatos distintos é possível diferenciar o tipo de células, o que por sua vez permite fazer um diagnóstico correto. (Rennke *et al.*, 2019)

É possível detetar também cristais. No entanto a natureza dos cristais varia em função da concentração e do pH. O ácido úrico precipita a um pH ácido ( $\text{pH} < 5,5$ ), enquanto que os sais de fosfato precipitam a um pH alcalino ( $\text{pH} > 7$ ). A precipitação do oxalato de cálcio é independente do pH. A presença de cristais não significa que tenha importância no diagnóstico. Contudo, é sempre importante ter em conta a presença de cristais de cistina na forma hexagonal que é tão característico deste tipo de cristais. (Rennke *et al.*, 2019)

### 2.3.4 Exame de sangue

Existem dois exames sanguíneos que fornecem informações quanto à função renal. O **BUN** (do inglês, *Blood Urea Nitrogen*) que consiste em medir a quantidade de azoto presente no sangue. O qual deriva da ureia e resulta do catabolismo e da desaminação dos aminoácidos. Quando a TFG diminui, a quantidade de azoto no sangue aumenta. Isto ocorre, por exemplo, na doença renal. (Tortora *et al.*, 2018)

A medição da **creatinina plasmática** permite também avaliar a função renal. Esta resulta do catabolismo do fosfato de creatinina presente no músculo esquelético. Por norma, os níveis de creatinina mantêm-se constantes. Quando o nível de creatinina se encontra acima de 1,5mg/dL é indicativo de uma função renal deficiente. (Tortora *et al.*, 2018)

### 2.3.5 Clearance plasmática renal

Mais importante do que saber qual a quantidade de azoto no sangue ou até mesmo qual a quantidade de creatinina no plasma é saber como os rins funcionam. A *clearance* plasmática corresponde ao volume de sangue que é depurado por unidade de tempo, normalmente expresso em mililitros por minuto. Quando a *clearance* plasmática é elevada significa que a eliminação de uma dada substância da urina é feita de forma eficiente. Uma *clearance* mais baixa indica que a eliminação não é tão eficaz. (Tortora *et al.*, 2018)

A *clearance* de determinada substância depende de três processos: filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular. Quando uma substância não é reabsorvida nem secretada, a sua *clearance* é igual à TFG, tendo em conta que todas as substâncias que passam pela membrana de filtração aparecem na urina. A creatinina é filtrada, não é reabsorvida e é secretada quanto baste. Logo, determinar a *clearance* da creatinina permite avaliar a TFG. Por norma, a *clearance* da creatinina é de 120 a 140 mL/min. (Tortora *et al.*, 2018)

### III. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÓNICA

Assim que seja detetada a presença da doença renal o mais importante passa por estabelecer um diagnóstico correto, que se inicia por conhecer a história clínica. O grau da disfunção renal é avaliado pela TFG através da determinação da concentração plasmática da creatinina e pela taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), caso contrário poderá fazer-se através da determinação da *clearance* plasmática da creatinina. Para além disto, é importante saber qual a duração da doença renal para que se possa classificar como aguda ou crónica. (Rennke *et al.*, 2019)

A doença renal crónica é uma condição progressiva e irreversível causada, maioritariamente, pela *Diabetes Mellitus* ou pela Hipertensão Arterial (HTA). É definida como “anormalidades na estrutura funcional dos rins, presentes por mais de 3 meses, com implicações para a saúde”. A partir do momento que a DRC é diagnosticada, o grau da doença é classificado por estadios de acordo com os valores da TFG e da taxa de excreção de albumina. Infelizmente, na maioria dos casos, a DRC passa despercebida até que haja progressão da doença e se atinjam os estadios finais. Os sintomas mais comuns afetam diversos sistemas: musculoesquelético, neurológico, endócrino, cardiopulmonar, gastrointestinal, entre outros. (Rennke *et al.*, 2019)

A DRC é categorizada em cinco estadios, tendo em conta os valores da TFG e em três estadios tendo por base os valores da albuminúria. (Ammirati, 2020) (Tabela 3) (Tabela 4)

Tabela 3: Valores da TFGe e estadio correspondente

Estadios	Valor TFGe (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
I	>90
II	60-89
III A	45-59
III B	30-44
IV	15-29
V	<15

Tabela 4: Grau da albuminúria e respectivos valores

<b>Tipo de albuminúria</b>	<b>Valores (mg/g)</b>
Normoalbuminúria	<30
Microalbuminúria	30-300
Macroalbuminúria	>300

Para além dos valores mencionados nas tabelas, é necessário ter em conta determinados fatores de risco, nomeadamente, diabetes, HTA, tabagismo, doença cardiovascular, infeção por HIV, doenças autoimunes, entre outros. (Ammirati, 2020)

A DRC é descrita tendo por base quatro mecanismos principais, os quais culminam no aparecimento dos sintomas, numa fase mais avançada e por isso mesmo o tratamento é muitas vezes complicado. Em geral, a excreção de eletrólitos e água está diminuída, a excreção de solutos orgânicos é reduzida, a produção de hormonas está comprometida e o metabolismo de cálcio e fosfato está também ele comprometido. (Rennke *et al.*, 2019)

As complicações mais comuns são então a osteopatia renal, a HTA e a anemia. A osteopatia renal está associada ao hiperparatiroidismo persistente descrito à frente. A hipertensão afeta cerca de 85 a 90% dos doentes com DRC, e está associada à expansão do volume (edema) e diminuição da eritropoetina. A anemia, por sua vez, manifesta-se frequentemente nos doentes renais, já que com a diminuição da TFG há a diminuição do hematócrito. Com a progressão da doença renal, a anemia tende a piorar. (Rennke *et al.*, 2019)

### **3.1 Excreção de eletrólitos e água diminuída**

Uma das principais funções dos rins é a excreção de eletrólitos e água, como referido anteriormente. Por outras palavras, a excreção destas substâncias corresponde à diferença entre a filtração e a reabsorção tubular. Uma das vantagens da excreção urinária é a

capacidade de excreção na presença de uma diminuição da TFG, ou seja, quando há uma diminuição da TFG há uma redução paralela do grau de reabsorção tubular. Assim, a substância passa a ser excretada pelo nefrónio funcional, mantendo-se o equilíbrio. Pode concluir-se que existe, de facto, uma capacidade adaptativa por parte dos rins. No entanto, é um tanto limitada. (Rennke *et al.*, 2019)

Com a progressão da insuficiência renal, os mecanismos compensatórios acabam por falhar, fazendo com que a excreção urinária seja inferior à ingestão de eletrólitos e água. As manifestações mais comuns são: o edema, a hiponatremia, a hiperfosfatemia, a hipercaliemia e a acidose metabólica. Numa fase terminal ainda que alguns fármacos ajudem na minimização dos sintomas, deixam de ser suficientes e o tratamento passa a envolver a TRS, já que só assim é garantida a qualidade de vida e sobrevivência do doente. (Rennke *et al.*, 2019)

### **3.2 Excreção reduzida de solutos orgânicos**

Os rins excretam numerosos solutos orgânicos sendo de ressaltar a ureia e a creatinina, uma vez que são os mais importantes. Muitos destes solutos orgânicos são excretados através da filtração glomerular, no entanto, tanto a reabsorção como a secreção podem contribuir, mesmo que de forma reduzida, para a excreção dos solutos. A excreção de solutos orgânicos difere da excreção de eletrólitos e água, já que de forma geral não há uma regulação ativa implicada. E por isso, a concentração plasmática de ureia e de creatinina aumenta assim que haja uma diminuição da TFG. Com a progressão da doença renal, os valores de creatinina e ureia no sangue tendem também a aumentar. (Rennke *et al.*, 2019)

Quando os valores da TFG são inferiores a 10 - 15 mL/min, os doentes começam por apresentar as manifestações clínicas acima referidas. Há estudos que indicam que o aparecimento dos sintomas se relaciona com a acumulação de toxinas urémica orgânicas. No entanto, nem a ureia nem a creatinina são representativas destas toxinas. (Rennke *et al.*, 2019)

### **3.3 Diminuição da produção de hormonas**

Os rins produzem diversas substâncias, nomeadamente a renina, as prostaglandinas, as cininas, o calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol, metabolito ativo da vitamina D) e a eritropoetina. Após uma diminuição da produção de determinadas hormonas há o aparecimento de diversos sintomas. Com a diminuição da produção de calcitriol e eritropoetina, desenvolvem-se problemas como a osteodistrofia renal e a anemia, respetivamente. (Rennke *et al.*, 2019)

