

Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 em Receptores de Transplante Renal Diabéticos: Impacto no Controle Glicêmico, Função do Enxerto e Proteinúria

Matheus Rizzato Rossi¹ , Leticia Harumi Richter Kawai¹ , Marilda Mazzali¹ , Marcos Vinicius de Sousa^{1*} 

1. Universidade Estadual de Campinas  – Faculdade de Ciências Médicas – Divisão de Nefrologia – Campinas (SP) – Brasil.

*Autor correspondente: marcosnefro@gmail.com

Editora de Seção: Ilka de Fátima Santana F. Boin 

Recebido: Jul. 23, 2025 | Aprovado: Ago. 17, 2025

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 [*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors* (SGLT2i)] melhoram a albuminúria, a taxa de progressão da doença renal crônica e a morte cardiovascular em pacientes não transplantados com diabetes mellitus (DM) e proteinúria. No entanto, os receptores de transplante renal (RTRs) foram excluídos dos ensaios mais abrangentes. Este estudo teve como objetivo avaliar a função do enxerto, a proteinúria e o controle glicêmico em RTRs com DM pré- e pós-transplante tratados com SGLT2i. **Métodos:** Este é um estudo unicêntrico, retrospectivo e observacional, incluindo receptores de transplante com mais de 18 anos de idade no momento do transplante, diagnosticados com DM tipo 2 pré-transplante ou DM pós-transplante, tratados com SGLT2i após o transplante de junho de 2020 a junho de 2024. **Resultados:** Dos 1.883 RTRs acompanhados no centro de junho de 2020 a junho de 2024, 31 receberam SGLT2i, sendo 14 (45,2%) com DM pré-transplante e 17 (54,8%) com DM pós-transplante. Catorze (45,2%) completaram o acompanhamento de 24 meses, incluindo oito (57,1%) no grupo DM pré-transplante e seis (42,8%) no grupo DM pós-transplante. No grupo DM pré-transplante, a glicemia de jejum (GJ) [134 (92-295) mg/dL *vs.* 109 (73-207), $p = 0,24$], a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) [59,3 $\pm$ 19,2 *vs.* 68,1 $\pm$ 23,4, $p = 0,35$] e a relação proteína-creatinina na urina (RPCU) [0,3 (0,0-1,9) *vs.* 0,3 (0,1-0,7), $p = 0,80$] permaneceram estáveis. No grupo DM pós-transplante, também não houve diferença nos aspectos analisados, seja na GJ [113 (95-225) mg/dL *vs.* 108 (92-149), $p = 0,38$], TFGe [73,1 $\pm$ 26,8 *vs.* 69,1 $\pm$ 28,9, $p = 0,76$] ou RPCU [0,2 (0,1-2,5) *vs.* 0,2 (0,1-0,4), $p = 0,21$]. **Conclusões:** Estes resultados sugerem que o tratamento tem efeito benéfico na preservação da função do enxerto ao longo de um período de acompanhamento de 2 anos. O tratamento foi bem tolerado, com baixa incidência de infecção do trato urinário ou disfunção do enxerto.

Descritores: Proteínas Transportadoras de Sódio-Glicose; Diabetes Mellitus; Transplante Renal; Agentes Imunossupressores; Sobrevivência do Enxerto.

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Diabetic Kidney Transplant Recipients: Impact on Glycemic Control, Graft Function, and Proteinuria

ABSTRACT

Introduction: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) improve albuminuria, the rate of chronic kidney disease (CKD) progression, and cardiovascular death in non-transplant patients with diabetes mellitus (DM) and proteinuria. However, kidney transplant recipients (KTRs) were excluded from the most extensive trials. This study aimed to evaluate graft function, proteinuria, and glycemic control in KTRs with pre- and post-transplant DM (PTDM) treated with SGLT2i. **Methods:** This is a single-center, retrospective, and observational study including transplant recipients older than 18 years old at transplantation, diagnosed with pre-transplant type 2 DM or PTDM, who were treated with SGLT2i after transplantation from June 2020 to June 2024. **Results:** Out of 1,883 KTRs followed at the center from June 2020 to June 2024, 31 patients received SGLT2i, 14 (45.2%) with pre-transplant DM, and 17 (54.8%) with PTDM. Fourteen (45.2%) completed the 24-month follow-up, including eight (57.1%) in the pre-transplant DM group and six (42.8%) in the PTDM group. In the pre-transplant DM group, fasting blood glucose (FBG) [134 [92-295] mg/dL *vs.* 109 [73-207], $p = 0.24$], estimated glomerular filtration rate (eGFR) (59.3 $\pm$ 19.2 *vs.* 68.1 $\pm$ 23.4, $p = 0.35$), and urinary protein-to-creatinine ratio (UPCR) (0.3 [0.0-1.9] *vs.* 0.3 [0.1-0.7], $p = 0.80$) remained stable. In the PTDM group, there was also no difference in the parameters analyzed, whether FBG (113 [95-225] mg/dL *vs.* 108 [92-149], $p = 0.38$), eGFR (73.1 $\pm$

26.8 vs. 69.1 $\pm$ 28.9, $p = 0.76$), or UPCR (0.2 [0.1-2.5] vs. 0.2 [0.1-0.4], $p = 0.21$). **Conclusion:** These results suggest that the treatment has a beneficial effect on preserving graft function over a 2-year follow-up period. The treatment was well tolerated, with a low incidence of urinary tract infection or graft dysfunction.

