

# Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 em Receptores de Transplante Renal – um Estudo Retrospectivo de Centro Único

Joana Freitas<sup>1\*</sup> , José Teixeira Francisco<sup>2</sup> , Miguel Trigo Coimbra<sup>3</sup> , Renata Carvalho<sup>4</sup> , Sara Vilela<sup>5</sup> , José Luís Silvano<sup>1</sup> , Catarina Ribeiro<sup>1</sup> , Jorge Malheiro<sup>1</sup> , Sofia Pedroso<sup>1</sup> , Manuela Almeida<sup>1</sup> , Isabel Fonseca<sup>1</sup> , La Saete Martins<sup>1</sup> 

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António  – Porto – Portugal.

2. Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro  – Vila Real – Portugal.

3. Hospital Espírito Santo  – Évora – Portugal.

4. Hospital Braga  – Braga – Portugal.

5. Hospital Garcia de Orta  – Lisboa – Portugal.

\*Autora correspondente: joanacfreitas@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima S F Boin 

Recebido: Nov. 15, 2023 | Aceito: Dez. 04, 2023

## RESUMO

**Introdução:** Considerando o aumento da incidência de diabetes pós-transplante e o elevado impacto cardiovascular entre os receptores de transplantes, este facto faz com que o uso de inibidores de SGLT2 nesse grupo seja atrativo devido aos seus benefícios cardiovasculares e renoprotetores. No entanto, há escassez de evidência nos receptores de transplante renal com diabetes devido a preocupações com possíveis danos ao enxerto renal e efeitos adversos. **Métodos:** Este estudo retrospectivo foi elaborado para avaliar a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 em receptores de transplante renal (KTRs). O foco principal foi avaliar o seu impacto em parâmetros como níveis de hemoglobina A1c, índice de massa corporal (IMC), perfil lipídico, níveis de hemoglobina, função do enxerto renal (taxa de filtração glomerular estimada) e relação proteína/creatinina urinária. **Resultados:** Um total de 75 pacientes receptores de transplante renal foram incluídos em nossa investigação. O estudo abrangeu um período de observação mediano de 18 (2,0–71,0) meses. A taxa média de filtração glomerular estimada no início foi de 61,9 (26–120) mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e permaneceu estável durante o acompanhamento. A mediana da HbA1c diminuiu de 7,5 para 7,0% (IC 95%; p<0,002). A melhora significativa no IMC (IC 95%; p<0,001) e no perfil lipídico (IC 95%; p<0,05) também foram observados. A taxa média de hemoglobina no início foi de 13,5g/dL e melhorou modestamente no final do acompanhamento para 13,7g/dL (p=0,12). Em relação à relação proteína/creatinina urinária, os níveis aumentaram ligeiramente, mas não significativamente [+0,05 g/g (p=0,9)]. Numa análise de subgrupo post-hoc, a taxa de infecções do trato urinário foi baixa (10%). Nenhum outro efeito colateral foi observado durante o curso do tratamento. **Conclusões:** Este estudo demonstra que a administração de inibidores de SGLT2 é viável e bem tolerada, sem efeitos colaterais notáveis em receptores de transplante renal. No entanto, a questão de saber se a inibição do SGLT2 pode efetivamente reduzir a mortalidade cardiovascular e melhorar a sobrevida do enxerto nesses pacientes permanece a ser explorada em estudos subsequentes.

Descritores: Proteínas de Transporte de Sódio-Glucose; Transplante de Rim; Diabetes Mellitus.

## *Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Kidney Transplant Recipients – A Retrospective Single Center Study*

## ABSTRACT

**Introduction:** Considering the rising occurrence of posttransplant diabetes and the elevated cardiovascular burden among transplant recipients, the utilization of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) in this group is appealing because of their cardiovascular and renoprotective benefits. Nevertheless, there is a scarcity of evidence for diabetic kidney transplant recipients (DKTRs) owing to concerns about potential renal graft damage and adverse effects. **Methods:** This retrospective study was devised to assess the effectiveness and safety of SGLT2i in kidney transplant recipients (KTRs). The main focus was on evaluating their impact on parameters such as haemoglobin A1c levels, body mass index (BMI), lipid panel, haemoglobin levels, renal allograft function (estimated glomerular filtration rate) and urinary protein-to-creatinine ratio. **Results:** A total of 75 renal transplant patients were included in this investigation. The study spanned a median observation

period of 18 (2.0–71.0) months. Median estimated glomerular filtration rate at baseline was 61,9 (26–120) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and remained stable throughout the follow-up. Median HbA<sub>1c</sub> decreased from 7.5 to 7.0% (95% CI; p<0,002). A significant improvement in BMI (95% CI; p<0,001) and lipid panel (95% CI; p<0,05) were also observed. Median haemoglobin rate at baseline was 13,5g/dL and modestly improved at end of follow-up to 13,7g/dL (p=0,12). Regarding urinary protein:creatinine ratio, levels slightly but not significantly rose [+0.05 g/g (p=0,9)]. In a post-hoc subgroup analysis, the rate of urinary tract infections was low (10%). No other side effects were observed during the treatment course. **Conclusions:** This study demonstrates that the administration of SGLT2i is viable and well-tolerated, with no notable side effects observed in KTRs. However, the question of whether SGLT2i can effectively lower cardiovascular mortality and enhance allograft survival in these patients remains to be explored in subsequent studies.

