

OS NOVOS TRATAMENTOS DA NEFROPATIA DIABÉTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

New treatment on Diabetic Nephropathies: a literature review

Bianca B. Meneguetti¹; Carlos P. Nunes²

Descritores: Nefropatias Diabéticas; Tratamento; Diabetes Mellitus Tipo 2.

Keywords: Diabetic Nephropathies; treatment; Diabetes Mellitus, Type 2.

RESUMO

Introdução: Diabetes Mellitus é um problema de saúde pública crescente mundialmente. É um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia, que a longo prazo gera complicações crônicas microvasculares. A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do DM e seus principais fatores de risco são a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica, a dislipidemia e a susceptibilidade genética. O tratamento da ND consiste no controle glicêmico, da pressão arterial e administração IECA, BRA ou fármacos que atuam no SRAA. Novos tratamentos para a ND se direcionam para sua fisiopatologia com foco para novos estudos que permitam uma melhor terapêutica. **Objetivos:** Demonstrar as novas terapias da ND abordadas nos últimos anos e suas repercussões terapêuticas. **Métodos:** Revisão sistemática de artigos em inglês e português pelos descritores retirados do Pubmed e Scielo. Foram utilizadas literatura bibliográfica, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, Cadernos de Atenção Básica, Protocolo e Manual de Atenção à Saúde sobre Diabetes Mellitus do Ministério da Saúde. **Resultados:** Novos tratamentos da ND abrangem terapias com antagonistas de aldosterona, inibidores de endotelina, bloqueadores dos receptores de quimiocina com bloqueio de SRA, suplementação com vitamina D, altas doses de tiamina e derivados, inibidores beta da proteína cinase C, controle da inflamação, desobesilato de cálcio, antioxidantes, restauração de podócitos, novos antagonistas de PPAR γ , inibidor da PAR-1 e inibidores da SGLT-2. **Conclusão:** Os novos tratamentos da ND focam na prevenção da doença renal diabética, apesar de expandirem rapidamente necessitam de estudos para que possam ser inseridas na prática médica.

ABSTRACT

Background: Diabetes Mellitus is a growing public health problem worldwide. It is a metabolic

¹ Aluno do Curso de Medicina do UNIFESO Centro Universitário Serra dos Órgãos - UNIFESO

² Orientador e Professor do Curso de Medicina do UNIFESO - Centro Universitário Serra dos Órgãos.

disorder characterized by hyperglycemia, which in the long run generates chronic microvascular complications. Diabetic nephropathy (ND) is a chronic complication of DM and its main risk factors are hyperglycemia, systemic arterial hypertension, dyslipidemia and genetic susceptibility. Treatment of ND consists of glycemic control, blood pressure and administration of ACE inhibitors, ARBs or drugs that act in the RAAS. New treatments for ND are directed towards its pathophysiology with a focus on new studies that allow better therapy. **Aims:** Demonstrate the new ND therapies tackled in recent years and their therapeutic repercussions. **Methods:** Systematic review of articles in English and Portuguese by the descriptors, taken from Pubmed and Scielo. We used bibliographical literature, Guidelines of the Brazilian Society of Diabetes, Notebooks of Basic Attention, Protocol and Manual of Attention to Health on Diabetes Mellitus of the Ministry of Health. **Results:** New treatments for ND include therapies with aldosterone antagonists, endothelin inhibitors, blocking chemokine receptors with ARDS, vitamin D supplementation, high doses of thiamine and derivatives, beta-inhibitors of protein kinase C, control of inflammation, desobesylate de calcium, antioxidants, podocyte restoration, new PPAR γ antagonists, PAR-1 inhibitor and SGLT-2 inhibitors. **Conclusions:** The new treatments of ND are in the prevention of diabetic kidney disease, although they rapidly expand they need studies so that they can be inserted into medical practice.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia, que ocorre devido a deficiência na produção de insulina ou em sua ação, ou em ambos os processos patológicos, resultando em complicações a longo prazo.^{1,2,3} A classificação do DM é determinada em tipo 1 e 2 como principais categorias.^{1,2} No DM tipo 2 a fisiopatologia consiste na deficiência relativa de insulina (resistência à ação da insulina associada a um defeito na sua secreção).⁴