Descriptors: Sodium-Glucose Transporter Proteins; Diabetes Mellitus; Kidney Transplantation; Immunosuppressive Agents; Graft Survival.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das principais causas da doença renal crônica (DRC).¹ Além disso, o transplante renal pode aumentar o risco de DM em pacientes anteriormente normoglicêmicos, uma condição conhecida como DM pós-transplante (DMPT).² A incidência de DMPT varia de 15% a 30% durante o primeiro ano após o transplante.³ Os fatores de risco para DMPT incluem os tradicionais para DM tipo 2, como aqueles presentes na população em geral, e fatores relacionados ao transplante, incluindo o regime de terapia imunossupressora, particularmente inibidores da calcineurina (CNI, acrônimo em inglês) e esteroides, episódios de rejeição aguda e infecção por citomegalovírus.⁴ Essas condições induzem um estado diabetogênico devido à liberação prejudicada de insulina pelas células pancreáticas e ao aumento da resistência periférica à insulina.⁵

É bem estabelecido que tanto o DM pré-existente quanto o DMPT estão associados a um risco maior de falência do enxerto e infecções. Além disso, eles podem aumentar o risco e a gravidade de eventos cardiovasculares adversos graves, que são uma das principais causas de mortalidade nesses pacientes.⁶⁻⁸

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i, acrônimo em inglês) representam uma nova categoria de medicamentos antidiabéticos orais. Eles bloqueiam o transportador de glicose na superfície luminal do túbulo proximal, impedindo a reabsorção de glicose e promovendo a excreção pela urina.⁹ A natriurese induzida por SGLT2i aumenta o fornecimento de sódio à *mácula densa*, resultando em vasoconstrição arteriolar aferente e redução da hipertensão intraglomerular.¹⁰ Em pacientes não transplantados com DM e proteinúria, esses medicamentos reduzem a albuminúria, a taxa de progressão da DRC e a morte cardiovascular.¹¹⁻¹³ Esses efeitos parecem ser independentes das ações de redução da glicose, pois promovem a excreção de ácido úrico e a diminuição do volume plasmático, da pressão arterial, do peso corporal, da inflamação e do estresse oxidativo.¹⁴⁻¹⁶ Entretanto, os efeitos colaterais, como lesão renal aguda, depleção de volume, infecções genitais fúngicas, infecções do trato urinário (ITU) e cetoacidose euglicêmica, continuam sendo um fator limitante em alguns grupos.¹⁷

Esses mecanismos sugerem que o SGLT2i poderia beneficiar pacientes transplantados renais com DM e proteinúria, aumentando a longevidade do enxerto e reduzindo o risco cardiovascular. No entanto, a população de transplantados foi geralmente excluída dos estudos mais extensos.¹⁸ As questões relacionadas ao tratamento com SGLT2i para receptores de transplante renal (RTRs) geram preocupações, incluindo efeitos sobre a taxa de filtração glomerular, aumento do risco de infecções, possíveis interações com o metabolismo imunossupressor e rejeição aguda. Poucos estudos anteriores avaliaram a eficácia e a segurança dessa classe de medicamentos em pacientes transplantados renais.¹⁹⁻²³

Embora o DM pré-transplante e o DMPT compartilhem algumas características fisiopatológicas, como a diminuição da produção de insulina pelo pâncreas e o aumento da resistência à insulina, a duração mais longa da disglycemia e da inflamação naqueles com diagnóstico prévio de DM provavelmente resulta em uma vasculopatia mais grave e em um risco maior de complicações cardiovasculares. Consequentemente, espera-se que os efeitos da terapia com SGLT2i sejam diferentes entre esses grupos. Este estudo avalia a função do enxerto, a proteinúria e o controle glicêmico em RTRs com DM pré-transplante e DMPT tratados com SGLT2i durante um acompanhamento de 24 meses.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional, retrospectivo e de centro único que incluiu RTRs maiores de 18 anos no momento do transplante com diagnóstico de DM pré-transplante ou DMPT, que foram tratados com SGLT2i após o transplante de junho de 2020 a junho de 2024. Foram excluídos os pacientes com DM tipo 1, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 20 mL/min/1,73 m², rejeição aguda confirmada por biópsia, suspeita de rejeição ou infecções ativas. A amostra incluiu todos os RTRs elegíveis que receberam SGLT2i durante o período do estudo no centro. Como um estudo retrospectivo de centro único, o número de participantes foi limitado pelos casos disponíveis. A inclusão de todos os pacientes elegíveis minimiza o viés e fornece uma visão da prática no mundo real, apesar do tamanho modesto da amostra. O comitê de ética local aprovou o estudo (CAAE 75533823.9.0000.5404). Foi obtido o consentimento informado por escrito.