### **3.4 Anomalias no metabolismo do cálcio e fosfato**

Quase todos os pacientes com insuficiência renal crónica desenvolvem anomalias no metabolismo de cálcio e fosfato. Com a progressão da doença, as alterações do metabolismo são possíveis de detetar, através da bioquímica, quando a TFG é inferior a 40 mL/min. As manifestações clínicas incluem, ostealgia e fraturas ósseas. (Rennke *et al.*, 2019)

A Hormona Paratiroideia (PTH), a vitamina D e o FGF 23 (do inglês, *Fibroblast Growth Factor 23*) têm um papel importante na regulação normal do equilíbrio do cálcio e do fosfato. Numa situação normal, em que o indivíduo é saudável, quando a concentração plasmática de cálcio se encontra reduzida, os recetores sensíveis ao cálcio expressos nas glândulas paratiroides, levam a que haja um aumento da secreção da PTH. Com isto, no rim, há um aumento da reabsorção de cálcio e um aumento da excreção de fosfato. Por sua vez, há um aumento da formação de calcitriol, que resulta no aumento da absorção de cálcio e fosfato, a nível intestinal. A PTH estimula a produção de FGF 23 e este inibe a produção da PTH. A vitamina D complementa a ação da PTH, já que reforça a reabsorção óssea e diminui a excreção do cálcio e do fosfato. Por outro lado, com o aumento da concentração plasmática de fosfato há um aumento da produção do FGF 23. Na presença deste fator de crescimento aumentado, há um aumento da excreção do fosfato e uma diminuição da síntese de calcitriol. (Rennke *et al.*, 2019)

Na doença renal crónica há uma diminuição da TFG que resulta, por sua vez, num aumento da retenção de fosfato, ou seja, há um aumento da concentração plasmática do fosfato. Com a diminuição da TFG há um aumento da produção do FGF 23 e uma

diminuição da produção do metabolito ativo da vitamina D. O aumento da concentração plasmática de fosfato gera uma diminuição da concentração plasmática de cálcio. O aumento da concentração plasmática de fosfato e a diminuição da concentração plasmática de cálcio induzem um aumento da secreção da PTH. O objetivo deste aumento é manter a concentração plasmática de cálcio através do aumento da excreção de fosfato. No entanto, esta hipersecreção de PTH provoca hiperparatiroidismo persistente associado à DRC que acaba por dar origem a osteíte fibrosa quística e a calcificações metastáticas. (Rennke *et al.*, 2019)

Estudos mostraram que o calcitriol, em doses elevadas por via intravenosa, pode ser utilizado na terapêutica do hiperparatiroidismo associado à DRC, já que inibe diretamente a produção da PTH. Por outro lado, a retenção de fosfato pode minimizar-se controlando a dieta, ou seja, consumindo menores quantidade de alimentos ricos em fosfato. Para além do controlo da dieta pode recorrer-se à administração de fixadores de fosfato, nomeadamente na forma de sais. Para melhor eficácia os fixadores devem ser administrados juntamente com os alimentos. Estes fixam-se ao fosfato e impedem que o mesmo seja absorvido. Dois bons exemplos de fixadores são o carbonato de cálcio e o hidróxido de magnésio, não podendo ser utilizados em excesso. Estes devem ser utilizados com precaução. (Rennke *et al.*, 2019)

Todos os pacientes que sejam selecionados para uma avaliação renal devem ser submetidos à medição da creatinina plasmática e da TFG, por meio de fórmulas matemáticas. Para além destas medições, deve também fazer-se a determinação da albuminúria, de duas formas diferentes. É muitas vezes necessário o exame por meio de ultrassons do rim e trato urinário. (Ammirati, 2020)

A avaliação da progressão da DRC é baseada na avaliação de certos parâmetros, nomeadamente: declínio da função renal, ocorrência de insuficiência renal definida pelo início da TRS, sintomas ou complicações associadas ao declínio da função renal e desenvolvimento ou progressão da proteinúria. (Ammirati, 2020)



### **3.5 Estratégias utilizadas na redução da progressão da DRC**

O tratamento desta patologia tem por base a minimização da progressão da doença e o alívio dos sintomas característico da mesma, tais como, a anemia, as alterações minerais e ósseas, os distúrbios hidroeletrolíticos, a acidose metabólica e a doença cardiovascular. Por norma, recorre-se à utilização dos Inibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). O tratamento deve incluir a diminuição da PA, bem como da HbA<sub>1C</sub>. Os níveis de proteinúria devem ser também estes geridos, e por isso, é importante a presença de um nutricionista capaz de realizar uma restrição proteica adequada. A acidose metabólica deve também ela ser corrigida. Os fatores de risco devem ser controlados, nomeadamente aqueles que o podem ser. (Ammirati, 2020)

Ao longo do tempo foram feitos ensaios que avaliaram a eficácia e segurança dos iSGLT2 quando associados aos inibidores do SRAA. Existe já um fármaco, pertencente a esta classe, aprovado no tratamento da DRC. (González-Albarrán *et al.*, 2022)

Além disso, é fundamental avaliar a presença de fatores predisponentes à progressão da DRC, como depleção de volume, utilização de substâncias nefrotóxicas (AINES, antibióticos e compostos iodados) e obstrução do trato urinário. (Ammirati, 2020)

#### IV. TRANSPORTADORES DE GLICOSE

A glicose é uma fonte primária de energia para a maioria das células e um substrato essencial para muitas das reações bioquímicas. Serve como um importante precursor para a síntese de biomoléculas e desempenha um papel fundamental na sinalização celular. A glicose não atravessa livremente as membranas uma vez que tem natureza polar e apresenta elevado peso molecular, e por isso, o seu transporte é feito através das proteínas transportadoras de glicose. (Peene *et al.*, 2014; Deng *et al.*, 2016; Navale *et al.*, 2016)

Os transportadores diferem em termos de especificidade de substrato, distribuição e mecanismos reguladores. Existem duas grandes famílias, os GLUTs (do inglês *Glucose Transporters*) que são transportadores de glicose por difusão facilitada, e por isso, a favor do gradiente de concentração e os SGLTs (do inglês, *Sodium-Glucose Cotransporters*) que dizem respeito aos co-transportadores de sódio-glicose os quais atuam contra o gradiente de concentração. (Poudel, 2013; Navale *et al.*, 2016) (Figura 2)

##### 4.1 Co-transportadores de sódio-glicose

Os SGLTs apresentam-se como proteínas de 60 a 80 kDa contendo 580-718 aminoácidos e são expressos principalmente no córtex intestinal e renal, utilizam o sódio para transportar a glicose contra o gradiente de concentração através da membrana, ou seja, os SGLTs não utilizam diretamente o ATP, em vez disso, eles contam com o gradiente de concentração de sódio gerado pela ATPase sódio-potássio, a qual está presente na membrana basolateral. Estes transportadores estão presentes nas superfícies luminiais das células que revestem o intestino delgado e os túbulos renais, local onde ocorre a reabsorção de glicose do filtrado glomerular. (Peene *et al.*, 2014; Deng *et al.*, 2016; Navale *et al.*, 2016)

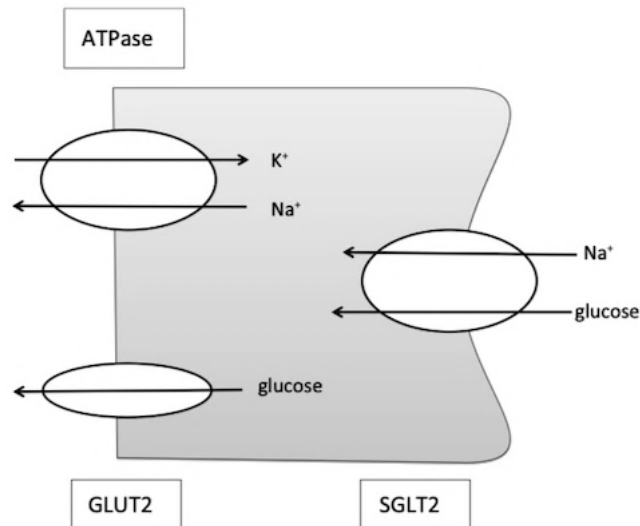


Figura 2: Mecanismo de transporte de glicose. Adaptado de (Peene et al., 2014)

Existem seis proteínas SGLTs. As mais importantes são a SGLT1 e SGLT2. O mRNA do SGLT1 é expresso principalmente no intestino, enquanto o mRNA do SGLT2 é altamente expresso no córtex renal, no túbulo contornado proximal (segmento S1 e S2) e desempenha um papel importante na reabsorção de glicose no rim. Os principais substratos do SGLT1 são a glicose e a galactose, enquanto que o SGLT2 prefere a glicose à galactose. O SGLT3 não possui atividade de transporte de glicose, contudo pode servir como sensor de glicose no sistema nervoso entérico. O SGLT4 apresenta maior afinidade pela manose do que pela glicose. O SGLT5 é altamente expresso no córtex renal, no entanto, prefere a manose. O SGLT6 transporta o inositol em vez da glicose. (Peene *et al.*, 2014; Deng *et al.*, 2016; Rieg *et al.*, 2018)