O DM2 geralmente tem início insidioso, poucos sintomas e até mesmo assintomático, tendo consequências a longo prazo. Se manifesta em adultos principalmente com excesso de peso e histórico familiar de DM2.⁴ A hiperglicemia sustentada a longo prazo tem relação com aparecimento de complicações crônicas micro e macrovasculares, crescimento da morbidade, diminuição da qualidade de vida e aumento da taxa de mortalidade.² O Diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde pública que é extremamente crescente em todos os países, e não depende do grau de desenvolvimento. A Federação Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) estimou em 2015 que 8,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 7,2 a 11,4) da população do mundo com 20 a 79 anos de idade (atingindo 415 milhões de indivíduos)

obtinham o diagnóstico de DM. Com a persistência desses dados atuais, o número de indivíduos com diabetes terá projeção de atingir níveis superiores a 642 milhões até 2040.² Esse crescimento na prevalência de DM parece estar relacionado à variados fatores, que consistem na acelerada urbanização, aumento do sedentarismo, má alimentação populacional, transição epidemiológica, crescimento rápido de população urbana, aumento de peso populacional e maior sobrevivência de pacientes diabéticos.²

A Organização Mundial da Saúde (OMS) determina que a hiperglicemia consiste no terceiro fator da causa de mortalidade prematura, atrás somente da hipertensão arterial sistêmica e tabagismo. Na relação dos 10 países com maior número de pessoas com diabetes (20 a 79 anos), o Brasil estava em 4 lugar, em 2015, segundo o International Diabetes Federation, com 14,3 milhões (12,9 a 15,8) de indivíduos com diabetes. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), feita pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e pelo Ministério da Saúde em 2013, avaliou que 6,2% da população brasileira com 18 anos de idade ou mais teve o diagnóstico de diabetes determinado clinicamente, e mostrou que ocorre 7,0% em mulheres e 5,4% em homens, obtendo maior taxa de diabetes (9,6%) nas pessoas com nenhuma escolaridade ou com ensino fundamental incompleto.²

As complicações crônicas do DM comprometem diversos sistemas orgânicos do organismo podendo ser divididas em vasculares e avasculares. As complicações vasculares são subdivididas em microvasculares (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica, doença cerebral). Como muitos dos indivíduos com DM2 acabam recebendo o diagnóstico da doença após ter passado por um longo período assintomático, muitos já se apresentam afetados com as complicações crônicas.¹

A hiperglicemia crônica é fator etiológico significativo responsável pelas complicações do DM, entretanto os mecanismos que acarretam a disfunção celular orgânica ainda permanecem desconhecidos tendo um possível mecanismo em comum com as diversas teorias que medeiam as complicações demonstrando que a hiperglicemia induz o estresse oxidativo sendo que seus produtos conseguem ativar 4 vias de sinalização relacionadas com a patogenia das complicações vasculares do DM: Via do Poliol, Via de AGE/RAGE, Via da PKC e Via da hexoamina. Na via de AGE/RAGE a glicose intracelular aumentada leva à formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGE, advanced glycosylation end products), que se ligam a um receptor de superfície celular através da glicosilação não enzimática de proteínas intracelulares e extracelulares. Na via do sorbitol a hiperglicemia acelera o metabolismo da glicose pela via do sorbitol, assim aumentando a concentração de sorbitol gerando estresse oxidativo. A hiperglicemia também

induz formação de diacilglicerol que ativa a proteínaquinase C (PKC) evidencia a via da PKC. Por último a via das Hexosaminas propõe que a hiperglicemia altere o fluxo nesta via gerando frutose-6-fosfato, um substrato para a glicosilação ligada ao oxigênio, e gera produção de proteoglicano, assim como a síntese de óxido nítrico endotelial ou mudanças na expressão gênica do fator transformador do crescimento beta (aumentado na nefropatia diabética). Os fatores de crescimento parecem possuir um papel de destaque em algumas complicações relacionadas ao DM e sua produção é aumentada pela maioria dessas vias.¹