Descriptors: Sodium-Glucose Transport Proteins; Kidney Transplantation; Diabetes Mellitus.

## INTRODUÇÃO

Atualmente, tem-se observado um número crescente de pacientes diabéticos submetidos a transplantes, acompanhado de uma incidência crescente de diabetes mellitus pós-transplante (DMPT). Essa tendência é atribuída ao aumento da prevalência da obesidade e à aceitação de indivíduos mais velhos como possíveis candidatos ao transplante<sup>1</sup>.

Após o transplante de órgãos sólidos, os pacientes podem apresentar níveis elevados de glicose no sangue, e acima de 40% podem desenvolver DMPT. Isso é significativo, considerando que a mortalidade durante um período de acompanhamento de oito anos após o transplante renal foi relatada como sendo de 16% entre os pacientes não diabéticos, mas que foi elevada para 22% entre os pacientes diabéticos<sup>2,3</sup>.

Os receptores de transplante renal enfrentam um risco maior e um desenvolvimento acelerado de complicações micro e macrovasculares diabéticas, influenciadas por fatores como imunossupressão, suscetibilidade a infecções, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e ganho de peso após o transplante<sup>1-3</sup>. Além disso, o controle glicêmico inadequado é um fator de risco reconhecido para infecção e função retardada do enxerto, exercendo potencialmente um impacto negativo na sobrevivência do aloenxerto. Portanto, garantir o controle glicêmico adequado é de suma importância no tratamento de receptores de transplante renal<sup>4-6</sup>.

As diretrizes de gerenciamento do DMPT são baseadas nos princípios estabelecidos para o diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). A insulina frequentemente se torna um componente necessário ao tratamento do DMPT. Além disso, no âmbito dos medicamentos antidiabéticos orais, os inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (IDPP4) e os inibidores do SGLT2 foram adotados na prática clínica<sup>2</sup>.

Os inibidores do SGLT2 representam uma classe relativamente recente de agentes anti-hiperglicêmicos que atuam diminuindo a reabsorção de glicose no túbulo proximal do rim e, conseqüentemente, aumentando a excreção de glicose na urina. Além de seu papel na redução dos níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) em uma média de 0,4 a 0,7%, os inibidores do SGLT2 demonstraram benefícios adicionais em estudos clínicos de larga escala. Esses benefícios incluem perda de peso modesta, diminuição da pressão arterial sistólica e efeitos positivos sobre os resultados, como redução da mortalidade cardiovascular e progressão da doença renal crônica (DRC). Além disso, eles demonstraram eficácia na redução da proteinúria, das hospitalizações por insuficiência cardíaca, da progressão da nefropatia e da mortalidade por todas as causas na população em geral<sup>1,3,5,6</sup>.

A prevalência significativa de diabetes e doença cardiovascular em receptores de transplante renal ressalta a utilidade potencial da terapia com inibidores de SGLT2 nessa população específica. No entanto, vale ressaltar que todos os principais estudos de resultados renais realizados até o momento excluíram os pacientes submetidos ao transplante renal<sup>5,7</sup>.

Atualmente, há uma escassez de grandes ensaios clínicos que forneçam orientações claras para o tratamento do DM2 e do DMPT em receptores de transplante de órgãos sólidos. As diretrizes de ambas as Associações Canadense e Americana de Diabetes sugerem a seleção de agentes anti-hiperglicêmicos com base em fatores como o perfil adverso do medicamento (por exemplo, potencial para ganho de peso) e suas interações com outros medicamentos<sup>2</sup>.

Portanto, os resultados, a eficácia e a segurança do tratamento com inibidores de SGLT2 especificamente em receptores de transplante renal diabéticos (DKTRs, em inglês) serão avaliados em centros hospitalares.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo envolvendo todos os adultos receptores de transplante renal que iniciaram o tratamento com inibidores de SGLT2. Os pacientes elegíveis foram aqueles com TFGe superior a 25 mL/min e sem lesão renal aguda (LRA) nos 30 dias que antecederam o início do medicamento. Foram definidos dois critérios de exclusão: indivíduos com diabetes tipo 1 (n=2) e indivíduos submetidos a um transplante duplo de rim e pâncreas (n=5).

Os resultados primários desse estudo abrangeram avaliações dos níveis de hemoglobina A1c, IMC, parâmetros do painel lipídico (incluindo colesterol de lipoproteína de baixa densidade, colesterol total e triglicérides), níveis de hemoglobina, função

do enxerto renal (taxa de filtração glomerular estimada) e relação proteína-creatinina urinária, tanto na linha de base quanto no final do período de acompanhamento.