## V. INIBIDORES DOS SGLT2

Os iSGLT2 são uma nova classe de fármacos utilizados no tratamento da DM2, estes reduzem as concentrações plasmáticas de glicose, pela inibição dos transportadores de glicose, os SGLT2. Com esta inibição a glicose deixa de ser reabsorvida e passa a ser excretada por via urinária, originando glicosúria. Esta nova classe de fármacos gera uma diminuição dos níveis de HbA<sub>1c</sub> e dos níveis de glicose em jejum. Para além do controlo glicémico têm outros benefícios, nomeadamente na diminuição do peso e da PA, entre outros. (Ferrannini *et al.*, 2012; Feng *et al.*, 2019)

### 5.1 Desenvolvimento dos iSGLT2

A florizina foi o primeiro inibidor SGLT descoberto, este foi isolado da casca de macieiras em 1835 e estudado como agente antipirético, contudo, percebeu-se que aumentava a excreção urinária de glicose (glicosúria), através do bloqueio não seletivo dos transportadores SGLT1 e SGLT2. (Peene *et al.*, 2014)

Estudos feitos, permitiram verificar que a florizina conseguia reduzir a glicemia, a resistência à insulina e que permitia a melhoria da função das células  $\beta$ , após administração subcutânea. No entanto, como não era seletiva, para além do controlo glicémico desencadeava efeitos adversos a nível gastrointestinal, nomeadamente diarreia e desidratação, já que os transportadores SGLT1 e SGLT2, se encontravam também no intestino. Para além dos efeitos gastrointestinais, a florizina, sendo um glicósido natural, era rapidamente metabolizada no trato gastrointestinal pela glucosidase intestinal, isto quando administrado por via oral. E, por isso a sua biodisponibilidade oral ficava comprometida. (Peene *et al.*, 2014; Rieg *et al.*, 2018)

Apesar de não ter sido nunca aprovada, a florizina deixou de ser utilizada, havendo a necessidade de desenvolver fármacos mais seletivos para o SGLT2, os quais deviam conter os mesmos glicósidos. O objetivo passou por desenvolver fármacos com maior seletividade para o SGLT2 e mais estáveis quando administrados por via oral. Surgiram, então, os derivados da florizina com maior estabilidade/biodisponibilidade e maior seletividade para os SGLT2. Estes derivados continham os glicósidos O e C, no entanto,

apenas os derivados com o glicósido C tiveram sucesso durante o desenvolvimento clínico. (Nauck, 2014; Peene *et al.*, 2014; Rieg *et al.*, 2018) (Figura 3)

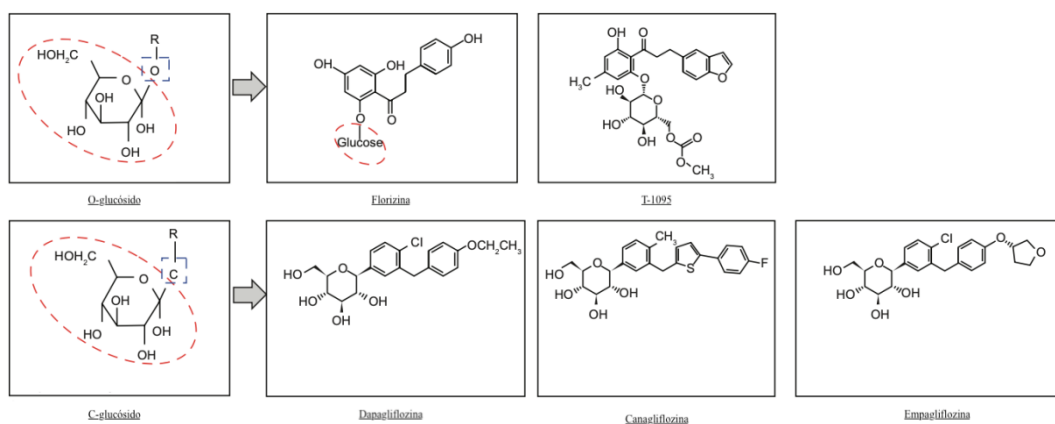


Figura 3: Estrutura química da florizina e seus derivados. Adaptado de (Nauck, 2014)

Existem três fármacos disponíveis e aprovados, na Europa, nomeadamente a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina. Existem ainda outros agentes em estudo. (Scheen, 2016)

### 5.1.1 Canagliflozina

A canagliflozina foi aprovada pela FDA (do inglês, *Federal Drug Administration*) em março de 2013 e em novembro do mesmo ano pela EMA (do inglês, *European Medicines Agency*). Foi o primeiro iSGLT2 disponível no mercado. (Dietrich *et al.*, 2013; Haas *et al.*, 2014) (Figura 4)

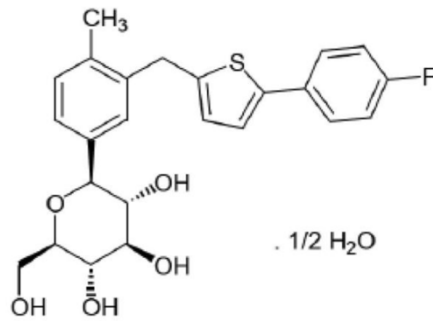


Figura 4: Estrutura química da Canagliflozina. Adaptado de (Devineni et al., 2015)

A canagliflozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLT2. É administrado por via oral e atinge concentrações plasmáticas máximas em apenas 1-2h. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Liga-se às proteínas plasmáticas (99%), em especial à albumina. É extensivamente metabolizado por via O-glucoronidação, através das uridinas 5'-difosfo-glicoronosiltransferases (UGT1A9 e UGT2B4), em metabolitos inativos. A sua metabolização via citocromo P450 não é significativa. Portanto, o potencial de interações medicamentosas é reduzido. É excretada maioritariamente pelas fezes, podendo também ser excretada pela urina, numa percentagem inferior. (Dietrich *et al.*, 2013; Haas *et al.*, 2014; Devineni *et al.*, 2015)

A canagliflozina é comercializada em isolado ou em associação, em qualquer uma das situações a canagliflozina é bem tolerada. O medicamento comercializado que contém a canagliflozina como princípio ativo único é a *Invokana*®. Existem duas doses diferentes disponíveis, a de 100 mg e de 300 mg. Qualquer uma delas trata de comprimidos revestidos por película que se destinam a ser administrados por via oral. A posologia recomendada é a de um comprimido por dia antes da primeira refeição, ou seja, em jejum. Pode haver necessidade de aumentar a dose, no entanto, a decisão é tomada pelo médico. (Janssen-Cilag, 2014)

### 5.1.2 Dapagliflozina

A dapagliflozina foi aprovada na Europa no tratamento da DM2. Foi aprovada pela EMA em novembro de 2012 e pela FDA em janeiro de 2014. (Nauck, 2014; Fioretto *et al.*, 2015; Dhillon, 2019) (Figura 5)

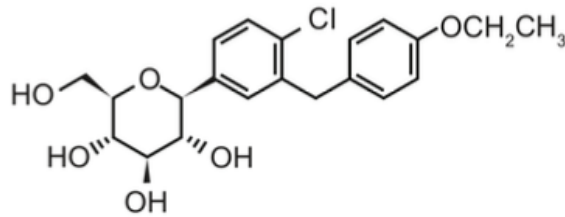


Figura 5: Estrutura química da Dapagliflozina

A dapagliflozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLTs, no entanto, é cerca de 1400 vezes mais seletivo para o SGLT2, o principal responsável pela reabsorção da glicose a nível renal. É rapidamente absorvida após administração oral atingindo a máxima concentração 2 h após a sua administração. A sua biodisponibilidade oral é de 78%. Tal como acontece com a canagliflozina, também a dapagliflozina se liga às proteínas plasmáticas, em cerca de 90%. É amplamente metabolizada pela UGT1A9, uma enzima presente no fígado e rins, que a converte em metabolitos inativos. O principal metabolito inativo é 3-O-glicoronídeo. Estes metabolitos são posteriormente excretados por via urinária, na sua maioria. No entanto, podem também ser excretados pelas fezes. (Dhillon, 2019; Feng *et al.*, 2019)

A dapagliflozina encontra-se comercializada em isolado e em associação. Os medicamentos que a contêm como princípio ativo único são a *Forxiga* e o *Edistride*. Este fármaco está disponível em duas dosagens diferentes, a de 5 mg e a de 10 mg. Trata de um comprimido revestido por película que deve ser deglutido com um pouco de água. Não interfere com alimentos, e por isso, pode ser administrado com ou sem alimentos. (AstraZeneca, 2012)

