



Mecanismos Patológicos e Abordagens Terapêuticas na Nefropatia Diabética

Bianca Balbino Sartório Henriques ¹, Anna Victoria Emerick César ², Laisa De' Nadai Pin³, Ana Carollina Bellan Oliveira⁴, Camilli De' Nadai Alvarenga⁵, Leandra Célia Amaral Corrêa⁶, Victória Bello de Mendonça⁷, Roberta Garruth Bazilio⁸, Júlia Barros de Carvalho⁹, Caroline Martins Pereira¹⁰, Raissa Pereira Viana¹¹, Julia Candido Zoppé¹²

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

A Nefropatia Diabética (DN) é uma complicação severa do diabetes mellitus que tem mostrado um aumento significativo nas últimas décadas. Caracteriza-se pela presença de albuminúria persistente, frequentemente acompanhada de outras alterações. Possui diversos fatores de risco e uma incidência maior observada em afro-americanos, asiáticos e nativos americanos. A patogênese da DN é complexa e envolve estresse oxidativo, desequilíbrios hormonais e inflamação crônica, levando a alterações estruturais nos glomérulos. O controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial é atualmente a principal estratégia terapêutica, embora não consiga reverter os danos renais já estabelecidos. Estudos recentes estão investigando novas terapias, incluindo a atuação do sistema imunológico, para potencialmente reverter a doença.

Palavras-chave: Nefropatias Diabéticas, Diabetes Mellitus, Patologia.

Pathological Mechanisms and Therapeutic Approaches in Diabetic Nephropathy

ABSTRACT

Diabetic Nephropathy (DN) is a severe complication of diabetes mellitus that has shown a significant increase in recent decades. It is characterized by the presence of persistent albuminuria, often accompanied by other changes. It has several risk factors and a higher incidence seen in African Americans, Asians and Native Americans. The pathogenesis of DN is complex and involves oxidative stress, hormonal imbalances and chronic inflammation, leading to structural changes in the glomeruli. Strict control of blood glucose and blood pressure is currently the main therapeutic strategy, although it cannot reverse established kidney damage. Recent studies are investigating new therapies, including targeting the immune system, to potentially reverse the disease.

Keywords: Diabetic Nephropathies, Diabetes Mellitus, Pathology.

Instituição afiliada – Acadêmico de Medicina da Faculdade Brasileira Multivix ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Junho e publicado em 15 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2075-2081>

Autor correspondente: Bianca Balbino Sartório Henriques biancabsh.cachu@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Nefropatia Diabética (DN) é uma complicação grave do Diabetes Mellitus que tem sido observada em crescente aumento nos últimos anos. O que eleva o risco de insuficiência renal, e pode levar à diálise e transplante renal. A marca registrada da DN caracteriza-se por albuminúria persistente, acompanhada de retinopatia diabética, na ausência de outras causas possíveis de doença renal. Embora a proteinúria seja um marcador comum, uma minoria de pacientes pode desenvolver diminuição da função renal sem apresentar níveis elevados de proteínas na urina (SAMSU, 2021).

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética, como: hiperglicemia crônica, tabagismo, obesidade, fatores genéticos e idade avançada. Os estudos ainda sugerem que a incidência da doença é maior em afro-americanos, asiáticos e nativos americanos do que em caucasianos (SAMSU, 2021).

Os distúrbios metabólicos relacionados ao diabetes, como a hiperglicemia crônica, desencadeiam uma série de alterações celulares e moleculares nos rins, incluindo: estresse oxidativo, desequilíbrios hormonais e inflamação crônica, que são fundamentais na patogênese da DN (SAMSU, 2021). Esses processos não apenas levam às alterações estruturais nos glomérulos, como: expansão mesangial glomerular, espessamento da membrana celular basal, perda de podócitos, glomerulosclerose nodular e destruição de células endoteliais, mas também exacerbam a disfunção renal ao longo do tempo (CHEN et al., 2022).

A triagem da DN baseia-se principalmente na avaliação da albuminúria, sendo este o marcador primário para o diagnóstico e monitoramento da progressão da doença. O controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial são as estratégias terapêuticas mais eficazes atualmente para retardar a progressão da DN, embora não sejam capazes de reverter os danos renais estabelecidos. Pesquisas estão em curso para desenvolver novas terapias que possam interromper os mecanismos subjacentes à progressão da DN.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de junho a julho de 2024, com o objetivo de descrever sobre a Nefropatia diabética a partir de uma visão ampla. Ela analisa e interpreta a produção científica disponível, oferecendo uma perspectiva teórica ou contextual sobre o assunto. Para responder à questão norteadora “O que a literatura especializada em saúde, dos últimos 10 anos, traz a respeito dos mecanismos patológicos e abordagem terapêutica na Nefropatia diabética?” foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na USA National Library of Medicine (PubMed). Por meio da busca avançada, utilizando-se dos seguintes termos delimitadores de pesquisa, como descritores para o levantamento de dados dos últimos 10 anos: “Diabetic Nephropathies and Pathology”.

Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de janeiro de 2014 a julho de 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foi priorizado os tipos revisões e ensaios clínicos randomizados e controlados, todos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão: artigos duplicados e aqueles que não abordam diretamente a proposta ou não atendiam aos demais critérios de inclusão. Na primeira pesquisa foram encontrados um total de 8.128 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 293 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 05 estudos para compor a coletânea.