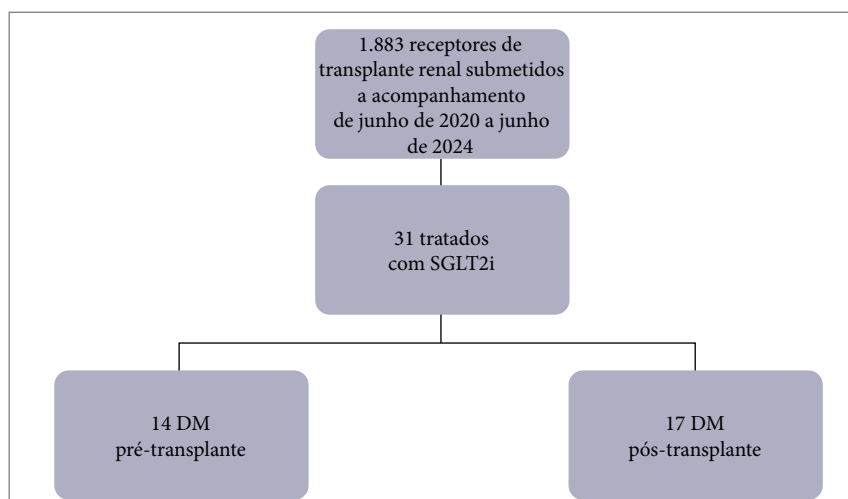
Todos os transplantes renais foram realizados com doadores ABO compatíveis com compatibilidade cruzada CDC negativa. A terapia de indução envolveu anticorpos monoclonais anti-receptor de interleucina (IL)-2 ou globulina antitimócito (3-6 mg/kg), escolhidos com base no risco imunológico e no perfil do doador. Nenhuma indução foi administrada para doadores aparentados com HLA idêntico. Nos casos de doadores com HLA não idêntico ou doadores não aparentados, a indução consistiu em 3 a 6 mg/kg de globulina antitimócito. Todos os receptores receberam 500 mg de metilprednisolona intravenosa no momento do transplante, seguidos de doses decrescentes e, em seguida, prednisona oral (5-10 mg/dia). A terapia de manutenção consistiu em um CNI e um agente antiproliferativo, juntamente com a prednisona.

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados dos registros médicos no momento do transplante, no início do tratamento com SGLT2i e durante os meses 3, 12 e 24 da terapia. As informações demográficas incluíram sexo, idade no transplante, etiologia da DRC e duração da diálise. Os detalhes sobre o transplante renal incluíam o tipo de doador, vivo ou falecido, a idade e o sexo do doador, o tempo de isquemia fria, os regimes de terapia imunossupressora para indução e manutenção, a ocorrência de função retardada do enxerto, episódios de rejeição aguda e infecções. O tempo de início após o transplante e a dosagem de SGLT2i foram registrados. Os dados clínicos analisados incluíram o índice de massa corporal (IMC), a pressão arterial sistêmica, o número de medicamentos anti-hipertensivos, outros medicamentos hipoglicemiantes e medicamentos usados para reduzir os níveis de ácido úrico, como o alopurinol. Os dados laboratoriais incluíram creatinina sérica, hematócrito, glicemia de jejum (GJ), hemoglobina glicada (HbA1c), ácido úrico e relação proteína-creatinina urinária (RPCU). A taxa de filtração glomerular foi estimada usando a fórmula da *CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. A ocorrência de eventos adversos e a necessidade de interromper a medicação também foram registradas.

Os dados foram organizados usando uma planilha do MicrosoftTM Excel. Os dados numéricos foram expressos como média $\pm$ DP, mediana e intervalo, ou porcentagens. Para análise, os receptores foram agrupados conforme o tempo de diagnóstico de DM: pré-transplante ou pós-transplante. A análise estatística foi realizada com o programa *GraphPad PrismTM 9.5.1* (La Jolla, CA, EUA), com um teste *t* de Student não pareado para variáveis contínuas paramétricas, um teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas não paramétricas e um teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A significância estatística foi considerada em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 1.883 RTRs sob acompanhamento regular no centro de junho de 2020 a junho de 2024, 31 (1,6%) receberam SGLT2i, 14 (45,2%) do grupo DM pré-transplante e 17 (54,8%) do grupo DMPT (Fig. 1). No grupo geral, a maioria dos pacientes era do sexo masculino, com média de idade de $48,5 \pm 12,5$ anos, e não havia sido sensibilizada anteriormente. As principais causas de DRC foram DM e etiologia indeterminada, e a duração da diálise foi de $28,2 \pm 23,1$ meses. A maioria dos transplantes era de doadores falecidos, com uma creatinina sérica na doação de $1,3 \pm 1,2$ mg/dL e um tempo de isquemia fria de $18,4 \pm 4,9$ horas. A indução da imunossupressão incluiu antagonistas do receptor de IL-2 (IL2RA) em 51,6% e globulina antitimócito em 45,2%. O regime imunossupressor de manutenção incluiu tacrolimus e micofenolato geralmente, e apenas um paciente não recebeu um CNI. O IMC geral foi de $28,9 \pm 23,1$, e a maioria dos pacientes foi classificada como com sobrepeso ou obesa no início do tratamento com SGLT2i (Tabela 1).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. População do estudo e grupos analisados.