### 5.1.3 Empagliflozina

A empagliflozina foi aprovada pela EMA em maio de 2014 e pela FDA em agosto do mesmo ano para o tratamento da DM2. (Nauck, 2014) (Figura 6)

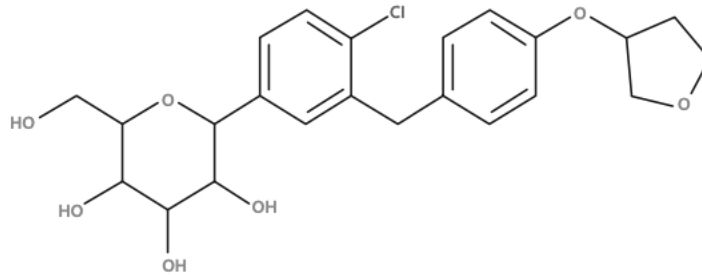


Figura 6: Estrutura química da Empagliflozina

A empagliflozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível dos SGLT2. É administrado por via oral, sendo rapidamente absorvido (1,25-2,5h). A sua ligação às proteínas plasmáticas é de 86,2%. Assim como a canagliflozina, também a empagliflozina é metabolizada extensivamente via glucoronidação pelas Uridinas 5'-difosfo-glicoronosiltransferases (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 e UGT1A9). Todos os metabolitos gerados são metabolitos inativos, ou seja, não tem qualquer ação e são, posteriormente eliminados, pela urina (54%) e pelas fezes (41%). (Calado *et al.*, 2015)

O medicamento comercializado que contém a empagliflozina como princípio ativo único é o *Jardiance*. Este apresenta duas dosagens disponíveis, nomeadamente a de 10 mg e a de 25 mg. Trata de um comprimido revestido que deve ser deglutido com água uma vez por dia, com ou sem alimentos. Embora a dose inicial seja de 10 mg por dia, esta pode ser aumentada. Tal como acontece com outros derivados da florizina, também a empagliflozina pode ser administrada em isolado ou em associação (Boehringer, 2014)



## 5.2 Reabsorção de glicose e mecanismo de ação dos iSGLT2

A glicose é livremente filtrada no glomérulo (160g a 180g/dia). Em adultos saudáveis, a glicose filtrada é completamente reabsorvida pelos SGLT1 e SGLT2, localizados na membrana apical do túbulo proximal. O principal responsável pela reabsorção é o SGLT2. Na DM2 há um aumento da expressão renal destes transportadores, e, por isso, há maior reabsorção de glicose, que resulta num aumento da glicemia. Quando este transportador está inibido pelos iSGLT2, o SGLT1 passa a ser o único responsável pela reabsorção da glicose (40-50%), portanto, geram-se menores níveis de glicose no sangue. Uma hipótese para o tratamento farmacológico da DM2 é a utilização dos iSGLT2. (Milder *et al.*, 2019)

Como referido anteriormente, os inibidores da SGLT2 são uma nova classe de fármacos utilizados no tratamento da DM2, os quais inibem a reabsorção renal de glicose, originando glicosúria, com isto há uma diminuição dos níveis de glicose no sangue através de um mecanismo não dependente da insulina. Gera-se uma diminuição da HbA<sub>1c</sub> e da glicose no sangue, em jejum. Estes fármacos estão indicados na terapêutica da DM2 quando esta está associada à doença arterial coronária aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou **doença renal crónica**. Ou quando, simplesmente os níveis ideais de glicose no sangue não são conseguidos recorrendo aos fármacos de primeira linha. (Calado *et al.*, 2015; Feng *et al.*, 2019; Milder *et al.*, 2019)

Os efeitos glicosúricos são atenuados quanto há uma associação da DM2 e da DRC. Ou seja, a excreção urinária de glucose induzida pelos iSGLT2 diminui com o aumento da gravidade do comprometimento renal. Logo, a eficácia na redução da glicémia depende da função renal, sendo, então essencial fazer a monitorização da função renal, já que a eficácia dos iSGLT2 é condicionada pela TFGe. (Milder *et al.*, 2019; Gonzalez *et al.*, 2020)

## 5.3 Efeitos adversos

Os iSGLT2 são uma classe de fármacos relativamente nova e como para qualquer fármaco é necessário o estudo da sua eficácia e segurança. Os iSGLT2 apresentam efeitos adversos associados à sua utilização. Nomeadamente, infeções urogenitais, cetoacidose

diabética (CAD), alterações no metabolismo lipídico, risco aumentado de cancro, risco aumentado para fraturas e amputações, risco aumentado de desenvolver erupções cutâneas e risco aumentado para hipotensão, desidratação e depleção de volume. No entanto, a utilização desta classe de fármacos não é comprometida pelo aparecimento dos efeitos adversos. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; Kalra *et al.*, 2020)

As infeções urogenitais são as mais comuns e de fácil resolução, e por isso não limitam a utilização desta classe de fármacos. Estas infeções devem-se ao aumento da glicosúria e podem ser identificadas como candidíases vulvovaginais, balanites e vulvovaginites. Já foram também notificadas infeções mais graves nas quais se incluem a pielonefrite e a urossépsis. Por isso, antes de se iniciar a terapêutica deve estudar-se a história clínica do doente, quanto à predisposição a infeções do trato genito-urinário. Apesar de ser mais comum nas mulheres, também os homens devem ser avaliados. Para além, da avaliação inicial, os doentes devem ser rastreados regularmente quanto a sinais e sintomas de infeção. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; McGill *et al.*, 2019)

Apesar de menos comum, foram também descritos casos de fascíte necrotizante do períneo (Gangrena de Fournier) associado ao uso de iSGLT2. Trata de uma doença grave embora rara, causada por uma infeção bacteriana nos tecidos subcutâneos perto da região genital. Afeta mais o sexo masculino frequentemente com doença concomitante. Caracteriza-se por dor, sensibilidade, eritema e/ou inchaço na área genital ou perineal, associado a febre. (McGill *et al.*, 2019)

A CAD, por sua vez, é um distúrbio metabólico que ocorre vulgarmente na DM1, no entanto, pode também ocorrer na DM2. Caracteriza-se pela redução dos níveis de insulina e pelo aumento dos níveis de hormonas contrarreguladoras. Estas alterações hormonais levam a alterações na produção e na eliminação da glicose, levam ao aumento da lipólise e da produção de corpos cetónicos.

Foram identificados quadros de CAD associados ao uso dos inibidores de SGLT2, no entanto, muitos deles apresentam-se sem hiperglicemia característica, ou seja, euglicémica (glicose no sangue < 145 mg/dL) o que, por sua vez, atrasa o diagnóstico e conduz a um pior prognóstico, pois é difícil de detetar. É importante ter em conta sintomas como: náuseas, mal-estar e/ou vómitos, na deteção de cetoacidose diabética. Assim que seja detetada a CAD deve ser interrompido o tratamento com iSGLT2 e iniciado o tratamento

apropriado, com reposição de líquidos e hidratos de carbono. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; McGill *et al.*, 2019)

Os iSGLT2 interferem com o metabolismo de lípidos. Após alguns estudos demonstrou-se que ocorre um aumento dos níveis de LDL (do inglês, *Low Density Lipoprotein*) bem com um aumento dos níveis de HDL (do inglês, *High Density Lipoprotein*). Além disso, percebeu-se também que os níveis de triglicerídeos diminuem aquando a utilização desta classe de fármacos. Quando a opção terapêutica passa pela utilização da canagliflozina, o aumento dos lípidos é mais significativo quando comparado com a empagliflozina ou com a dapagliflozina. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018)

Existe também um risco de cancro aumentado aquando a utilização de iSGLT2, em pacientes com DM2, no entanto os mecanismos estão ainda por explicar. A canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina são conotadas ao aumento da incidência de cancro da bexiga e de cancro da mama. Apesar, deste ser ainda pouco significativo. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018)

Estudos feitos indicam que a utilização dos iSGLT2 leva a um aumento do risco de fraturas ósseas, no entanto, são ainda necessários estudos clínicos capazes de avaliar o impacto desta classe de fármacos, nas fraturas. Atualmente, associa-se este aumento do risco de fraturas à depleção de volume associado à utilização de iSGLT2. Por outro lado, existem estudos que indicam que a utilização dos inibidores SGLT2 altera os níveis de cálcio e a homeostase do fosfato, o que por sua vez afeta a massa óssea o que explicaria em parte as fraturas advindas da utilização destes fármacos. (Scheen, 2016; Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; McGill *et al.*, 2019; Kalra *et al.*, 2020)