A nefropatia diabética (ND) é uma síndrome definida pela existência de quantidades patológicas de excesso de albumina na urina, lesões glomerulares e diminuição da taxa de filtração glomerular (GFR) em pacientes diabéticos, que ocorre devido a um aumento de glicemia sérica crônica.⁵ A epidemia de diabetes resultou na ND ser a causa mais frequente de doença renal terminal (DRT) na maioria dos países.⁵

Os mecanismos que levam à doença renal terminal (DRT), não foram elucidados de maneira completa, e medeiam efeitos de fatores solúveis (fatores de crescimento, angiotensina II, endotelina, AGE), alterações hemodinâmicas da microcirculação renal (hiperfiltração ou hipoperfusão glomerular, pressão capilar glomerular aumentada) e alterações na estrutura do glomérulo (matriz extracelular aumentada, espessamento da membrana basal, expansão mesangial, fibrose).¹ A esclerose dos glomérulos renais começa com a multiplicação das células mesangiais, que são responsáveis pelo transporte de glicose ao meio intracelular o que não reduz com a hiperglicemia crônica, o que corrobora para uma maior concentração de glicose no citoplasma, e este excesso ativa a via da PKC levando a produção de proteínas da matriz extracelular, como a fibronectina, laminina, tenascina e o colágeno. Devido ao aumento da produção celular, vai se acumular componentes proteicos na matriz extracelular do glomérulo renal, principalmente acúmulo de colágeno (tipo I e III) e tenascina, com consequente modificação da matriz mesangial e formação do glomérulo renal esclerótico.⁶

A terapia preconizada para a Nefropatia Diabética consiste na prevenção e no retardo da progressão da doença pelo controle glicêmico, controle rígido da pressão arterial e administração de inibidores de ECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina), BRA ou fármacos que atuam no sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).^{1,5,7} Tem-se como metas pressóricas para pacientes com hipertensão e com microalbuminúria persistente ou estágios mais avançados da nefropatia diabética valores abaixo de 130/80 mmHg. Outras terapêuticas incluem intervenções associadas como controle da glicemia, dieta alimentar, controle da dislipidemia e recomendação de suspensão do tabagismo.⁵ Essas intervenções diversas associadas se

mostram significativas e efetivas na prevenção do desenvolvimento da nefropatia.⁸

No DM tipo 1, cerca de 30 a 40% dos pacientes desenvolverão nefropatia, num período entre dez a 30 anos após o início da doença. No DM tipo 2, até 40% dos pacientes apresentarão nefropatia, após 20 anos da doença.⁹ O controle glicêmico é extremamente difícil nesses pacientes, devido a orientação dietética complexa, adesão medicamentosa e restrições quanto ao uso dos hipoglicemiantes orais, especialmente em estágios mais avançados da DRC.⁷

Novas estratégias terapêuticas em ND precisam ser especificadas e direcionadas para a fisiopatologia da doença. Quanto mais cedo essas estratégias terapêuticas puderem trazer efeitos positivos nas alterações vasculares e evitar que a vasculatura nos diabéticos se deteriore, melhor poderemos preservar a função renal em pacientes com diabetes. Estudos avaliando novas estratégias em ND segundo a fisiopatologia evidenciando seus efeitos na patologia em questão demonstram a necessidade e o valor dessas novas vias de tratamento.¹⁰

OBJETIVOS

Abordar as novas formas terapêuticas da nefropatia diabética apresentada nos últimos anos no mundo, e assim mostrar as melhores terapias e suas repercussões na saúde da população alvo.