Os resultados secundários envolveram o exame de eventos adversos, como infecções do trato urinário (ITUs) tratadas, infecções fúngicas genitais, lesão renal aguda, cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E), amputações e episódios de rejeição do enxerto.

Os pacientes foram submetidos a acompanhamentos regulares durante as consultas de transplante renal, e a introdução de inibidores de SGLT2 foi realizada pelos membros da equipe após explicações completas sobre os possíveis efeitos colaterais.

### Análise estatística

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados e submetidos à análise por meio de estatísticas descritivas com o software SPSS Statistics. Os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão, e as comparações foram realizadas por meio do teste de análise de variância (ANOVA). Um nível de significância abaixo de 0,05 ( $P < 0,05$ ) foi considerado estatisticamente relevante. O teste de soma de classificação de Wilcoxon foi empregado para comparar dados quantitativos entre grupos.

Os dados de resultados foram meticulosamente coletados tanto na linha de base quanto na conclusão do período de acompanhamento. As possíveis complicações associadas ao uso de inibidores de SGLT2 foram monitoradas de perto durante toda a duração do estudo.

## RESULTADOS

Um total de 75 pacientes receptores de transplante renal foi incluído no estudo. A idade média dos participantes foi de  $60,8 \pm 10,6$  anos, sendo que 68% eram homens. Entre eles, 70% apresentavam diabetes pós-transplante. A maioria dos pacientes havia sido tratada anteriormente com terapias antidiabéticas, principalmente insulina (48,1%), seguida de inibidores de DPP4 (36,1%) e metformina (33,1%).

Common comorbid conditions included hypertension (89.4%), dyslipidemia (87.5%), and obesity (body mass index  $> 30$ ) in 15% of the participants. The median duration since transplantation was 11.2 years, with 83% having received a deceased kidney donation and 17% a living donor kidney. Maintenance immunosuppression predominantly involved calcineurin inhibitors (89%) and mycophenolate mofetil (78%), while corticosteroids were administered to 77% of the patients. The study spanned a median observation period of 18 (2.0–71.0) months. Median time between transplantation and start of SGLT2i was 9.1 (0–28) years. Median HbA<sub>1c</sub> was 7.4% (6.1–12.6%) at baseline. Patients characteristics are shown in Table 1.

As comorbidades mais comuns incluíam hipertensão (89,4%), dislipidemia (87,5%) e obesidade (índice de massa corporal  $> 30$ ) em 15% dos participantes. A duração média desde o transplante foi de 11,2 anos, sendo que 83% receberam um rim de doador falecido e 17% um rim de doador vivo. A imunossupressão de manutenção envolveu predominantemente inibidores de calcineurina (89%) e micofenolato de mofetil (78%), enquanto os corticosteroides foram administrados em 77% dos pacientes. O estudo abrangeu um período médio de observação de 18 (2,0-71,0) meses. O tempo médio entre o transplante e o início dos inibidores de SGLT2 foi de 9,1 (0-28) anos. A mediana de HbA1c basal foi de 7,4% (6,1-12,6%). As características dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos pacientes do estudo.

Total, n	75
Idade, anos	61 (24-81)
Gênero masculino/feminino, %	32/68
Doação de rim vivo, %	
Imunossupressão de manutenção, %	17
Inibidores de calcineurina	89,0
Micofenolato de mofetil	78,0
Corticosteroides	77,0
Mediana HbA <sub>1c</sub> , %	11,2
Tempo desde o transplante, anos	7,4
Diabetes mellitus pós-transplante, %	70
Doença crônica subjacente, %	
Nefropatia diabética/hipertensiva	20
Nefropatia por IgA	12
Doença renal policística	13,3
Glomerulonefrite crônica	40
Outras doenças	50,7
Terapias antidiabéticas anteriores, %	
Insulina	48,1
Inibidores de IDPP4	36,1
Metformina	33,1
Condições comórbidas, %	
Hipertensão	89,4
Dislipidemia	87,5
Obesidade	15,0

Fonte: Elaborado pelos autores.

Foram observadas reduções significativas na HbA1c e no Índice de Massa Corporal (IMC), bem como uma melhora no painel lipídico.

A mudança média na HgbA1c foi de 0,5% [DP 0,89, p=0,002] e a melhora média no IMC foi de 0,7 kg/m<sup>2</sup> [DP 4,25, p=0,001]. Houve também uma redução estatisticamente significativa (valor de P de 0,05) nos parâmetros do painel de lipídios, como colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) [DP 33,5, p=0,015], colesterol total [DP 38,0, p=0,001] e triglicérides [DP 110,7, p=0,04]. A hemoglobina média basal foi de 13,5 g/dL e melhorou modestamente no final do acompanhamento para 13,7 g/dL (p=0,12).