Com o uso de canagliflozina verificou-se um aumento do número de amputações dos membros inferiores. Por isso, é necessário ter em conta determinados fatores de risco antes de iniciar o tratamento com canagliflozina, tais como amputações prévias, doença vascular periférica grave, neuropatia grave e ulceração do pé. Atualmente associa-se o risco de amputação apenas à canagliflozina, embora, sejam necessários estudos clínicos que comprovem esta relação, canagliflozina vs amputações. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; McGill *et al.*, 2019)

A administração de iSGLT2 tem sido ocasionalmente associada a erupções cutâneas. Por norma, duas semanas após o início do tratamento ocorrem doenças cutâneas ou

subcutâneas: erupção cutânea grave generalizada, erupção medicamentosa, urticária, eritema e eczema. A administração de ipragliflozina aponta para maiores efeitos adversos deste tipo, devido a sua elevada afinidade pela melanina. (Filippas-Ntekouan *et al.*, 2018; Kalra *et al.*, 2020)

O efeito diurético osmótico dos iSGLT2 pode levar à depleção de fluídos em indivíduos suscetíveis. Este efeito pode levar à desidratação, à hipotensão postural e a tonturas, especialmente em idosos mais frágeis. (Scheen, 2016)

#### **5.4 Benefícios para além do controlo glicémico**

Os iSGLT2 caracterizam-se pela sua capacidade de redução da glicémia através da glicosúria. No entanto, a sua utilização apresenta benefícios para além deste controlo. Os seus mecanismos não se encontram completamente elucidados. (Scheen, 2016)

Um dos pontos mais importantes é a capacidade que esta classe de fármacos tem de promover a redução dos níveis de glicose sem provocar hipoglicemia. Quando estes são utilizados em associação com outros fármacos redutores de glicose, existe, embora seja mínimo um risco de hipoglicemia, nomeadamente com sulfonilureias e insulinas. (Scheen, 2016)

Em relação ao perfil lipídico, os iSGLT2 não se mostraram clinicamente relevantes, no entanto, a canagliflozina foi associada a um aumento médio de 8% dos níveis plasmáticos da LDL, quando comparada com o placebo. Este efeito potencialmente negativo é compensado pelo aumento da HDL e pela diminuição dos triglicéridos. Durante o estudo EMPA-REG OUTCOME (do inglês, *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in the Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose*), a empagliflozina associou-se ao aumento da LDL o qual foi compensado pelo aumento da HDL, aquando a utilização concomitante com estatinas. O aumento da LDL é explicado pela redução do catabolismo destas lipoproteínas. (Scheen, 2016)

Para além disso, os iSGLT2 oferecem uma nova opção terapêutica no combate à obesidade, quando os pacientes apresentam concomitantemente DM2. Esta perda de peso resulta do aumento da glicosúria e do efeito diurético. Numa fase inicial, a perda de peso associa-se ao efeito diurético que promove a saída de líquidos. A perda de peso

torna-se mais significativa posteriormente e passando a relacionar-se com a redução da massa gorda. Estes resultados foram mostrados durante a utilização da canagliflozina e da dapagliflozina por um período de dois anos. (Scheen, 2016)

Dados emergentes sugerem que os iSGLT2 proporcionam uma redução significativa da PA, no entanto, o mecanismo permanece ainda por explicar. O efeito diurético é frequentemente proposto como mecanismo responsável. No entanto, a capacidade diurética destes fármacos é mínima. Por outro lado, esta redução da PA pode ser explicada pela combinação de diferentes fatores, nomeadamente, pela perda de peso, pela modelação dos nefrónios, pela diurese e pela redução da rigidez arterial. A utilização da canagliflozina, da dapagliflozina e da empagliflozina sugeriu uma redução significativa tanto da PA sistólica, como da PA diastólica. Os iSGLT2 mostraram reduções da PA em ensaios clínicos, um efeito que se acredita contribuir para os benefícios cardioprotetores destes fármacos. (Scheen, 2016; Verma, 2019)

A utilização dos iSGLT2 manifestou benefícios cardiovasculares os quais resultam, em grande parte, nos efeitos substanciais e precoces na morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. Ensaios recentes mostraram uma redução do risco relativo dos *endpoints* cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca atual ou prévia. Os mecanismos sugeridos incluem natriurese e diurese osmótica, reduções na inflamação, no stress oxidativo e na rigidez arterial; reduções na PA e no peso corporal; e possíveis efeitos renoprotetores. Estes efeitos cardioprotetores podem incluir redução da carga ventricular esquerda, atenuação da fibrose e inflamação cardíaca, entre outros. Durante o estudo EMPA-REG OUTCOME, explicado posteriormente, os pacientes com DM2 e alto risco de doença cardiovascular que receberam empagliflozina tiveram um risco significativamente reduzidos de *endpoints primários* (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou AVC não fatal) quando comparado com o placebo. O benefício cardiovascular foi impulsionado pelos efeitos substanciais e precoces da empagliflozina sobre a morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, reduzidos em 38% a 35%, respetivamente. Além disso, foi sugerida uma redução na mortalidade por diversas causas de 32%. Os resultados foram apoiados por um outro estudo CANVAS (do inglês, *Canagliflozina Cardiovascular Assessment Study, Program*), o qual será explicado também à frente. Neste estudo, a utilização da canagliflozina reduziu em 33% a taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca quando comparada com o placebo. Por outro lado, também o estudo DECLARE-TIMI 58 (do inglês, *Dapagliflozin Effect on*

*Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*) sugeriu uma redução em 17% na hospitalização por insuficiência cardíaca. O estudo DAPA-HF (do inglês, *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) demonstrou um benefício clínico significativo na redução do risco relativo nos *endpoints* cardiovasculares, este benefício foi demonstrado em pacientes com ou sem DM2, com insuficiência cardíaca crônica. (Verma, 2019; Kaplinsky, 2020)

O ácido úrico advém da decomposição de purinas de origem endógena ou provenientes da dieta. A pH neutro apresenta-se sob a forma de urato. No entanto, quando em elevadas concentrações e a um pH mais baixo, o ácido úrico precipita e forma cristais, os quais podem desencadear diversas patologias. A hiperurecemia caracteriza-se pelos níveis elevados de ácido úrico no sangue e é considerada um fator de risco na progressão da DRC. O ácido úrico quando no citoplasma é considerado um agente pró-oxidante, o qual gera stress oxidativo que contribui para o desenvolvimento de doenças. Os iSGLT2 reduzem o ácido úrico plasmático por alteração do seu transporte tendo por base o aumento da glicosúria. A canagliflozina e a empagliflozina apresentaram-se eficazes nesta redução, nomeadamente durante o estudo EMPA-REG OUTCOME. A utilização da empagliflozina resultou numa redução maior, e por isso, pode ser utilizada em pacientes com DM2 e hiperurecemia. (Scheen, 2016; Bailey, 2019; Verma, 2019)

Devido ao seu mecanismo de ação único, como já foi referido, os iSGLT2 apresentam benefícios para além do controlo glicémico, incluindo a redução da pressão arterial e peso corporal. Uma meta análise permitiu verificar uma redução de 2,46 mmHg (PA sistólica) e uma redução de 1,46 mmHg (PA diastólica) após o tratamento com iSGLT2. A redução do peso corporal foi de 1,88 kg. Estes fatores estão claramente associados à diminuição do risco cardiovascular e renal. (Pecoits-Filho *et al.*, 2018)

## VI. ISGLT2 E RENOPROTEÇÃO

A DRC é uma complicação frequente da DM2. Esta é caracterizada pela albuminúria persistente, declínio da TFG, aumento da PA e do risco cardiovascular. A utilização dos iSGLT2 tem benefícios para além da redução da glicemia, nomeadamente potenciais efeitos renoprotetores, entre outros acima referidos. Existem evidências clínicas que indicam que estes agentes conseguem reduzir o desenvolvimento/agravamento da albuminúria, através de uma série de mecanismos. O objetivo da utilização destes fármacos é impedir a progressão da doença renal para estadios mais graves. (Davidson, 2019)

A hiperglicemia pode desempenhar um papel significativo no desenvolvimento da doença renal diabética (DRD) e por isso, inicialmente pensava-se que o controlo adequado da glicemia protegia contra a DRD. Estudos recentes indicam que o controlo da glicemia reduz a albuminúria e a proteinúria, no entanto é insuficiente na prevenção da doença. Por outro lado, a hiperglicemia induz a hiperfiltração por ativação do SRAA, esta por sua vez faz com que haja um aumento da pressão intraglomerular. A hiperfiltração manifesta-se numa fase inicial da DRD. Uma das opções é a utilização de inibidores do SRAA. A utilização isolada destes fármacos faz com que haja um aumento do risco de hiperglicemia, logo, utilizam-se em associação com os iSGLT2 para controlo da glicemia. Estudos recentes indicam que tanto a inflamação como o stress oxidativo estão envolvidos no desenvolvimento da DRD, sendo que a empagliflozina, por exemplo, reduz a inflamação. Em animais, a administração de empagliflozina reduziu não só a inflamação como também o stress oxidativo. (Mima, 2018)