Tabela 1. Características gerais dos RTRs tratados com SGLT2i, de acordo com os grupos.

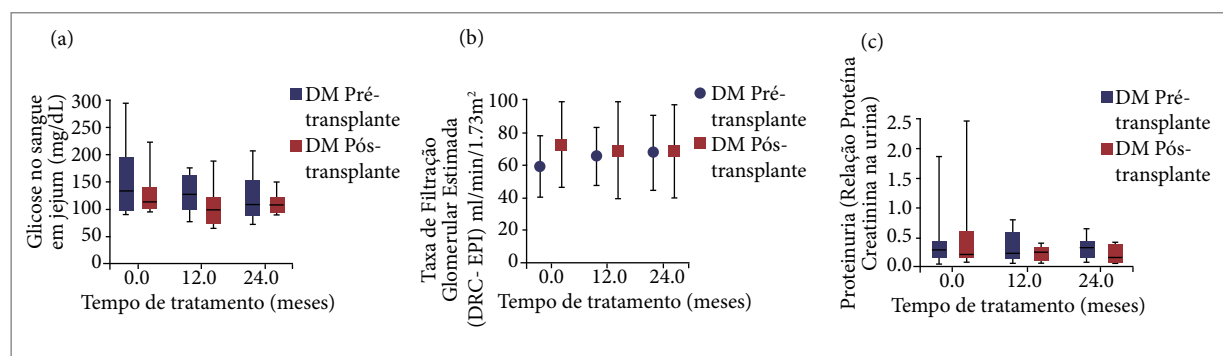
	Geral (n = 31)	DM pré-transplante (n = 14)	DMPT (n = 17)	p-valor
Receptores				
Masculino, n (%)	23 (74,2)	12 (85,8)	11 (64,7)	0,24*
Idade no transplante (anos)	48,5 ± 12,5	56,8 ± 8,5	41,7 ± 11,1	< 0,01†
Etiologia da DRCT, n (%)				
DM	12 (38,7)	12 (85,8)	0 (0,0)	
Indeterminada	6 (19,3)	1 (7,1)	5 (29,4)	
Nefroesclerose hipertensiva	2 (6,5)	0 (0,0)	2 (11,8)	
Outros	11 (35,5)	1 (7,1)	10 (58,8)	
Duração da diálise (meses)	28,2 ± 23,1	27,8 ± 17,3	28,6 ± 27,7	0,93‡
PRA - Classe I, %				
0	28 (90,3)	11 (78,6)	17 (100,0)	
0-50	2 (6,4)	2 (14,3)	0 (0,0)	
> 50	1 (3,3)	1 (7,1)	0 (0,0)	
PRA - Classe II, %				
0	28 (87,1)	12 (85,8)	16 (94,1)	
0-50	1 (3,3)	1 (7,1)	0 (0,0)	
> 50	2 (6,4)	1 (7,1)	1 (5,9)	
IMC (kg/m ²)	28,9 ± 4,7	29,3 ± 4,2	28,6 ± 5,1	0,68†
Categorias de IMC				>0,99*
Eutrófico	5 (16,1)	2 (14,4)	3 (17,6)	
Sobrepeso	14 (45,2)	6 (42,8)	8 (47,1)	
Obesidade	12 (38,7)	6 (42,8)	6 (35,3)	
Doadores				
Falecido, n (%)	26 (83,9)	12 (85,7)	14 (82,3)	>0,99*
Critério expandido, n (%)	6 (26,1)	5 (35,7)	1 (5,9)	0,06*
Masculino, n (%)	18 (58,1)	6 (42,8)	12 (70,6)	0,16*
Idade (anos)	41,3 ± 11,8	46,1 ± 9,7	37,2 ± 12,1	0,03†
Creatinina sérica (mg/dL)	1,3 ± 1,2	1,6 ± 1,5	1,0 ± 0,6	0,14†
Transplante				
Incompatibilidades HLA-A, -B, -DR	3,3 ± 1,0	3,6 ± 1,0	3,1 ± 1,0	0,18†
Tempo de isquemia fria (horas)	18,4 ± 4,9	19,5 ± 3,4	17,4 ± 5,9	0,25†
Imunossupressão de indução, n (%)				
IL2RA	16 (51,6)	5 (35,7)	11 (64,7)	0,16*
ATG	14 (45,2)	8 (57,1)	6 (35,3)	0,22‡
Imunossupressão inicial, n (%)				
Tacrolimus	29 (93,5)	13 (92,8)	16 (94,1)	>0,99*
Ciclosporina	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (5,9)	
Micofenolato	23 (74,2)	9 (64,3)	14 (82,3)	0,41*
Azatioprina	8 (25,8)	5 (35,7)	3 (17,6)	0,41*
Nível sanguíneo de tacrolimus (ng/mL)	5,6 ± 2,4	5,8 ± 2,9	5,4 ± 2,1	0,74†

Fonte: Elaborada pelos autores. ATG = globulina antitímócito; DRCT = doença renal crônica em estágio terminal; PRA = reatividade contra painel. * Teste exato de Fisher; † Teste t de Student não pareado; ‡ Teste do qui-quadrado.