O valor médio basal estimado de creatinina no início do estudo foi de 1,29 mg/dL e aumentou ligeiramente durante o acompanhamento para 1,33 mg/dL [DP 0,43, p>0,05]. Os níveis da relação proteína/creatinina na urina (uPCR) aumentaram ligeiramente, mas não de forma significativa [+0,06 g/g (DP 0,93, p=0,021)] (Tabela 2 e 3).

A taxa de infecções do trato urinário (ITUs) foi baixa. A incidência de ITUs foi semelhante aos relatos históricos nessa população de pacientes de alto risco (10%). Dois dos oito pacientes com ITUs tinham um histórico de ITU antes do início dos inibidores de SGLT2. As infecções não foram associadas à disfunção do enxerto ou à sepse.

Não foram observados nenhum caso de cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E), rejeição aguda, amputações ou infecções genitais. Não foram registradas alterações médias clinicamente relevantes nos níveis basais de potássio ou sódio séricos [-0,05 mmol/L; intervalo de confiança de 95%].

**Tabela 2.** Estatísticas descritivas dos pacientes do estudo.

	TFG_DRC-EPI	TFG	sCr_inicial (mg/dL)	sCr_final (mg/dL)	sUr_inicial (mg/dL)	sUr_final (mg/dL)	
Média	61,938	58,0386	1,3301	1,4187	64,83	68,51	
Desvio-padrão	22,6836	22,59683	0,4178	0,4386	27,935	27,597	
Percentis	25	42,040	43,6388	1,1000	1,1000	48,00	48,00
	50	60,610	52,6391	1,2900	1,3300	58,00	61,00
	75	76,370	74,0358	1,5000	1,6700	73,00	83,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Tabela 3.** Estatísticas descritivas dos pacientes do estudo.

	N	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	Percentis		
						25°	50° (Media)	75°
HbA1c_inicial	75	7,553	1,3206	5,5	12,6	6,600	7,200	8,100
Col_T_inicial	75	174,61	37,880	106	286	150,00	172,00	192,00
TG_inicial	75	171,97	104,447	23	615	107,00	144,00	203,00
HDL_inicial	75	50,25	14,109	23	88	39,00	48,00	59,00
LDL_inicial	75	92,413	35,4737	32,0	238,0	74,000	89,000	108,000
Peso_inicial	75	74,880	13,5945	47,0	110,0	65,000	72,600	86,000
IMC_inicial	75	26,933	5,2681	2,0	41,8	24,440	26,610	30,070
HbA1c_final	75	7,081	0,8989	5,3	9,7	6,400	7,000	7,600
Col_T_final	75	161,95	38,015	89	266	128,00	163,00	188,00
TG_final	75	161,21	110,756	59	824	106,00	134,00	172,00
HDL_final	73	48,48	13,476	26	98	40,00	46,00	54,00
LDL_final	72	81,58	33,522	21	185	57,50	81,00	100,00
Peso_final	75	73,181	13,9127	47,0	118,0	64,000	75,000	82,000
IMC_final	75	26,543	4,5461	18,7	39,0	23,620	26,030	29,030

Fonte: Elaborado pelos autores.

## DISCUSSÃO

Os inibidores do SGLT2 têm demonstrado consistentemente benefícios notáveis em termos de resultados renais, cardiovasculares e de mortalidade em várias populações, incluindo indivíduos com doença renal crônica, conforme evidenciado por estudos significativos, como o EMPA-KIDNEY Outcome study<sup>8</sup>, o DAPA-CKD study<sup>9</sup>, o CANVAS<sup>10</sup> e o DECLARE-TIMI58 study<sup>11</sup>. O estudo CREDENCE<sup>12</sup>, projetado especificamente para avaliar a proteção renal, também destacou a eficácia da canagliflozina.

Além disso, os inibidores do SGLT2 demonstram potencial para melhorar a rigidez arterial, a resistência vascular e a função cardíaca, conforme indicado pelas pesquisas existentes<sup>5</sup>. A combinação dos inibidores de SGLT2 com um inibidor da ECA ou

BRA demonstrou ter um efeito aditivo, conforme demonstrado no estudo CREDENCE. Esse efeito é atribuído aos impactos hemodinâmicos nas arteríolas aferentes e eferentes<sup>12</sup>.

Em outro estudo, conduzido por Yamout et al., uma comparação entre pacientes que receberam inibidores de SGLT2 e aqueles que receberam placebo revelou reduções significativas em HbA1c, peso corporal e pressão arterial sistólica no grupo que recebeu inibidores de SGLT2, em oposição ao grupo placebo<sup>3</sup>.