Os mecanismos potenciais dos iSGLT2 relacionados com a renoproteção podem ser divididos em duas categorias: ações hemodinâmicas e ações metabólicas. (Mima, 2018)

Os potenciais efeitos renoprotetores dos iSGLT2 foram testados no ensaio CREDENCE (do inglês, *Evaluation Of the Effects Of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants With Diabetic Nephropathy*). Trata-se de um estudo duplamente-cego e randomizado, para o qual foram selecionados pacientes com DM2 e DRC albuminúrica. Após a seleção dos pacientes, foi administrada via oral canagliflozina a 100 mg ou placebo, uma vez por dia, tendo em conta o grupo ao qual o paciente pertencia. Todos os pacientes tinham uma TFGe compreendida entre 30 a 90 ml/min/1,73

m<sup>2</sup> e valores da RAUC compreendidos entre 300 e 5000 mg/g. Todos os pacientes foram sujeitos ao bloqueio do SRAA. No final, o risco de insuficiência renal foi menor no grupo canagliflozina do que no grupo placebo. Já que o número de *endpoints* primários e secundários foi sempre menor no grupo da canagliflozina quando comparado com o placebo (Neuen *et al.*, 2019; Perkovic *et al.*, 2019)

O CREDENCE foi o primeiro estudo focado na doença renal que demonstrou um benefício considerável em pacientes com DM2 e albuminúria além do proporcionado pela utilização dos inibidores ECAS e ARA. A canagliflozina foi então aprovada para o tratamento da DRD e para reduzir o risco de doença renal, incluído o risco da doença crónica terminal e morte renal. (Rhee *et al.*, 2020)

Tabela 5: Número de Endpoints Primários e Secundários em relação ao número de participantes em cada grupo, CREDENCE. Adaptado de (Perkovic *et al.*, 2019)

<b>Eficácia</b>	<b>Canagliflozina</b>	<b>Placebo</b>	<b>IC (95%)</b>
<b><i>Endpoints Primários</i></b>	245/2202	340/2199	0,70 (0,59-0,82)
<b><i>Endpoints Secundários</i></b>	179/2202	253/2199	0,69 (0,57-0,83)



Tabela 6: Endpoints Primários e Endpoints Secundários, CREDENCE. Adaptado de (Neuen *et al.*, 2019)

<b><i>Endpoints primários</i></b>	Duplicação da creatinina plasmática; Doença renal terminal; Morte Renal; Morte Cardiovascular.
<b><i>Endpoints secundários</i></b>	Morte Cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca; Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio ou AVC; Hospitalização por insuficiência cardíaca; Doença Renal Terminal, duplicação da creatinina plasmática ou Morte Renal; Morte por qualquer causa; Morte cardiovascular, enfarte do miocárdio, AVC ou Hospitalização por Insuficiência Cardíaca ou angina instável; Diálise, Transplante Renal ou Morte Renal.

Foram feitos outros estudos como, EMPA-REG OUTCOME, o Programa CANVAS e o DECLARE-TIMI 58. Todos estes foram posteriormente analisados, por diferentes autores, em regime de meta-análises. Concluiu-se que os iSGLT2 reduziram substancialmente o risco de diálise, transplante ou morte por doença renal. (Kanda *et al.*, 2019; Neuen *et al.*, 2019)

Tabela 7: Características de cada estudo. Adaptado de (Neuen *et al.*, 2019)

Ensaio	EMPA-REG OUTCOME	Programa CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDENCE
Fármaco	Empagliflozina	Canagliflozina	Dapagliflozina	Canagliflozina
Dose	10 e 25	100 e 300	10	100
Nº Participantes	7020	10142	17160	4401
Subgrupo TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
>90	4171	2476	8162	0
60-90	3991	5625	7732	1809
45-60	1249	1485	1265	1279
<45	570	554	N/D	1313
Subgrupo RAUC (mg/g)				
<30	4171	7007	11644	0
30-300	2013	2266	4030	0
>300	769	760	1169	4401
Uso inicial de bloqueadores do SRA	5666	8116	13 950	4395

O ensaio EMPA-REG OUTCOME avaliou o efeito da empagliflozina quanto aos resultados cardiovasculares, em pacientes com DM2, alto risco cardiovascular e TFGe de 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ao longo de 192 semanas. A análise secundária avaliou os efeitos adversos renais. Aproximadamente cerca de 80% dos indivíduos fazia concomitantemente inibidores do SRAA como parte do tratamento padrão. Neste estudo, a empagliflozina melhorou os resultados finais definidos pela redução de risco de incidentes ou agravamento da nefropatia, redução da progressão da albuminúria, redução da incidência de terapias de substituição e redução da duplicação da creatinina plasmática quando comparados com o grupo placebo. (Nespoux *et al.*, 2018)

Neste estudo, a empagliflozina levou a uma diminuição precoce da TFGe nas primeiras 4 semanas, o que sugere que a supressão da hiperfiltração pela utilização dos iSGLT2 contribui para o efeito renoprotetor. Uma das causas da hiperfiltração glomerular é a falha do feedback tubuloglomerular. Os iSGLT2 suprimem a reabsorção de glicose e sódio, e

assim é restaurado o feedback tubuloglomerular e prevenida a hiperfiltração associada. Após esta redução, a TFG<sub>e</sub> manteve-se constante. Este estudo mostrou uma melhoria sustentada da albuminúria após tratamento com os iSGLT2 e uma redução da taxa de incidência de lesão renal aguda, sugerindo uma prevenção da função renal. (Kanda *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2021; González-Albarrán *et al.*, 2022)

Para além disso, a empagliflozina foi associada a uma redução em 38% do risco de progressão da albuminúria e uma redução em 44% da duplicação da creatinina, quando comparada com o placebo. (Kelly *et al.*, 2018)

O programa CANVAS integrou dados de dois ensaios clínicos realizados em pacientes com DM2, alto risco cardiovascular e TFG<sub>e</sub> 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e foi iniciado em 2009, antes da aprovação da canagliflozina, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia deste fármaco. Este estudo foi feito ao longo de 188 semanas. Trata-se de um estudo duplamente-cego e randomizado. Mais tarde, desenvolveu-se o programa CANVAS-R com o objetivo de maximizar o poder estatístico quanto aos resultados cardiovasculares, renais e de segurança. (Neal *et al.*, 2017; Nespoux *et al.*, 2018)

Os resultados renais mostraram que a progressão da albuminúria ocorre menos frequentemente no grupo canagliflozina. (aumento de mais de 30% ou de uma normoalbuminúria para microalbuminúria ou de microalbuminúria para macroalbuminúria) quando comparado com o grupo do placebo. Os efeitos foram maiores no estudo CANVAS-R quando comparado com o estudo CANVAS, no entanto as diferenças não foram significativas. A canagliflozina não só reduziu a progressão da albuminúria como também aumentou a regressão da mesma. Isso foi associado à diminuição sustentada em 40% da TFG<sub>e</sub>, menor necessidade de TRS e menor número de mortes por causa renal. Quanto à TFG<sub>e</sub> esta foi precocemente reduzida no grupo canagliflozina, e após três semanas estabilizou. Após suspensão do tratamento com canagliflozina a TFG<sub>e</sub> aumentou novamente, particularmente no grupo da dose mais elevada (300mg). (Neal *et al.*, 2017; Nespoux *et al.*, 2018)

No geral, os dados indicam que a redução inicial da TFG<sub>e</sub> em resposta à inibição dos SGLT2 é reversível e, portanto, parece refletir mudanças funcionais e não estruturais. A longo prazo, a utilização destes fármacos (empagliflozina e canagliflozina) tende a

preservar a TFG<sub>e</sub> e não a diminuí-la, conforme sugerido pelo EMPA-REG OUTCOME e pelo Programa CANVAS. (Nespoux *et al.*, 2018)

O tratamento com inibidores de SGLT2 reduziu o risco de diálise, transplante ou morte por doença renal em 33% quando comparado com o placebo. Este efeito foi consistente em todos os estudos. Para além disso, este tratamento reduziu o risco de doença renal terminal em 35%, reduziu em 42% o risco de perdas da função renal e reduziu o risco de lesão aguda. Ou seja, a renoproteção associada aos iSGLT2 foi consistente nos diferentes estudos e revelou-se independente da albuminúria inicial e do bloqueio do SRAA. No entanto, quando associados os iSGLT2 e os bloqueadores do SRA, os benefícios renais mostraram-se mais evidentes. (Neuen *et al.*, 2019)