MÉTODOS

Este estudo baseou-se em uma revisão sistemática, se fazendo valer de dados secundários para elaboração do artigo em questão. Os artigos relevantes foram selecionados através de uma pesquisa de base de dados eletrônicos como PUBMED e Scielo, de acordo com os descritores como termos de pesquisas: Diabetes Mellituss, Nefropatia Diabética e Tratamento. Além disso, o livro Medicina Interna do Harrion foi pesquisado para aprofundar os conhecimentos sobre o assunto, assim como os Caderno de Atenção Básica Ministério da Saúde Diabetes Mellitus de 2006 e 2013, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes do ano de 2018 e Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus de 2002 do Ministério da Saúde.

Dessa forma, teve como critério de inclusão de artigos do idioma inglês e português publicados após revisão científica. Sendo que 10 artigos são em inglês retirados da plataforma PubMed e 2 em português retirados do Scielo. A busca no Pubmed, a partir dos descritores já citados, resultou em uma coletânea de 1832 artigos, dos quais foi feita uma seleção pelo título que culminou em 4039 artigos, uma nova seleção foi feita a partir da procura por revisões sistemáticas que resultou em 26 artigos, os quais foram lidos e assim devido ao tema estudado

10 artigos foram escolhidos. Nos artigos revisados, utilizou-se dados observacionais e relatórios científicos.

RESULTADOS

Os novos tratamentos em ND giram em torno da fisiopatologia da doença, especificamente onde há mudanças estruturais e funcionais no órgão lesado.⁵ O controle intenso da glicemia sérica, assim como o controle rígido da pressão arterial e bloqueio do SRAA são a base do tratamento e entram como primeira linha de cuidado da ND atualmente e atuam apenas como meio de retardar o aparecimento e avanço da doença.¹¹

Novas terapias envolvem a combinação de antagonistas de aldosterona, inibidores de endotelina e bloqueadores dos receptores da quimocina com bloqueio de SRA. Outra abordagem seriam os ativadores da AMPK e também a suplementação de vitamina D como tratamento adjuvante.¹² Já a combinação de ECA e BRAS já não é mais recomendada quando se fala em tratamento de ND.¹³

Outros estudos abrangem que altas doses de tiamina e derivados diminuem a taxa de microalbuminúria, um dos marcadores da progressão da ND.¹⁴ O tratamento com inibidores beta da proteína cinase C está em foco devido sua capacidade de normalizar a TFG (taxa de filtração glomerular), diminuir a taxa de excreção em roedores, necessitando mais estudos em humanos.¹⁴

Um fármaco vasoativo e angioprotetor tem sido estudado pelos efeitos diversos nas complicações microvasculares da DM. O desobesilato de cálcio tem principal eficácia na retinopatia diabética, porém há diversos estudos em andamento sobre seus efeitos na nefropatia diabética.¹⁰ A inflamação também contribui para o desenvolvimento de ND, com envolvimento dos fatores de crescimento tumorais e podem ser alvo de estudos para biomarcadores ou nova terapêutica.¹⁵

O tratamento com antioxidantes tem demonstrado uma boa opção para a ND, mas necessitam mais estudos avaliação a longo prazo sobre seus efeitos.¹⁶ Em se tratando de outros mecanismos da lesão glomerular, tem se realizados pesquisas sobre o envolvimento de podócitos, endotélio e mesângio. Sendo que novas terapias focam na perda de podócitos e sua restauração como uma possível reversibilidade para a ND.¹⁷ A sudolexide é um fármaco com estudos em andamento que podem demonstrar atingir a nefropatia diabética precoce.¹⁸

Novos agonistas do PPAR γ podem demonstrar uma melhora na ND e também na proteção de órgãos renais, evidenciando que esses novos medicamentos teriam menos efeitos colaterais podendo em um futuro estar na primeira linha de cuidado da ND.¹⁹ Assim como a inibição do

PAR-1 por Vorpaxar podendo ser uma das opções de novos tratamentos, porém ainda está em uma fase de estudos e apresenta avanços na DM tipo 1.²⁰ Inibidores de SGLT-2 também oferecem resultados promissores em investigação ativa sendo mostradas como benéficas na terapêutica da ND.¹¹