Em termos de eficácia glicêmica, o uso de inibidores de SGLT2, seja empregado isoladamente, seja com outras terapias para redução da glicose, melhora o controle glicêmico ao facilitar a glicosúria. Inibidores de SGLT2 resultam em uma redução dos níveis de HbA1c em indivíduos com DM2 e função renal preservada, normalmente em cerca de 0,8%, e não apresentam um risco elevado de hipoglicemia em comparação com o placebo. Semelhante às populações de DM2 não transplantadas, a redução mais substancial nos níveis médios de HbA1c (aproximadamente -1,93%) foi observada em estudos nos quais os níveis basais de HbA1c eram mais altos (por exemplo, nível médio de HbA1c basal de 9,34%). Em geral, o impacto dos inibidores de SGLT2 na redução dos níveis de HbA1c foi considerado comparável entre os pacientes de transplante renal com diabetes mellitus (DM) e a população de DM2 sem transplante<sup>13</sup>.

Nessa coorte, foi observada uma redução estatisticamente significativa na mediana de HbA1c de 0,5%. Isso se alinha com os dados existentes, que também sugerem uma redução na HbA1c que varia de 0,2% a 0,6%. Os resultados consistentes entre os estudos reforçam a possível eficácia da intervenção na melhoria do controle glicêmico entre a população estudada<sup>13</sup>. Recentemente, houve um estudo que investigou especificamente a empagliflozina após o transplante renal. Nesse estudo, o uso da empagliflozina resultou em uma redução significativa da HbA1c quando comparado ao grupo placebo. Vale ressaltar que a extensão da redução da glicose foi considerada dependente de fatores como TFG e níveis basais de HbA1c. Isso sugere que a eficácia da empagliflozina na melhoria do controle glicêmico é influenciada pela função renal do paciente e pelo nível inicial de HbA1c<sup>14</sup>.

Nesse estudo, foi observada uma redução notável no peso corporal em comparação com o grupo placebo. A redução de peso associada aos inibidores de SGLT2 é normalmente evidente em um curto período, logo após três dias do início da medicação. Esse efeito rápido é provavelmente atribuído aos efeitos natriuréticos e diuréticos dos inibidores de SGLT2. Em longo prazo, foi relatado que a perda sustentada de calorias por meio da glicosúria induzida pelos inibidores de SGLT2 resulta em perda de peso que varia de 2,0 a 3,5 kg em vários estudos. Entretanto, é importante observar que o grau de perda de peso pode variar consideravelmente com base nas características individuais do paciente<sup>15</sup>.

De fato, o impacto dos inibidores de SGLT2 na redução de peso é influenciado por vários fatores, incluindo o peso basal, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e o uso concomitante de outros medicamentos pelos pacientes. As características individuais e as condições de saúde desempenham um papel na determinação da extensão da perda de peso experimentada pelos pacientes que recebem inibidores de SGLT2<sup>13</sup>.

Nessa coorte de pacientes, foi observada uma redução notável e estatisticamente significativa no IMC de 0,7 kg/m<sup>2</sup> ao final do período de acompanhamento. Isso sugere que o uso de inibidores de SGLT2 contribuiu para um impacto positivo no peso corporal em receptores de transplante renal<sup>13</sup>.

Além disso, sabe-se que a dislipidemia é predominante em pacientes transplantados renais, geralmente atribuída aos efeitos adversos dos agentes imunossupressores. O controle da dislipidemia nessa população é crucial, e as alterações observadas no IMC podem ter implicações adicionais para os fatores de risco cardiovascular além do controle glicêmico<sup>15,16</sup>.

De fato, inibidores de SGLT2 têm sido associados a efeitos favoráveis nos perfis lipídicos. Eles podem aumentar os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e diminuir os níveis plasmáticos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicérides. Essas alterações nos parâmetros lipídicos sugerem possíveis benefícios cardiovasculares em longo prazo. As melhorias nos perfis lipídicos associadas aos inibidores de SGLT2 contribuem para o seu papel na abordagem dos fatores de risco cardiovascular, além de seus efeitos primários de redução da glicose<sup>15,16</sup>.

É importante observar que os resultados sobre os efeitos dos inibidores de SGLT2 nos perfis lipídicos podem variar entre os estudos. Conforme relatado por Attallah e Yassine, seu estudo indicou um aumento médio no LDL-C de 5,3 mg/dl e no colesterol total de 4,8 mg/dl em um período de 12 meses. É importante ressaltar que, nesse estudo, não foram observadas alterações significativas nos níveis de HDL-C e triglicérides<sup>16</sup>. O estudo conduzido por Halden et al. relatou um resultado diferente, observando níveis significativamente mais altos de LDL-C, HDL-C e colesterol total ao final do período de seis meses<sup>17</sup>.

Nessa coorte, observamos uma redução significativa no painel de lipídios, como LDL-colesterol (média de 10,9 mg/dL), colesterol total (média de 12,7 mg/dL) e triglicérides (média de 10,7 mg/dL) durante o período do estudo<sup>17</sup>.