Os receptores e doadores eram significativamente mais velhos no grupo com DM pré-transplante em comparação com o grupo com DMPT. A principal etiologia da DRC foi DM no grupo DM pré-transplante (n = 12, 85,8%) e desconhecida no grupo DMPT (n = 5, 29,4%). Outras características analisadas de receptores, doadores e transplante foram semelhantes entre os grupos. A maioria dos receptores recebeu um CNI como parte de sua terapia imunossupressora inicial, principalmente tacrolimus, em ambos os grupos. No grupo com DM pré-transplante, o CNI foi retirado em dois pacientes, o tacrolimus foi trocado por ciclosporina em dois casos e em um paciente o tacrolimus foi trocado por sirolimus. No grupo DMPT, o tacrolimus foi trocado por ciclosporina em dois pacientes. No início da terapia com SGLT2i, o nível sanguíneo de tacrolimus era semelhante entre os grupos. Durante o acompanhamento, um paciente apresentou rejeição mediada por anticorpos (AMR) no grupo DM pré-transplante, tratado com imunoglobulina intravenosa (IGIV) e plasmáfese. No grupo DMPT, houve um caso de AMR, tratado com IGIV, e um caso de rejeição mediada por células T, tratado com metilprednisolona.

Dois medicamentos SGLT2i, dapagliflozina (n = 24, 77,4%) e empagliflozina (n = 7, 22,5%), foram prescritos nessa série. Em ambos os grupos, a dapagliflozina foi a medicação mais comum, com 12 (85,7%) no grupo de DM pré-transplante e 12 (70,5%) no grupo de DMPT. A mediana geral do tempo entre o transplante e o início do tratamento foi de 57,5 (5,4-357,9) meses, e foi significativamente mais precoce no grupo com DM pré-transplante em comparação com o grupo DMPT (35,9 [5,4-185,3] vs. 91,0 [5,5-357,9], $p = 0,03$). Dos 31 pacientes, 14 (45,2%) completaram o acompanhamento de 24 meses: oito (57,1%) no grupo DM pré-transplante e seis (42,8%) no grupo DMPT. Nove pacientes permaneceram em terapia, mas não completaram 24 meses de tratamento. O tratamento foi interrompido em oito pacientes: quatro devido aos custos da medicação, dois por causa de disfunção do enxerto, um por causa de ITU recorrente e um por causa de prurido vulvar.

A GJ inicial foi semelhante entre os grupos (134 [92-295] mg/dL no grupo DM pré-transplante e 113 [95-225] mg/dL no grupo DMPT, $p = 0,49$). No grupo com DM pré-transplante, a GJ permaneceu estável em comparação com a basal, atingindo 109 (73-207) mg/dL no mês 24 ($p = 0,24$). Da mesma forma, no grupo DMPT, a GJ permaneceu estável durante todo o acompanhamento, atingindo 108 (92-149) mg/dL no segundo ano de tratamento ($p = 0,38$) (Fig. 2a). A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) inicial também foi semelhante entre os grupos ($59,3 \pm 19,2$ no grupo DM pré-transplante e $73,1 \pm 26,8$ no grupo DMPT, $p = 0,11$). No grupo DM pré-transplante, a TFGe permaneceu estável durante todo o acompanhamento, atingindo $68,1 \pm 23,4$ mL/min/1,73 m² no mês 24 ($p = 0,35$). Da mesma forma, no grupo DMPT, a estabilidade foi mantida durante todo o período, chegando a $69,1 \pm 28,9$ no segundo ano de terapia ($p = 0,76$) (Fig. 2b). A RPCU no final do segundo ano de tratamento foi semelhante à basal em ambos os grupos: (DM pré-transplante: 0,3 [0,1-0,7] vs. 0,3 [0,0-1,9], respectivamente, $p = 0,80$; grupo DMPT: 0,2 [0,1-0,4] vs. 0,2 [0,1-2,5], respectivamente, $p = 0,21$) (Fig. 2c). A análise dos desfechos secundários, incluindo alterações no IMC, hematócrito, pressão arterial, HbA1c, número de anti-hipertensivos, níveis séricos de ácido úrico, número de antidiabéticos ou dosagem de insulina ao longo de 24 meses de tratamento com SGLT2i, mostrou resultados semelhantes em ambos os grupos (Tabela 2).



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2. GJ(a), TFGe (b) e proteinúria (c) de acordo com o tempo de tratamento.

Tabela 2. Resultados clínicos e laboratoriais de RTRs tratados com SGLT2i por 2 anos, comparados aos valores basais, de acordo com os grupos.