DISCUSSÃO

A Nefropatia Diabética é caracterizada por mudanças estruturais e funcionais. Nos glomérulos, há expansão mesangial, espessamento da membrana basal e, caracteristicamente, glomerulosclerose nodular (nódulos de Kimmelstiel-Wilson). Na ND precoce, hipertrofia tubular está presente, mas eventualmente fibrose intersticial com atrofia tubular se desenvolve, juntamente com hialinose arteriolar. Em casos avançados, existe um infiltrado de macrófagos e linfócitos T. Estruturalmente, há perda de podócitos e redução da fenestração de células endoteliais. Funcionalmente, há hipertrofia glomerular precoce e aumento da excreção de albumina; e com o avanço da nefropatia, há aumento da proteinúria e diminuição da TFG. Há um desequilíbrio na resistência arteriolar aferente e eferente, resultando em aumento da pressão hidrostática glomerular e hiperfiltração. A ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) aumenta os níveis de angiotensina II, levando a uma vasoconstrição arteriolar eferente e produção de moléculas pró-ativas e pró-bróticas por meio de múltiplos mecanismos. Níveis aumentados de endotelina-1 e urotensina II também contribuem para a vasoconstrição. Várias desregulações do óxido nítrico e do óxido nítrico sintase foram descritas na ND. O óxido nítrico medeia a vasodilatação dependente do endotélio e é formado a partir da L-arginina pelo óxido nítrico sintase endotelial.⁵

O bom controle glicêmico é eficaz na redução das complicações microvasculares diabéticas. Certos medicamentos podem conferir efeitos benéficos independentes da redução da glicose.⁵ A pressão sanguínea estrita e o controle glicêmico, juntamente com o bloqueio do SRAA, continuam sendo o padrão de atendimento para retardar a progressão para DRT. Espera-se que a pesquisa em andamento informe os médicos sobre o uso dos novos medicamentos em ND.¹¹

Terapias combinadas usando antagonistas da aldosterona, inibidores da endotelina e bloqueadores dos receptores da quimiocina com bloqueio do SRA são uma abordagem óbvia que está sendo estudada atualmente em ensaios clínicos. Outra abordagem é o uso de ativadores da AMPK. A metformina ativa a AMPK e pode ser estudada em ensaios clínicos, mas pode ser difícil controlar os efeitos do tratamento na hiperglicemia e na sensibilidade à insulina.¹²

A vitamina D é outro agente que demonstrou efeitos benéficos em modelos animais de doença renal diabética e demonstrou diminuir a albuminúria em pacientes macroalbuminúricos com diabetes tipo 2 tratados com bloqueio de SRA.¹² Um baixo nível de vitamina D é comum em pacientes com DRC. A deficiência de vitamina D está ligada à ativação do SRA e à lesão do podócito. A vitamina D também pode desempenhar um papel na prevenção da transformação epitelial-mesenquimal de células epiteliais tubulares.¹³⁸ Experimentalmente, a vitamina D ativa também atenuou o estresse oxidativo, importante para a proteção celular contra lesão oxidativa. Isto foi associado com redução da ativação de NF-κB e menor albuminúria.⁵ A suplementação de vitamina D pode, portanto, ser um complemento útil às abordagens terapêuticas atuais em ND, que também poderiam ser rigorosamente testadas em ensaios clínicos.¹²

Iniciar inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) como primeira linha no tratamento da doença com terapia dupla de inibidores da ECA e BRA não são mais recomendados^{13,5}; controlar a pressão arterial com uma meta de <140/90 mmHg como alvo para todos os pacientes com diabetes; e iniciar a terapia com estatinas para pacientes <50 anos e com doença renal crônica e diabetes concomitantes e em todos os pacientes com doença renal crônica > 50 anos de idade, independentemente da coexistência de diabetes.¹³