A anemia é uma condição prevalente em pacientes transplantados renais, estimando-se que afete de 30% a 40% dos indivíduos, e é reconhecida como um fator de risco comum para perda do enxerto e mortalidade, principalmente nos três anos iniciais pós-transplante. Estudos recentes sugerem que os inibidores de SGLT2 podem desempenhar um papel na atenuação da anemia em receptores de transplante renal e, potencialmente, melhorar os resultados dos aloenxertos<sup>18,19</sup>.

Esses estudos indicam que os inibidores de SGLT2 podem contribuir para o aumento dos níveis de hemoglobina em aproximadamente 0,6-0,7 g/dL, oferecendo alívio da anemia para uma proporção significativa de pacientes. Além disso, em pacientes com insuficiência cardíaca, os inibidores de SGLT2 demonstraram um aumento de duas a três vezes na probabilidade de correção da anemia quando comparados ao placebo. Esses achados destacam os possíveis benefícios dos inibidores de SGLT2 no tratamento da anemia, não apenas na população em geral, mas também em grupos específicos de pacientes, como os receptores de transplante renal<sup>18,19</sup>.

Acredita-se que o mecanismo por trás do aumento observado nos níveis de hemoglobina com inibidores de SGLT2 em receptores de transplante renal seja multifacetado. Uma explicação proposta é a estimulação da eritropoietina, um hormônio que desempenha um papel fundamental na produção de glóbulos vermelhos. Inibidores de SGLT2 podem contribuir para a expansão da massa de glóbulos vermelhos, levando a uma melhora nos níveis de hemoglobina<sup>19,20</sup>.

Além disso, sugere-se que os inibidores de SGLT2 possam desempenhar um papel na neutralização do estado de deficiência de ferro funcional comumente observado em pacientes com anemia de doenças crônicas, particularmente aquelas associadas a um estado inflamatório. Ao abordar esses fatores subjacentes, inibidores de SGLT2 poderiam contribuir para a correção da anemia em receptores de transplante renal<sup>19,20</sup>. Fructuoso et al. observaram aumentos significativos nos níveis de hemoglobina [+0,44 g/dl (95% CI 0,28-0,58)]<sup>20</sup>. Nesse estudo, a taxa mediana de hemoglobina melhorou modestamente no final do acompanhamento para 0,2 g/dL (p=0,12)<sup>20</sup>.

Nessa coorte, não houve um aumento significativo nos valores de creatinina (+0,4 mg/dL) com relação à função do enxerto renal. Essa observação está alinhada com os achados do Derive-Study, em que a função renal inicialmente piorou um pouco, mas acabou se estabilizando<sup>13</sup>. Esse padrão é consistente com o que é comumente observado em pacientes sem transplante que estão recebendo inibidores de SGLT2. A piora transitória da função renal é provavelmente atribuída às alterações hemodinâmicas induzidas pelos inibidores de SGLT2<sup>21</sup>.

É essencial reconhecer que o impacto na função renal é frequentemente uma interação complexa de fatores, e a compreensão dos efeitos hemodinâmicos dos inibidores de SGLT2 é crucial para interpretar as alterações nos valores de creatinina em receptores de transplante renal<sup>13</sup>.

A maior redução numérica na TFGe relatada em um estudo foi documentada por AlKindi et al., indicando uma diminuição de -5,87 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em 12 meses. Essa redução na eGFR sugere um possível impacto na hiperfiltração glomerular e, portanto, implica um efeito nefroprotetor associado aos inibidores de SGLT2 em receptores de transplante renal. Essa observação é consistente com os achados de estudos conduzidos por Schwaiger et al. e Halden et al., que também sugerem uma diminuição da hiperfiltração glomerular em pacientes transplantados renais, indicando um possível benefício em termos de proteção renal<sup>13</sup>.

Além dos efeitos positivos sobre a TFGe, inibidores de SGLT2 demonstraram uma redução na relação proteína-creatinina urinária (uPCR). Em um estudo retrospectivo conduzido por Attallah e Yassine, no qual oito pacientes transplantados renais foram tratados com empagliflozina (25 mg/dia), foi observada uma redução média na uPCR de 0,6 g/dia em um período de 12 meses. Essa redução na uPCR sugere um possível efeito protetor renal dos inibidores de SGLT2 ao diminuir a proteinúria, que geralmente é um indicador de dano ou disfunção renal<sup>16</sup>. No EMPA-REG, a proteína na urina diminuiu em 0,6 g por dia<sup>8</sup>.

Neste estudo, os pacientes demonstraram um leve aumento na uPCR (+0,06g/g, p=0,9). Esses resultados se devem a vários fatores. O fato de seu uso ser relatado apenas em pacientes diabéticos e como antidiabético limita a interpretação do potencial desses medicamentos como modificadores do prognóstico da DRC em receptores de transplante. Além disso, este estudo tem uma limitação em relação ao grande intervalo de tempo de acompanhamento (2 a 71 meses), pois pode levar a resultados heterogêneos, dificultando a avaliação precisa e a quantificação das tendências de progressão da doença, introduzindo variabilidade na gravidade e na duração da DRC e da uPCR no momento da avaliação.