As evidências sugerem que os iSGLT2 podem ser utilizados mesmo que a função renal se encontre já muito comprometida e permitem estabelecer uma relação benefício-risco, em que o benefício supera o risco. Percebeu-se que o benefício renal relativo, associado aos iSGLT2, era atenuado, mas não inibido quando a TFG<sub>e</sub> era progressivamente mais baixa. Com estes estudos, pode concluir-se que a canagliflozina pode ser uma opção eficaz no tratamento e prevenção de eventos renais, em pacientes com DM2 e com DRC. (Neuen *et al.*, 2019; Perkovic *et al.*, 2019)

Apesar dos benefícios renais já comprovados, os iSGLT2 não são indicados em doentes com TFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> devido à eficácia glicémica insuficiente, já que esta depende diretamente da TFG. Nesta situação, como referido, o efeito renoprotetor fica comprometido. No entanto, doentes em estágios superiores continuam a beneficiar com este tratamento. Os iSGLT2 oferecem proteção renal a uma ampla gama de pacientes com DM2, incluindo aqueles que apresentem uma TFG<sub>e</sub> preservada e baixa, independente da redução da glicémia. (Gilbert, 2019; Neuen *et al.*, 2019)

O estudo DAPA-CKD (do inglês, *Dapagliflozina and Prevention of Adverse results in Chronic Kidney Disease*) foi desenvolvido, mais tarde, de forma a avaliar os efeitos renais e cardiovasculares da dapagliflozina, em pacientes com DRC associada ou não a DM2. Trata-se de um estudo randomizado duplamente cego para a dapagliflozina a 10mg uma vez por dia e para o placebo, conforme o grupo. Incluiu participantes com UACR de 200mg/g e TFG<sub>e</sub> entre os 25 e os 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A vantagem deste estudo é avaliar

o efeito renoprotetor da dapagliflozina em paciente com DRC de diferentes etiologias. (Wheeler *et al.*, 2020) (Tabela 8)

Tabela 8:Caraterísticas do estudo DAPA-CKD. Adaptado de (Wheeler *et al.*, 2020)

<b>Nº de participantes</b>	4303
<b>RAUC (mg/g)</b>	200 a 5000
<b>TFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	25 a 75

Este estudo teve como finalidade avaliar a eficácia e a segurança da utilização de dapagliflozina em paciente com DRC no estágio 2 a 4 e albuminúria aumentada, com ou sem DM2. Quando comparado o estudo CREDENCE com o DAPA-CKD, o objetivo foi perceber se os benefícios renais se estendiam a pacientes com DRC não diabética. O estudo DAPA-CKD comprovou que os benefícios renais dos inibidores são independentes da redução da glicémia. (Wheeler *et al.*, 2020; Cherney *et al.*, 2021)

Este estudo demonstrou que o inibidor SGLT2, dapagliflozina, reduziu o risco de insuficiência renal e prolongou a sobrevida de pacientes com DRC com ou sem DM2. O estudo mostrou que a dapagliflozina, quando comparada com o placebo, está associada a um menor risco de declínio abrupto da função renal. É importante notar que o sinal de proteção contra o risco de lesão renal foi consistente nos vários subgrupos. Para além dos efeitos renoprotetores, a dapagliflozina estabelece uma relação benefício-risco favorável, tendo em conta que os efeitos adversos associados à doença renal ocorreram com menor frequência. (Heerspink *et al.*, 2022)

A dapagliflozina demonstrou uma clara redução (39%) dos *endpoints* estabelecidos durante o todo estudo, primários e secundários. Os resultados não foram significativamente diferentes em pacientes com ou sem diabetes o que indica que o benefício renal é válido para as diferentes etiologias da DRC. Análises posteriores, permitiram verificar que a dapagliflozina reduziu a albuminúria, retardou o declínio da TFGe e diminuiu o risco de declínio da função renal. Esta diminuiu também os níveis de biomarcadores da doença renal, presentes na urina, o que indica um efeito anti-inflamatório. (Kanda *et al.*, 2019; González-Albarrán *et al.*, 2022)

Os mecanismos renoprotetores dos inibidores não são ainda conhecidos, no entanto, existem várias possibilidades, nomeadamente, o aumento da natriurese, a redução do ácido úrico, a redução da pressão intraglomerular, a redução da hiperfiltração renal, e efeitos pleiotrópicos. (Wheeler *et al.*, 2020)

A glicosúria inicial está associada a uma diurese osmótica e natriurese. A diurese osmótica pode ser até 400ml/dia, dependendo da hiperglicemia, ou seja, com a diminuição da glicemia a diurese osmótica também diminui. Estes processos contribuem para a redução do volume plasmático e da PA. Assim, a natriurese aumentada e a diurese osmótica diminuem a PA, o que leva à redução do tónus simpático e da rigidez arterial. Este benefício parece ser mais notório quando comparado com a terapia diurética tradicional. (Wheeler *et al.*, 2020; Bailey *et al.*, 2022)

Os iSGLT2 podem corrigir a hemodinâmica do feedback tubuloglomerular, o qual já foi anteriormente mencionado, ao impedir a reabsorção de sódio, pois há um aumento da concentração de sódio intracelular. A presença de sódio intracelular cria um gradiente osmótico que por sua vez, gera ATP. O ATP é convertido em adenosina, a qual se liga aos recetores presentes no músculo liso que reveste as arteríolas glomerulares aferentes. Isto, por sua vez, altera o fluxo de cálcio e causa vasoconstrição, provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo a qual gera uma diminuição da pressão intraglomerular. O que explica de forma parcial o efeito renoprotetor dos inibidores. Para além disso, os efeitos da adenosina levam a uma diminuição da secreção de renina, que por sua vez gera igualmente vasoconstrição, desta vez mediada pelo SRAA. (Kanda *et al.*, 2019; Bailey *et al.*, 2022; González-Albarrán *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2022)

Os iSGLT2 inibem a proteína responsável pelo transporte de sódio para o interior, esta inibição parece ser a responsável pelo efeito natriurético e pela excreção do excesso de sódio. (Wheeler *et al.*, 2020)

A hiperglicemia aumenta a filtração da glicose, o que aumenta a reabsorção da mesma, aumentando a utilização de oxigénio. Logo, os iSGLT2 diminuem a reabsorção de glicose, melhoram a disponibilidade de O<sub>2</sub> e reduzem os radicais livres. O aumento do hematócrito está associado ao aumento do transporte de oxigénio e redução da isquemia. Para além disso, a inibição dos SGLT2 altera a produção de fatores indutores da hipoxia. (Bailey *et al.*, 2022)

A hiperuricemia está associada ao aumento da fibrose intersticial, logo para que haja uma diminuição de fibrócitos é necessário que haja uma redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico promovida pela excreção urinária do mesmo ácido. Com a utilização dos iSGLT2 há também uma redução dos mediadores inflamatórios, a qual é induzida pela hiperglicemia. (Kanda *et al.*, 2019; González-Albarrán *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2022)

Mais tarde surgiu o estudo CVD-REAL (do inglês, *Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of SGLT2 Inhibitors*) sendo este o primeiro estudo capaz de avaliar os efeitos renoprotetores quando a utilização dos iSGLT2 e de outros fármacos hipoglicemiantes, permitindo assim a sua comparação. Com isto, pode verificar-se uma taxa mais lenta do declínio da função renal e menor risco de eventos renais com a utilização dos iSGLT2 quando comparada com a utilização de outros fármacos. Estes dados sugerem que os benefícios renais se possam estender à prática clínica. (Heerspink *et al.*, 2020)

Devido aos efeitos renoprotetores demonstrados pelos iSGLT2, durante o estudo DAPA-CKD, a dapagliflozina foi o primeiro fármaco desta classe aprovado pela EMA no tratamento da DRC, independente da hiperglicemia. Algumas das diretrizes para o tratamento da DRC sofreram alterações após esta descoberta. A dapagliflozina pode ainda ser utilizada em associação, dependendo das patologias associadas. (González-Albarrán *et al.*, 2022)

Para além dos efeitos renais benéficos já apontados, na presença ou ausência da DM2, em ensaios clínicos, os iSGLT2 mostraram, no mundo real, que a sua utilização retarda o declínio da TFGe, reduz a progressão da albuminúria e retarda ou reverte a progressão da proteinúria. A utilização destes fármacos está aprovada quando a TFG está e não está comprometida. (Bailey *et al.*, 2022)

Existem, contudo, estudos ainda por concluir. O estudo EMPA-KIDNEY é um estudo randomizado, duplamente cego que utiliza a empagliflozina a 10 mg, uma vez por dia, e o placebo, conforme o grupo. O objetivo passa por complementar os resultados dos ensaios CREDENCE e DAPA-CKD e adicionar novas informações quanto à eficácia e segurança em pacientes com DRC. Os resultados estão previstos ainda para este ano. (Herrington *et al.*, 2022).