RESULTADOS

A Nefropatia Diabética (DN) é uma complicação grave do diabetes mellitus, isso porque, a doença renal diabética tem início por distúrbios no metabolismo da glicose causados pelo diabetes que desencadeiam diversos processos metabólicos, hemodinâmicos, inflamatórios e fibróticos que corroboram na progressão da doença. A partir disso, espera-se que haja um aumento significativo no número de pessoas com DN paralelo à crescente nos casos de diabetes no mundo (TUTTLE et., al 2022). A patogênese dessa patologia é complexa e envolve muitas vias e mediadores que contribuem no desenvolvimento e progressão da DN, como: estresse oxidativo, angiotensina e processos inflamatórios (SAMSU, 2021).

O estresse oxidativo é a parte inicial da doença e ativa diversas vias em quase todas as células dos rins, incluindo as células endoteliais e tubulares. O aumento do estresse oxidativo aumenta os níveis de proteínas pró inflamatórias, que promove a infiltração de macrófagos e a secreção de citocinas, causando inflamação local e sistêmica (SAMSU, 2021). Dessa forma, estes ativam e recrutam monócitos e macrófagos, aumentando a resposta inflamatória em cascata e contribuindo para a remodelação da arquitetura renal. Sendo assim, pode gerar danos aos podócitos, células mesangiais e endoteliais, o que resulta em proteinúria e fibrose, acometendo, principalmente, o glomérulo, região mais sensível ao estresse do que outras regiões do rim. Nessa região, no estágio inicial, há hipertrofia tubular, mas posteriormente verifica-se processos de fibrose intersticial com atrofia tubular. Já no estágio avançado o rim com lesões é invadido por células imunes, o que aumenta a excreção de proteínas, substâncias que em condições normais não são excretadas, e prejudica a filtração glomerular (CHEN et al., 2022).

A contribuição hormonal para desenvolvimento da DN está relacionada à angiotensina II que através de vários efeitos auxilia no desenvolvimento de lesão renal, como: aumento de pressão capilar glomerular e de permeabilidade, estimula proliferação e síntese de citocinas. Entretanto, estudos recentes apontam que a inflamação também é importante na progressão da DN, apoiando que as interleucinas (IL 1, IL-6, IL-18) desempenham papel fundamental no desenvolvimento da doença, uma vez que, danificam a arquitetura renal e desencadeiam processo de transição epitelial para mesenquimal. O aumento nos níveis de IL-6 está relacionado paralelamente à

gravidade da albuminúria e também às mudanças morfológicas, como espessamento da membrana basal glomerular (SAMSU, 2021).

A história natural da Nefropatia Diabética é baseada em estágios, sendo eles: microalbumunúria, seguida por macroalbuminúria e diminuição da função renal, isso explica por que a triagem da doença é baseada na avaliação da albuminúria. A triagem deve ser realizada em todos os indivíduos com diabetes tipo 2, verificando a função renal junto a albuminúria no diagnóstico e no acompanhamento anual posterior do paciente, já nos pacientes com diabetes tipo 1 essa avaliação se inicia após 5 anos do diagnóstico. Logo, caso alguma alteração seja verificada com aumento da albuminúria testes repetidos em um pequeno intervalo de tempo de 3 a 6 meses devem ser realizados para confirmar o possível aumento. Uma vez confirmado, deve-se avaliar a presença de demais comorbidades associadas ao quadro de DN do indivíduo, os mais encontrados são: diminuição da função renal, retinopatia diabética e redução da taxa de filtração glomerular (SAMSU, 2021).

O tratamento padrão da DN se concentra no controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial. No entanto, há uma necessidade urgente de novos estudos para desenvolver terapias que possam reverter a doença, focando nos mecanismos patológicos envolvidos. Estudos recentes sugerem que o sistema imunológico pode desempenhar um papel importante na DN, oferecendo uma possível via para novas abordagens terapêuticas. Devido à falta de opções terapêuticas eficazes para reverter a DN, muitos pacientes acabam necessitando de diálise e transplante renal (YU et., al 2023).

A pesquisa contínua é essencial para descobrir novas formas de tratar e, possivelmente, reverter a nefropatia diabética, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a necessidade de intervenções extremas como a diálise e o transplante renal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Nefropatia Diabética representa uma grave complicação do diabetes mellitus com impacto significativo na saúde renal e qualidade de vida dos pacientes. A prevalência crescente da DN exige uma abordagem robusta para sua triagem e manejo. A avaliação regular da albuminúria é crucial para a detecção precoce e o monitoramento da progressão da doença. Embora o controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial seja fundamental para retardar a progressão da DN, ainda não existem terapias capazes de reverter completamente os danos renais já estabelecidos.

A compreensão dos mecanismos patológicos envolvidos na DN, incluindo o papel do estresse oxidativo, dos desequilíbrios hormonais e da inflamação crônica, é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A continuidade da pesquisa é vital para a descoberta de novos tratamentos e estratégias que possam efetivamente reverter a nefropatia diabética, reduzir a necessidade de diálise e transplante renal e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A integração de abordagens terapêuticas inovadoras e a prática clínica baseada em evidências serão fundamentais para enfrentar os desafios impostos pela nefropatia diabética no futuro.

REFERÊNCIAS

CHEN, Jiahao et al. Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 958790, 2022.

ELENDU, Chukwuka et al. Comprehensive advancements in the prevention and treatment of diabetic nephropathy: A narrative review. **Medicine**, v. 102, n. 40, p. e35397, 2023.

SAMU, Nur. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. **BioMed research international**, v. 2021, n. 1, p. 1497449, 2021.

TUTTLE, Katherine R. et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. **Kidney international**, v. 102, n. 2, p. 248-260, 2022.

YU, Jiawei et al. Pathophysiology of diabetic kidney disease and autophagy: A review. **Medicine**, v. 102, n. 30, p. e33965, 2023.