Também apresentamos uma mediana muito alta (11 anos) de tempo pós-transplante renal, o que pode predispor a uma maior probabilidade de disfunção crônica do enxerto com glomeruloesclerose estabelecida e/ou glomerulopatia de transplante e consequente uPCR basal mais alta. Isso reduz o potencial de redução da proteinúria nesses pacientes. Talvez isso ajude a explicar a não redução da proteinúria observada, o que, de outra forma, seria muito surpreendente. Essa limitação também explica por que a função renal piorou ligeiramente nesse estudo durante todo o tempo de acompanhamento e não apenas em uma fase inicial<sup>13</sup>.

Em resumo, estudos atuais envolvendo pacientes diabéticos que não foram submetidos ao transplante renal mostraram que os inibidores de SGLT2 conferem proteção cardiovascular e renal. Consequentemente, pode-se prever que o uso de inibidores de SGLT2 em receptores de transplante renal seria benéfico. No entanto, esses medicamentos são frequentemente suspensos no cenário pós-transplante devido a incertezas específicas dessa população. As principais preocupações incluem questões relacionadas à homeostase do volume, o risco de lesão renal aguda (LRA) e o potencial para complicações infecciosas<sup>22</sup>.

Uma revisão de Jenssen et al. avaliou a eficácia e a segurança dos inibidores de SGLT2 em pacientes com DMPT. A conclusão foi que as infecções do trato urinário não foram mais frequentes nos receptores de transplante renal do que em outros pacientes que receberam inibidores de SGLT2. Além disso, as infecções genitais bacterianas observadas nos receptores de transplante renal

estavam dentro da faixa esperada para essa população, alinhando-se com os achados em pacientes com DMT2. Isso sugere que, em termos de riscos de infecção, o uso de inibidores de SGLT2 em receptores de transplante renal pode não ser substancialmente diferente de outros grupos de pacientes<sup>5</sup>.

Nesse estudo, foram observadas infecções do trato urinário em dois pacientes, refletindo uma incidência anual de 0,32 por paciente. Notavelmente, a evolução da infecção não foi complicada em todos os pacientes e não levou à descontinuação de inibidores de SGLT2. Essa taxa de incidência parece relativamente baixa para os receptores de transplante renal. Comparativamente, Ariza-Heredia et al. relataram uma incidência semelhante de 34% durante um período de observação de dois anos<sup>22</sup>.

Vale ressaltar que, no estudo EMPA-REG, o principal efeito colateral significativo foram as infecções genitais, notavelmente mais frequentes em pacientes que receberam empagliflozina<sup>8</sup>. Este estudo não detectou nenhum caso de infecção genital durante o período de acompanhamento. Além disso, não foram relatados casos de cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E), rejeição aguda, amputações ou bainfeções urogenitais entre os pacientes durante o curso do tratamento. Ademais, não foram observadas alterações médias clinicamente relevantes em relação aos níveis basais de potássio ou sódio séricos.

Esse perfil de resultados de segurança nesse estudo se alinha a um perfil de risco tranquilizador para eventos adversos associados ao início dos inibidores de SGLT2 pós- transplante renal. A ausência de eventos adversos significativos suporta a noção de que, nessa coorte, o uso de inibidores de SGLT2 foi geralmente bem tolerado e consistente com os dados de segurança relatados na literatura existente.

Esse estudo reconheceu algumas limitações, incluindo sua natureza observacional, o que significa que nem os pacientes, nem os médicos estavam cegos para o tratamento, e não houve randomização nem um grupo de comparação. Além disso, não foram realizados estudos específicos de tempo e dose-resposta. É importante considerar essas limitações ao interpretar os resultados, pois elas podem introduzir possíveis vieses e fatores confundidores.

No entanto, este estudo também tem pontos fortes notáveis. O período prolongado de observação e a inclusão de um número considerável de pacientes aumentam a robustez dos dados. Além disso, os participantes do estudo representam a população mais ampla de receptores de transplante renal com DMPT na clínica, acrescentando um grau de validade externa aos resultados. Apesar das limitações, o estudo fornece informações valiosas sobre o uso de inibidores de SGLT2 nessa população específica de pacientes.

Em resumo, este estudo sugeriu globalmente que o uso de inibidores de SGLT2 entre pacientes diabéticos de transplante renal é viável e bem-tolerado. Os resultados desse estudo se alinham com os dados limitados disponíveis até o momento, contribuindo ainda mais para a compreensão dos possíveis benefícios e do perfil de segurança dos inibidores de SGLT2 nessa população específica de pacientes.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os dados demonstram que o uso de inibidores de SGLT2 não só é viável, mas também bem-tolerado entre os receptores de transplante renal, abrindo a porta para possíveis novas abordagens terapêuticas para melhorar os resultados de longo prazo após o transplante renal. Os resultados sugerem que os inibidores de SGLT2 podem representar uma opção de tratamento promissora para essa população específica de pacientes.