Há muita pesquisa em andamento sobre o tratamento do ND, um estudo sobre ND sobre as complicações e tratamento mostraram que altas doses de tiamina e seus derivados benfotiamina tem mostrado redução na taxa de microalbuminúria em nefropatia diabética experimental, provavelmente devido a um aumento na ativação de protease cinase C, glicação de proteína e estresse oxidativo.¹⁴

O tratamento com um inibidor beta da proteína cinase C normaliza a TFG, diminui a taxa de excreção de albumina e melhora as lesões glomerulares em roedores diabéticos. Pimagedine, um inibidor de segunda geração do produto final de glicação avançada, reduz a excreção urinária de proteínas e diminui a TFG em pacientes com diabetes tipo 1 proteinúrico mostrado em um estudo randomizado controlado por placebo.¹⁴

Na última década, vários estudos ajudaram a elucidar a associação entre inflamação e ND. Agora está claro que o meio inflamatório no diabetes contribui significativamente para o desenvolvimento do ND. Os sistemas TNF-α / TNFR, MCP-1 / CCR2 e ECS desempenham um papel significativo neste cenário e a pesquisa sobre esses mediadores inflamatórios está se movendo rapidamente rumo à sua validação como biomarcadores clínicos e / ou avaliação da eficácia das terapias de alveijamento em ensaios clínicos em humanos.¹⁵

Outro estudo abrange o Dobesilato de cálcio (CaD é um fármaco vasoativo e angioprotetor) que demonstrou um modo de ação único e com múltiplos efeitos em vários estudos experimentais e em diferentes modelos animais de complicações microvasculares diabéticas. No nível molecular, o CaD reduz o estresse oxidativo e inibe os fatores de crescimento, como FGF e VEGF. É importante ressaltar que o estudo evidenciou que o CaD tem se mostrado eficaz no tratamento da retinopatia diabética (principalmente DM tipo 2).¹⁰

Embora mais evidências sejam necessárias para melhor compreender o papel do CaD em outras microangiopatias relacionadas ao diabetes, como a ND, descobertas recentes demonstraram uma forte razão para seu uso na redução da ARAM e marcadores de inflamação, bem como na melhora do endotélio lesado. Seus efeitos sobre o VEGF e sobre o estresse oxidativo o tornam um composto terapêutico atraente, especialmente nos estágios iniciais da doença. Estes estudos, apesar de promissores, necessitam de confirmação adicional em ensaios clínicos prospectivos com CaD.¹⁰

Os resultados de uma investigação indicaram que o tratamento com antioxidantes é clinicamente eficaz para o tratamento de ND no paciente com DM2. No entanto, há uma necessidade de alto grau de cautela para interpretar os resultados dos estudos com uma curta duração do tratamento com antioxidantes. Além disso, para melhores achados e conclusão precisa, são necessários mais estudos controlados, duplo-cegos e randomizados em populações maiores para avaliar os efeitos benéficos do antioxidante na nefropatia diabética.¹⁶

Estudos levantam a importante questão do que pode ser a fonte de podócitos restaurados em ND reversível. Há muito se estabeleceu que os podócitos são células diferenciadas terminalmente com capacidades replicativas limitadas. O desenvolvimento da lesão glomerular na nefropatia diabética envolve interações entre podócitos, endotélio e mesângio. A perda de podócitos é um passo inicial e crítico no desenvolvimento da nefropatia diabética, e a análise de lesões estruturais no mesângio, como a mesangiólise, implica a perda de podócitos como um evento-chave de mediação. A restauração da densidade de podócitos está associada à reversão das lesões estruturais da lesão glomerular diabética avançada morfológicamente neste modelo. Este achado, em conjunto com a demonstração em pacientes diabéticos humanos com nefropatia diabética morfológicamente avançada e com transplantes pancreáticos de longa duração, de aproximadamente dez anos, mostra que sua nefropatia diabética pode ser revertida, sugerindo que a restauração do número e densidade de podócitos é um alvo apropriado para o desenvolvimento de novas terapêuticas para a nefropatia diabética.¹⁷