	DM pré-transplante			DMPT		
	Linha de base (n = 14)	24 meses (n = 8)	p-valor	Linha de base (n = 14)	24 meses (n = 8)	p-valor
IMC (kg/m ²)	29,3 ± 4,2	27,9 ± 5,2	0,49*	28,6 ± 5,1	26,9 ± 3,3	0,42*
Pressão arterial média(mmHg)	98,0 ± 12,7	91,0 ± 11,6	0,21*	101,0 ± 10,3	99,0 ± 16,4	0,72*
Hematócrito (%)	40,8 ± 4,8	41,3 ± 2,2	0,78*	41,9 ± 5,5	41,5 ± 3,8	0,86*
HbA1c (%)	8,6 ± 2,3	8,4 ± 2,2	0,84*	7,7 ± 1,4	8,4 ± 2,5	0,41*
Número de medicamentos anti-hipertensivos	3,2 ± 1,2	2,3 ± 0,9	0,10*	2,0 ± 1,5	1,7 ± 1,3	0,62*
Ácido úrico sérico(mg/dL)	6,4 ± 1,1	6,1 ± 1,8	0,56*	6,4 ± 1,6	5,6 ± 1,7	0,35*
Pacientes tratados com alopurinol, n (%)	4 (28,5)	1 (12,5)	0,61†	7 (41,1)	2 (33,3)	> 0,99†
Dosagem de insulina(UI/kg)	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,4	> 0,99*	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,85*
Número de agentes antidiabéticos	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,5	0,75*	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,67*

Fonte: Elaborada pelos autores. PAM = pressão arterial média. * Teste t de Student não pareado; † Teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

Os RTRs geralmente apresentam uma redução basal da massa renal funcionante, secundária a várias agressões, como lesão por isquemia-reperusão, imunossupressores, rejeição e infecções. O DM, seja antes do transplante ou desenvolvido posteriormente, pode causar alterações por meio de mecanismos hemodinâmicos e inflamatórios que levam à progressão da disfunção do aloenxerto. O surgimento do SGLT2i demonstrou benefícios no retardamento da progressão da DRC, no controle da proteinúria e na melhoria dos resultados cardiovasculares. Entretanto, as vantagens de seu uso em RTRs permanecem incertas.

Nesta série, a TFG dos RTRs tratados com SGLT2i permaneceu estável durante o acompanhamento de 24 meses, como em estudos anteriores. A literatura demonstrou um comprometimento da função renal nativa durante as primeiras semanas de tratamento com inibidores de SGLT2, resultante de uma redução na pressão intraglomerular devido à vasoconstrição arteriolar aferente. Isso também foi observado em RTRs que receberam SGLT2i entre 4 e 8 semanas de tratamento em estudos anteriores. Portanto, se houve algum declínio na função do enxerto antes do terceiro mês, não foi possível detectar essa flutuação, e só documentamos os valores após a recuperação da disfunção inicial do enxerto. A terapia com SGLT2i foi interrompida em dois casos devido à disfunção do enxerto: um ocorreu dentro de 2 meses de tratamento, possivelmente causado por esse impacto inicial na função renal, e o outro após 11 meses de tratamento, associado ao diagnóstico de AMR (rejeição por mediação de anticorpos), o que sugere que não estava diretamente relacionado ao SGLT2i.

Demonstrou-se uma redução na proteinúria em RTRs usando inibidores de SGLT2.¹⁹ O mecanismo proposto para a redução da proteinúria é que a vasoconstrição da arteriola aferente glomerular, gerada após o início do SGLT2i, conforme descrito anteriormente, leva a uma menor hipertensão capilar glomerular e hiperfiltração, resultando em menor estresse físico na barreira de filtração e na albuminúria. Um estudo observacional multicêntrico espanhol que incluiu 339 RTRs tratados com SGLT2i por aproximadamente 6 meses mostrou uma redução significativa na proteinúria somente quando a UPCR basal excedeu 300 mg/g. Em nossa série, a ausência de alterações significativas na proteinúria durante o período de acompanhamento pode ser explicada pelos baixos valores de proteinúria no início do tratamento.

Os SGLT2i têm efeitos modestos de redução da glicose, cujo mecanismo depende da indução de glicosúria pelo bloqueio da reabsorção de glicose via SGLT2. O efeito anti-hiperglicêmico desses agentes pode ser limitado pela absorção mais distal de glicose no túbulo proximal e por outros mecanismos metabólicos de contrarregulação que permanecem intactos.²⁶ Estudos publicados demonstram melhora no perfil glicêmico dos pacientes após o início do uso de SGLT2i.^{21,23,27} No entanto, esses resultados exigem uma análise cuidadosa, pois os estudos tinham perfis glicêmicos basais variados, medicamentos concomitantes e finalidades diferentes.²⁸ Além disso, foi demonstrado que o efeito de redução da glicose depende da função renal, com um efeito significativo esperado em pacientes com TFG > 60 mL/min.²¹ Nesta série, não observamos um efeito significativo do tratamento com SGLT2i no controle da glicose, pois os níveis pós-tratamento de GJ, HbA1c, dosagem de insulina e o número de medicamentos antidiabéticos permaneceram semelhantes aos valores basais.