No entanto, reconhecendo que a fisiologia subjacente completa dos efeitos protetores renais dos inibidores de SGLT2 em pacientes transplantados renais permanece incerta, enfatizamos com razão a necessidade de mais estudos controlados e randomizados de longo prazo nessa população. Esses estudos forneceriam informações essenciais sobre a segurança e a eficácia dos inibidores de SGLT2, incluindo seu impacto na redução da mortalidade, e contribuiriam para uma compreensão mais abrangente de sua função no tratamento de receptores de transplante renal.

## CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

**Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo:** Freitas J, Francisco JT, Coimbra MT, Carvalho R, Vilela S, Silvano JL, Ribeiro C, Malheiro J, Pedroso S, Almeida M, Fonseca I, Martins LS; **Concepção:** Freitas J, Martins LS; **Análise e interpretação dos dados:** Freitas J, Fonseca I; **Redação do artigo:** Freitas J, Silvano JL; **Revisão crítica:** Martins LS; **Aprovação final:** Martins LS.

## DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analizados no presente artigo.

## FINANCIAMENTO

Nada a declarar.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os participantes pela colaboração neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Abdul-Ghani MA, Norton L, DeFronzo RA. Renal sodium-glucose cotransporter inhibition in the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(11):F889-900. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00267.2015>
2. Lin Y, Mok M, Harrison J, Battistella M, Farrell A, Leung M, Cheung C. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in solid organ transplant recipients with pre-existing type 2 or post-transplantation diabetes mellitus: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2023;37(1):100729. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2022.100729>
3. Mahling M, Schork A, Nadalin S, Fritsche A, Heyne N, Guthoff M. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibition in Kidney Transplant Recipients with Diabetes Mellitus. *Kidney Blood Press Res.* 2019;44(5):984-992. <https://doi.org/10.1159/000501854>
4. Ko EJ, Shin YJ, Cui S, Lim SW, Chung BH, Yang CW. Effect of dual inhibition of DPP4 and SGLT2 on tacrolimus-induced diabetes mellitus and nephrotoxicity in a rat model. *Am J Transplant.* 2022;22(6):1537-1549. <https://doi.org/10.1111/ajt.17035>
5. Miyazaki R, Miyagi K. Empagliflozin in kidney transplant recipients with chronic kidney disease G3a-4 and metabolic syndrome: Five Japanese cases. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02793-9>
6. Shuster S, Al-Hadhrami Z, Moore S, Awad S, Shamseddin MK. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Renal Transplant Patients With Diabetes: A Brief Review of the Current Literature. *Can J Diabetes.* 2022;46(2):207-212. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.06.003>
7. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc.* 2020;52(1):175-178. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.007>
8. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204233>
9. McMurray J, Wheeler D, Stefánsson B, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2021;9(11):807-820. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.06.017>
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
13. Kanbay M, Demiray A, Afsar B, Karakus KE, Ortiz A, Hornum M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(12):1007-1017. <https://doi.org/10.1111/nep.13941>
14. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, Rajakumar L, Robertsen I, Brox J, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin in Renal Transplant Recipients With Posttransplant Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1067-1074. <https://doi.org/10.2337/dc19-0093>
15. Anderson S, Cotiguala L, Tischer S, Park JM, McMurry K. Review of Newer Antidiabetic Agents for Diabetes Management in Kidney Transplant Recipients. *Ann Pharmacother.* 2021;55(4):496-508. <https://doi.org/10.1177/1060028020951955>
16. Basu D, Huggins LA, Scerbo D, Obunike J, Mullick AE, Rothenberg PL, et al. Mechanism of Increased LDL (Low-Density Lipoprotein) and Decreased Triglycerides With SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(9):2207-2216. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.311339>

17. Attallah N, Yassine L. Use of Empagliflozin in Recipients of Kidney Transplant: A Report of 8 Cases. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3275-3280. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.023>
18. Schechter A, Gafter-Gvili A, Shepshelovich D, Rahamimov R, Gafter U, Mor E, et al. Post renal transplant anemia: severity, causes and their association with graft and patient survival. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):51. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1244-y>
19. Packer M. Mechanistic and Clinical Comparison of the Erythropoietic Effects of SGLT2 Inhibitors and Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Anemia. *Am J Nephrol.* 2023 May 16. <https://doi.org/10.1159/000531084>
20. Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vígara Sánchez LA, Valero San Cecilio R, Franco Esteve A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy in kidney transplant patients with type 2 or post-transplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J.* 2023;16(6):1022-1034. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad007>
21. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(11):2532-2540. <https://doi.org/10.1111/dom.13413>
22. Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant.* 2013;18:195-204. <https://doi.org/10.12659/aot.883901>