Em uma meta-análise determinou que a terapia com sulodexide estava associada a uma

redução significativa na excreção urinária de proteínas. O sulodexide tem um efeito renoprotetor através da restauração da permi-selectividade iônica glomerular, mas o mecanismo exato ainda não está claro. Vários mecanismos têm sido propostos, um dos quais depende da semi permeabilidade da GBM (membrana basal glomerular), onde a sulodexide reduz a proteinúria e melhora a função renal via inibição da PKC- β III, ERK, FGF-2 e heparanase-1, prevenindo a transição epitelial-mesenquimal.^{18,5} Outro mecanismo proposto é independente da permi-selectividade do GBM, na qual o sulodexide melhora a disfunção endotelial através da redução do fator de crescimento endotelial vascular.^{18,5} Além disso, um recente estudo experimental com modelo animal indicou que o sulodexide pode proteger a nefropatia precoce (mas não tardia).¹⁸

Com o desenvolvimento de novos agonistas do PPAR γ com efeitos colaterais mínimos, o PPAR γ ganhará novamente o foco de pesquisas. Na verdade, a ativação do PPAR não apenas melhora a doença renal diabética, mas também protege os rins de uma variedade de outros insultos agudos e crônicos. Nas últimas décadas, apenas os bloqueadores do SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) são os primeiros a combater as doenças renais crônicas (DRC). Com a geração e aplicação de novos agonistas do PPAR γ em um futuro próximo, pode-se conceber que o resultado terapêutico da ND e de outros DRCs será significativamente avançado.¹⁹

Inibidores do PPAR- γ tais como pioglitazona e rosiglitazona demonstraram efeitos anti-bróticos e anti-inflamatórios no rim de ratos diabéticos. Em diabéticos tipo 2, a adição de rosiglitazona ao tratamento com metformina por 32 semanas reduziu a albuminúria e pressão arterial independente do controle glicêmico. Os inibidores da DPP-4 (gliptinas) mostraram propriedades anti-inflamatórias e antiapoptóticas em modelos de ND. Em diabéticos tipo 2, o tratamento com sitagliptina por 6 meses reduziu a albuminúria independente da HbA. Em um estudo de alogliptina em diabéticos tipo 2, os pesquisadores mostraram uma redução no estresse oxidativo, mas nenhuma alteração na função renal.⁵ Por fim, os inibidores de SGLT-2, como empaglifozina, podem reduzir a hipertribuição pelo efeito sobre o feedback tubuloglomerular. se esses agentes devem ser agentes preferenciais em pacientes com ND.^{11,5}

Os inibidores de SGLT-2 atualmente oferecem resultados promissores em investigação ativa. Esta classe de medicamentos é seguida por terapias relacionadas com incretinas que podem ser benéficas no tratamento da ND. No entanto, mais pesquisas são necessárias para apoiar seu uso no atraso da progressão do ND.¹¹

Dados de um outro estudo mostram que a inibição de PAR-1 por vorapaxar previne o desenvolvimento de nefropatia diabética em um modelo animal pré-clínico para diabetes tipo I e

identifica PAR-1 como um novo alvo terapêutico a seguir no contexto da nefropatia diabética.²⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Nefropatia Diabética e Doença Renal Terminal continuam sendo um problema significativo e crescente, apesar dos melhores esforços para limitar o impacto da doença em danos nos órgãos-alvo. Em um ambiente tão complexo de diabetes, em que nenhum tratamento isolado pode deter a progressão da ND, uma abordagem multifatorial continua sendo a mais sensata. Isso deve incluir controle glicêmico ideal e inibição do SRAA para hipertensão ou albuminúria.

Novas abordagens terapêuticas promissoras para o tratamento da doença renal diabética estão se expandindo rapidamente. Embora mais pesquisas sejam necessárias, um grande desafio para o desenvolvimento de novas terapias será decidir quais ideias promissoras seguir e depois traduzir essas ideias em estratégias inovadoras de atendimento médico para o tratamento de pacientes com doença renal diabética.