## VII. CONCLUSÃO

Os iSGLT2 são comumente utilizados no tratamento da DM2, sendo que estes promovem a glicosúria e conseqüentemente há uma diminuição dos níveis de glicose no sangue. No entanto, foi também demonstrada a sua capacidade de proteção renal. Esta classe de fármacos revelou retardar a progressão do declínio da função renal dependente ou independentemente dos efeitos glicêmicos. (Mima, 2018; Pecoits-Filho *et al.*, 2018; Gilbert, 2019; Buyadaa *et al.*, 2021; Bailey *et al.*, 2022)

Os iSGLT2 apresentam benefícios para além do controlo glicémico, o que por sua vez os torna únicos. Além destes benefícios estes permitem reduzir a progressão da DRC e podem até reverter parcialmente a doença. E por isso, os iSGLT2 são uma das opções mais recentes no combate à progressão da DRC, nomeadamente ao nível do declínio da TFGe. (Mima, 2018; Pecoits-Filho *et al.*, 2018; Gilbert, 2019; Buyadaa *et al.*, 2021; Bailey *et al.*, 2022)

A canagliflozina, reduz o risco de insuficiência renal, em paciente com DRC e DM2, aquando a utilização concomitante com os ARA. Os seus efeitos renoprotetores podem envolver não apenas melhorias nos parâmetros metabólicos como também mudanças favoráveis na hemodinâmica glomerular, logo pode ser benéfica em pacientes com DRC não diabética. No entanto deve, futuramente, avaliar-se a sua eficácia. (Wheeler *et al.*, 2020)

Os resultados renais obtidos no ensaio DAPA-CKD e CREDENCE confirmaram o benefício renoprotetor dos iSGLT2, tendo em conta diferentes valores de TFG e de albuminúria. Após comparação de ambos os ensaios, a dapagliflozina mostrou ser uma opção terapêutica viável e é o primeiro fármaco desta classe aprovado pela EMA no tratamento da DRC, independente da hiperglicemia. (Cherney *et al.*, 2021; González-Albarrán *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2022)

Posto isto, algumas das diretrizes, para o tratamento da DRC sofreram alterações. A dapagliflozina passou então a ser utilizada em associação, respeitando sempre outras patologias associadas. (Cherney *et al.*, 2021; González-Albarrán *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2022)



## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abelson, B. *et al.* (2018). Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol Sex Differ*, 9(1), pp. 1-13.
- Ammirati, A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*, 66(Suppl 1), pp. s03-s09.
- AstraZeneca. (2012). Resumo das características do medicamento Forxiga [Em linha]. Disponível em <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf)> [Consultado em 22/07/2022/].
- Bailey, C. J. (2019). Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*, 21(6), pp. 1291-1298.
- Bailey, C. J., Day, C. e Bellary, S. (2022). Renal Protection with SGLT2 Inhibitors: Effects in Acute and Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep*, 22(1), pp. 39-52.
- Boehringer. (2014). Resumo das características do medicamento Jardiance [Em linha]. Disponível em <[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf)> [Consultado em 22/07/2022/].
- Buyadaa, O. *et al.* (2021). Rate of decline in kidney function and known age-of-onset or duration of type 2 diabetes. *Sci Rep*, 11(1), pp. 1-8.
- Calado, J. e Silva Nunes, J. (2015). Empagliflozina: Uma Nova Arma Farmacológica na Terapêutica da Diabetes Tipo 2. *Rev Port Diabetes*, 10(3), pp. 118-126.
- Cherney, D. Z. I. e Verma, S. (2021). DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC Basic Transl Sci*, 6(1), pp. 74-77.
- Davidson, J. A. (2019). SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med*, 131(4), pp. 251-260.
- Deng, D. e Yan, N. (2016). GLUT, SGLT, and SWEET: Structural and mechanistic investigations of the glucose transporters. *Protein Sci*, 25(3), pp. 546-558.

Devineni, D. e Polidori, D. (2015). Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Drug Interaction Profile of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*, 54(10), pp. 1027-1041.

Dhillon, S. (2019). Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 79(10), pp. 1135-1146.

Dietrich, E., Powell, J. e Taylor, J. R. (2013). Canagliflozin: a novel treatment option for type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 7, pp. 1399-1408.

Eaton, D. e Pooler, J. (2015). *Fisiologia Renal de Vander*. Artmed Editora.

Feng, M. *et al.* (2019). Efficacy and safety of dapagliflozin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*, 98(30), pp. e16575.

Ferrannini, E. e Solini, A. (2012). SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol*, 8(8), pp. 495-502.

Filippas-Ntekouan, S., Filippatos, T. D. e Elisaf, M. S. (2018). SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med*, 130(1), pp. 72-82.

Fioretto, P., Giaccari, A. e Sesti, G. (2015). Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 14(1), pp. 142.

Gilbert, R. E. (2019). Diabetic kidney disease 2.0: the treatment paradigm shifts. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(11), pp. 820-821.

González-Albarrán, O. *et al.* (2022). Review of SGLT2i for the Treatment of Renal Complications: Experience in Patients with and Without T2D. *Diabetes Ther*, 13(Suppl 1), pp. 35-49.

Gonzalez, D. E., Foresto, R. D. e Ribeiro, A. B. (2020). SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. *Rev Assoc Med Bras* 66(Suppl 1), pp. s17-s24.

Haas, B. *et al.* (2014). Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin. *Nutr Diabetes*, 4(11), pp. e143.

Heerspink, H. J. L. *et al.* (2022). A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int*, 101(1), pp. 174-184.

Heerspink, H. J. L. *et al.* (2020). Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(1), pp. 27-35.

Herrington, W., Wanner, C. e Green, J. B. (2022). Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. *Nephrol Dial Transplant*, 37, pp. 1317-1329.

Janssen-Cilag. (2014). Resumo das características do medicamento Invokana [Em linha]. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vokanamet-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vokanamet-epar-product-information_pt.pdf) > [Consultado em 22/07/2022/].

Kalra, S. *et al.* (2020). Basic and Clinical Pharmaco-Therapeutics of SGLT2 Inhibitors: A Contemporary Update. *Diabetes Ther*, 11(4), pp. 813-833.

Kanda, E. e Nangaku, M. (2019). Are SGLT2 inhibitors a targeted treatment for diabetic kidney disease? *Kidney Int*, 96(1), pp. 8-10.

Kaplinksky, E. (2020). DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*, 9, pp.

Kelly, M. S. *et al.* (2018). Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Postgrad Med*, 131(1), pp. 31-42.

McGill, J. B. e Subramanian, S. (2019). Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Cardiol*, 124 (Suppl 1), pp. S45-s52.

Milder, T. Y. *et al.* (2019). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes-cardiovascular and renal benefits in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Pharmacol*, 75(11), pp. 1481-1490.

- Mima, A. (2018). Renal protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its underlying mechanisms in diabetic kidney disease. *J Diabetes Complications*, 32(7), pp. 720-725.
- Nauck, M. A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther*, 8, pp. 1335-1380.
- Navale, A. M. e Paranjape, A. N. (2016). Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev*, 8(1), pp. 5-9.
- Neal, B., Perkovic, V. e Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 377(21), pp. 644-657.
- Nespoux, J. e Vallon, V. (2018). SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*, 132(12), pp. 1329-1339.
- Neuen, B. L. et al. (2019). SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7(11), pp. 845-854.
- Pecoits-Filho, R. e Perkovic, V. (2018). Are SGLT2 Inhibitors Ready for Prime Time for CKD? *Clin J Am Soc Nephrol*, 13(2), pp. 318-320.
- Peene, B. e Benhalima, K. (2014). Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 5(5), pp. 124-136.
- Perkovic, V. et al. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*, 380(24), pp. 2295-2306.
- Poudel, R. R. (2013). Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian J Endocrinol Metab*, 17(4), pp. 588-593.
- Rennke, H. e Denker, B. (2019). *Fisiopatología Renal. Fundamentos*. Wolters Kluwer.
- Rhee, J. J. et al. (2020). Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from

DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*, 22 (Suppl 1), pp. 46-54.

Rieg, T. e Vallon, V. (2018). Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*, 61(10), pp. 2079-2086.

Scheen, A. J. (2016). SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Curr Diab Rep*, 16(10), pp. 1-11.

Standring, S. (2016). *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Limited.

Tortora, G. J. e Derrickson, B. (2018). *Principios de Anatomia e Fisiologia*. Editorial Médica Panamericana.

Verma, S. (2019). Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*, 124 (Suppl 1), pp. S36-s44.

Wheeler, D. C. *et al.* (2020). The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant*, 35(10), pp. 1700-1711.

Yu, B. *et al.* (2021). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Medicine*, 100(8), pp. e24655.