A tendência de ganho de peso após o transplante renal é bem descrita na literatura.²⁹ Também foi descrito que o SGLT2i pode induzir a perda de peso, embora o mecanismo proposto ainda não seja totalmente compreendido. Embora alguns relatos atribuam esse efeito apenas à natriurese, outros argumentam que a glicosúria induzida pelo SGLT2i pode precipitar outras alterações metabólicas benéficas, incluindo a mudança da utilização de substratos do metabolismo de carboidratos para o de lipídios. Essa mudança na utilização do substrato leva à redução da gordura visceral e subcutânea e, posteriormente, do peso corporal.^{26,30} Nos RTRs, a perda de peso foi constante na maioria dos estudos, com variações dependendo do desenho do estudo, do IMC de base e do tempo de acompanhamento.^{20,22,23,25} Em nossos resultados, não houve diferença significativa no IMC após 24 meses de tratamento em comparação com os valores basais. Entretanto, considerando a tendência histórica de ganho de peso após o transplante renal nessa população, a manutenção do peso pode ser considerada um efeito positivo do tratamento.

Os efeitos do SGLT2i na melhora da pressão arterial em pacientes transplantados renais são conflitantes. Uma meta-análise de seis estudos, que mediu a pressão arterial em RTRs usando SGLT2i, demonstrou a ausência de impacto da terapia com SGLT2i na redução da pressão sistólica ou diastólica.³¹ Por outro lado, vários estudos demonstraram uma redução significativa na pressão arterial.^{22,23,25} Não observamos nenhuma alteração nos níveis de pressão arterial ou no número de medicamentos anti-hipertensivos durante o período do estudo. Diferentes fatores podem influenciar o mecanismo da hipertensão em pacientes transplantados em comparação com a população não transplantada, incluindo os efeitos da terapia imunossupressora e a função renal prejudicada por um único rim.³¹

A suspensão do tratamento foi indicada em apenas uma mulher sem histórico de infecções anteriores que apresentou ITUs recorrentes nesta série. O tratamento imunossupressor aumenta o risco de infecção, e a glicosúria induzida pelo SGLT2i pode promover o crescimento de bactérias e fungos.^{23,32} Um estudo realizado por Lim et al.,¹⁹ incluindo RTRs com DM pré-transplante ou DMPT que receberam SGLT2i, mostrou taxas de incidência semelhantes de ITU bacteriana e fúngica entre os grupos de pacientes que receberam SGLT2i e os que não receberam esse tratamento. Outro estudo observacional multicêntrico com RTRs

diabéticos tratados com SGLT2i mostrou uma incidência de ITU de 10,3% dentro de 6 meses de tratamento, semelhante à observada antes de iniciar o SGLT2i.²³ Vários outros estudos na mesma população demonstraram uma baixa incidência de ITU, sendo que a maioria dos casos foi leve, não exigindo internação hospitalar ou suspensão da medicação.^{15,21,22,27} Um efeito colateral temido do SGLT2i é a cetoacidose euglicêmica; no entanto, esse risco é extremamente baixo.³³ A disponibilidade limitada de medicamentos SGLT2i fornecidos pelo sistema público de saúde brasileiro durante o período do estudo, combinada com o custo de compra para pacientes de baixa renda, é a principal razão para a interrupção do tratamento nesta série.

Diversas variáveis confundidoras poderiam influenciar os efeitos do tratamento com SGLT2i em RTRs nesta série. As variações no IMC basal, nos regimes imunossupressores, nos níveis sanguíneos de CNI e nas doses de esteroides também podem afetar o controle da glicose e os níveis de proteinúria. Este estudo tem outras limitações: é um estudo observacional, retrospectivo, em um único centro, com um pequeno tamanho de amostra. O estudo pode ter alguns vieses, como a seleção de pacientes para tratamento. Além disso, nem os pacientes, nem os médicos foram cegos para o tratamento, e não houve grupo de controle. Apesar dessas limitações, identificamos importantes percepções sobre o SGLT2i em RTRs. A ausência de lesão renal aguda e a estabilização do IMC e da proteinúria, juntamente com outros possíveis benefícios cardiovasculares observados anteriormente, sugerem que o SGLT2i pode ser útil para pacientes transplantados renais com DM pré-transplante e DMPT.

CONCLUSÕES

Nessa série, os RTRs com DM pré-transplante ou DMPT tratados com SGLT2i apresentaram taxa de filtração glomerular e proteinúria estáveis, sem efeitos no controle da glicose, conforme indicado por GJ e HbA1c. Esses resultados sugerem que o tratamento ajuda a preservar a função do enxerto ao longo de 2 anos. A terapia foi bem tolerada, com poucos casos de ITU ou disfunção do enxerto. Este estudo indica que o uso de SGLT2i é viável e seguro para RTRs selecionados, embora possam ser necessários um acesso e uma cobertura mais amplos para garantir a adesão a longo prazo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Rossi MR, Kawai LHR, Mazzali M, Sousa MV; **Concepção e desenho:** Mazzali M, Sousa MV; **Análise e interpretação dos dados:** Sousa MV; **Redação do artigo:** Rossi MR, Kawai LHR, Sousa MV; **Revisão crítica:** Mazzali M, Sousa MV; **Aprovação final:** Sousa MV.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Os dados serão fornecidos mediante solicitação.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018; 25(2): 121-32. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.10.011>
2. Rossi MR, Mazzali M, de Sousa MV. Oral glucose tolerance test as a risk marker for developing post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc*, 2024; 56(5): 1061-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2024.04.021>