REFERÊNCIAS

1. Braunwald E et al. Medicina Interna de Harrison (Voll.). 18ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. LONGO, Dan L. Medicina interna de Harrison. 18. ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2013. 2 v. ISBN 978-85-8055-122-8 (obra compl.).
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo: Editora Clannad, 2017. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
3. CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA. Ministério da saúde Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica DIABETES MELLITUS. Cadernos de Atenção Básica - n.º 16. Brasília - DF 2006. http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16df
4. CADERNOS DE ATENCAO BÁSICA. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção Básica DIABETES MELLITUS. Cadernos de Atenção Básica - n.º 36. Brasília - DF 2013. http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf
5. Lim A. K. H. Diabetic nephropathy – complications and treatment. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014;7 361–381
6. Ferreira, L T, Saviolli I H, Valentil V E, Abreu L C A. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações Diabetes mellitus: hyperglycemia and its chronic complications. Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde, v.36, n. 3, p. 182-8, Set/Dez 2011
7. Gomes M B, Bregman R, Kirsztajn G M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Revista Associação Médica Brasileira 2010; 56(2): 248-53
8. Protocolo de Atenção à Saúde Manejo da Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde. Portaria SES-DF Nº 161 de 21 de fevereiro de 2018, publicada no DODF Nº 37 de 23.02.2018.

9. Ministério da Saúde Secretaria de Políticas de Saúde Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes mellitus. Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus. Brasília - 2002. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus / Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001
10. Haller H, Ji L Stahl K, Bertram A, Menne J. Molecular Mechanisms and Treatment Strategies in Diabetic Nephropathy: New Avenues for Calcium Dobesilate—Free Radical Scavenger and Growth Factor Inhibition. *BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 1909258, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2017/1909258>
11. Keri K C, Samji N S, Blumenthal S. Diabetic nephropathy: newer therapeutic perspectives. *JOURNAL OF COMMUNITY HOSPITAL INTERNAL MEDICINE PERSPECTIVES* 2018, VOL. 8, NO. 4, 200–207 <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1500423>
12. Johnson S A, Spurney R F. Twenty years after ACEIs and ARBs: emerging treatment strategies for diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 309: F807–F820, 2015. First published September 2, 2015
13. Kowalski A, Krikorian A, Lerma E V. Diabetic Nephropathy for the Primary Care Provider: New Understandings on Early Detection and Treatment. *The Ochsner Journal* 14:369–379, 2014. Academic Division of Ochsner Clinic Foundation
14. Nazar C M J. Diabetic nephropathy; principles of diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *J Nephropharmacol.* 2014; 3(1): 15–20. <http://www.jnephropharmacology.com>
15. Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, Gruden G. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment. Received: 16 July 2014 / Accepted: 21 September 2014 Ó Springer Science+Business Media New York 2014
16. Kandhare A D, Mukherjee A, Bodhankar S L. Antioxidant for treatment of diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Chemico-Biological Interactions* 278 (2017) 212–221
17. Alpers C E, Hudkins K L. Pathology identifies glomerular treatment targets in diabetic nephropathy. *Kidney Reserch and Clinical Practice* 37:106-111, 2018(2) pISSN: 2211-9132 • eISSN: 2211-9140 <https://doi.org/10.23876/j.krcp.2018.37.2.106>
18. Li R, Xing J, Mu X, Wang H, Zhang L, Zhao Y et al. sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy, a meta-analysis and literature review. *Drug Design, Development and Therapy* 2015:9
19. Jia Z, Sun Y, Yang G, Zhang A, Huang S, Heiney K M et al. New Insights into the PPAR γ Agonists for the Treatment of Diabetic Nephropathy. Hindawi Publishing Corporation PPAR Research Volume 2014, Article ID 818530, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/818530>
20. Waasdorp M, Duitman J W, Florquin S, Spek C A. Vorapaxar treatment reduces mesangial expansion in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice. www.oncotarget.com *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 31). Published: April 24, 2018