3. Chakker A, Weil EJ, Pham PT, Pomeroy J, Knowler WC. Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care*, 2013; 36(5): 1406-12. <https://doi.org/10.2337/dc12-2067>
4. Paek JH, Kang SS, Park WY, Jin K, Park SB, Han S, et al. Incidence of post-transplantation diabetes mellitus within 1 year after kidney transplantation and related factors in Korean cohort study. *Transplant Proc*, 2019; 51(8): 2714-7. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.02.054>
5. Rossi MR, Mazzali M, de Sousa MV. Post-transplant diabetes mellitus: risk factors and outcomes in a 5-year follow-up. *Front Clin Diabetes Healthc*, 2024; 5. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2024.1336896>
6. Birdwell KA, Park M. Post-transplant cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021; 16(12): 1878-89. <https://doi.org/10.2215/CJN.00520121>
7. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients: an update. *Nephron*, 2021; 145(4): 317-29. <https://doi.org/10.1159/000514288>
8. Lin H, Yan J, Yuan L, Qi B, Zhang Z, Zhang W, et al. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data. *Diabetol Metab Syndr*, 2021; 13(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00742-4>
9. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*, 2018; 94(1): 26-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
10. Montada-Atin T, PrasadGVR. Recent advances in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *World J Diabetes*, 2021; 12(5): 541-55. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.541>
11. Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019; 7(6): 429-41. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30086-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30086-5)
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2020; 383(15): 1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2019; 380(24): 2295-306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
14. Suijk DLS, van Baar MJB, van Bommel EJM, Iqbal Z, Krebber MM, Vallon V, et al. SGLT2 inhibition and uric acid excretion in patients with type 2 diabetes and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022; 17(5): 663-71. <https://doi.org/10.2215/CJN.11480821>
15. 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): 984-92. <https://doi.org/10.1159/000501854>
16. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinzl A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*, 2019; 62(7): 1154-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4>
17. McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Am J Cardiol*, 2019; 124: S45-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.08.006>
18. Francis RS. SGLT2i after kidney transplantation: ready for prime time? *Transplantation*, 2022; 106(9): 1732-3. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004227>
19. Lim JH, Kwon S, Jeon Y, Kim YH, Kwon H, Kim YS, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney transplant recipients. *Transplantation*, 2022; 106(9): e404-12. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004228>
20. Schwaiger E, Burghart L, Signorini L, Ristl R, Kopecky C, Tura A, et al. Empagliflozin in posttransplantation diabetes mellitus: a prospective, interventional pilot study on glucose metabolism, fluid volume, and patient safety. *Am J Transplant*, 2019; 19(3): 907-19. <https://doi.org/10.1111/ajt.15223>
21. 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): 1067-74. <https://doi.org/10.2337/dc19-0093>
22. Shah M, Virani Z, Rajput P, Shah B. Efficacy and safety of canagliflozin in kidney transplant patients. *Indian J Nephrol*, 2019; 29(4): 278-81. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_2_18
23. Sánchez Fructuoso AI, Bedia Raba A, Banegas Deras E, Vigara 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 posttransplant diabetes: an observational multicentre study. *Clin Kidney J*, 2023; 16(6): 1022-34. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad007>
24. Agarwal R. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *ADA Clinical Compendia*, 2021; 2021(1) :2-7. <https://doi.org/10.2337/db20211-2>

25. Attallah N, Yassine L. Use of empagliflozin in recipients of kidney transplant: a report of 8 cases. *Transplant Proc*, 2019; 51(10): 3275-80. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.05.023>
26. Ujjawal A, Schreiber B, Verma A. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) in kidney transplant recipients: what is the evidence? *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022; 13. <https://doi.org/10.1177/20420188221090001>
27. 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): 175-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.11.007>
28. Oliveras L, Montero N, Cruzado JM. Searching in the maze: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in kidney transplant recipients to improve survival. *Clin Kidney J*, 2023; 16(6): 909-13. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad045>
29. Gibson C, Mount R, Valentine H, Sullivan D. Weight change in kidney transplant recipients: an academic medical center-based study. *Curr Dev Nutr*, 2020; 4:nzaa063_035. https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa063_035
30. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. *Annu Rev Physiol*, 2021; 83(1): 503-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>
31. Chewcharat A, Prasitlunkum N, Thongprayoon C, Bathini T, Medaura J, Vallabhajosyula S, et al. Efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci*, 2020; 8(4): 47. <https://doi.org/10.3390/medsci8040047>
32. Lemke A, Brokmeier HM, Leung SB, Mara KC, Mour GK, Wadei HM, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for treatment of diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant*, 2022; 36(8): e14718. <https://doi.org/10.1111/ctr.14718>
33. Polychronopoulou E, Bourdon F, Teta D. SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic kidney transplant recipients: current knowledge and expectations. *Front Nephrol*, 2024; 4. <https://doi.org/10.3389/fneph.2024.1332397>