

FACULDADE DA SAÚDE E ECOLOGIA HUMANA

**O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE
2 NA NEFROPATIA DIABÉTICA: uma revisão de literatura**

**Vespasiano
2023**

GIOVANNA APARECIDA MARQUES REZENDE

LUANA ALVES LIMA

NATHÁLIA CAMPOS MOREIRA LEAL RIBEIRO

MONIQUE CASSIANO LOPES

THAISE FONTES ALMEIDA

O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NA NEFROPATIA DIABÉTICA: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina

Orientador: Prof. Rotsen Caetano Sampaio Martins Frade

**Vespasiano
2023**

U86 Uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose-2 na nefropatia diabética: uma revisão de literatura, O. / Giovanna Marques Rezende... [et al.]. – Vespasiano, 2023.
49f.

Orientador: Rotsen Caetano Sampaio Martins Frade.

Trabalho de conclusão de curso (Medicina) – Faculdade da Saúde e Ecologia Humana – FASEH, 2023.

Outros autores: Luana Alves Lima, Nathália Campos Moreira Leal Ribeiro, Monique Cassiano Lopes, Thaise Fontes Almeida.

1. Nefropatias. 2. Doença Renal Crônica. 3. Inibidor do SGLT2. 4. Nefropatias Diabéticas. I. Rezende, Giovanna Marques. II. Lima, Luana Alves. III. Ribeiro, Nathalia Campos Moreira Leal. IV. Lopes, Monique Cassiano. V. Almeida, Thaise Fontes. VI. Faculdade da Saúde e Ecologia Humana. VII. Título.

CDD 616.462

Bibliotecária responsável: Denise Cristina de Castro – CRB 6/1941.

FOLHA DE APROVAÇÃO

GIOVANNA MARQUES REZENDE

LUANA ALVES LIMA

NATHÁLIA CAMPOS MOREIRA LEAL RIBEIRO

MONIQUE CASSIANO LOPES

THAISE FONTES ALMEIDA

O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NA NEFROPATIA DIABÉTICA: uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade da Saúde e Ecologia Humana como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

FASEH 2023

Vespasiano 2023

Prof. Rotsen Caetano Sampaio Martins Frade – FASEH (Orientador)

Prof. Fulano de Tal – INSTITUIÇÃO

Prof. Fulano de Tal – INSTITUIÇÃO

AGRADECIMENTO

Primeiramente, gostaríamos de agradecer a Deus por nos guiar com saúde e força até o final deste trabalho de conclusão de curso.

Agradecemos ao nosso orientador, Rotsen Caetano Sampaio Martins Frade, por aceitar conduzir o trabalho de pesquisa com dedicação e confiando no esforço de cada uma de nós.

À todos os nossos professores do curso de Medicina da FASEH pelos ensinamentos e pela construção das profissionais que estamos nos tornando.

Em especial, somos gratas à professora Jaqueline pela grande atenção dispensada que se tornou essencial para que este trabalho fosse concluído.

Gratidão aos nossos pais, familiares, companheiros e amigos pela presença, apoio e pelo amor incondicional ao longo dessa trajetória.

RESUMO

Introdução: A nefropatia diabética tem uma grande prevalência mundial, sendo uma das complicações microvasculares mais graves da diabetes. Atualmente, existem estudos que mostram a ação promissora do uso de inibidores de Cotransportador de Sódio-Glicose-2 iSGLT2 em pacientes com tal patologia. **Objetivo:** Realizar uma revisão narrativa da literatura abordando os efeitos dos iSGLT2 em pacientes com nefropatia diabética. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada com artigos da base de dados Lilacs, Medline e Pubmed. Para a busca dos artigos foram utilizadas quatro palavras chaves: doença renal crônica, inibidor do SGLT2, nefropatias e nefropatias diabéticas. Após realizar todos os cruzamentos entre os descritores, foram encontrados 328 artigos, sendo selecionados 32 para leitura, análise e discussão de seus resultados entre os seis pesquisadores independentes. **Resultados:** Foi observado ao longo dos estudos que os Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose-2 possuem caráter nefroprotetor, cursando com redução do risco da progressão da doença renal. Além disso, os efeitos adversos não demonstram impacto relevante diante dos benefícios apresentados, atestando um bom padrão de segurança. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que o uso da classe medicamentosa em pacientes portadores de nefropatia diabética mostrou-se benéfica. Sendo assim, houve melhora significativa do curso da doença com melhor controle glicêmico e pressórico.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Inibidor do SGLT2. Nefropatias. Nefropatias diabéticas.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic nephropathy has a high prevalence worldwide, being one of the most serious microvascular complications of diabetes. Currently, there are studies showing the promising action of the use of Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with this pathology. **Objective:** To perform a systematic review of the literature addressing the effects of SGLT2 in patients with diabetic nephropathy. **Methodology:** This is a literature review of articles from the Lilacs, Medline and Pubmed databases. To search the articles four key words were used: chronic kidney disease, SGLT2 inhibitor, nephropathies and diabetic nephropathies. After performing all the cross-references between the descriptors, 328 articles were found, and 32 were selected for reading, analysis, and discussion of their results among the six independent researchers. **Results:** It was observed throughout the studies that Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors have a nephroprotective character, leading to a reduction in the risk of kidney disease progression. Moreover, the adverse effects do not show relevant impact compared to the benefits presented, attesting to a good standard of safety. **Conclusion:** It is concluded, therefore, that the use of this drug class in patients with diabetic nephropathy proved beneficial. Thus, there was significant improvement in the course of the disease, and better glycemic and blood pressure control.

Key words: Chronic kidney disease. SGLT2 inhibitor. Nephropathies. Diabetic nephropathies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos	17
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultado dos artigos encontrados Biblioteca Virtual em Saúde sobre o uso de inibidores de Cotransportador de Sódio-Glicose-2 iSGLT2 para nefropatia diabética no período de 2020 a 2022	18
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

iSGLT2. - Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose-2

DM. - Diabetes Mellitus

ND. - Nefropatia Diabética

DM2. - Diabetes mellitus tipo 2

ND. - Nefropatia Diabética

IECA. - Inibidores da enzima de conversão de angiotensina

BRA. - Bloqueadores de receptores da angiotensina

DRD. - Doença renal do diabetes

TFG. - Taxa de filtração glomerular

UACR. - Razão albumina creatinina urinária

eGFR. - Taxa de filtração glomerular estimada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. MATERIAIS E MÉTODO	15
3. RESULTADOS	16
4. DISCUSSÃO	24
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS.....	27

O USO DE INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 NA NEFROPATIA DIABÉTICA: uma revisão de literatura

Giovanna Marques Rezende; Luana Alves Lima^I; Nathália Campos Moreira Leal Ribeiro^I; Monique Cassiano Lopes^I; Thaise Fontes Almeida^I; Rotsen Caetano Sampaio Martins Frase^{II}

^IAcadêmicos 11^o período FASEH, Vespasiano, MG, Brasil

^{II}Médico Dermatologista, professor da FASEH, Vespasiano, MG, Brasil

RESUMO

Introdução: A nefropatia diabética tem uma grande prevalência mundial, sendo uma das complicações microvasculares mais graves da diabetes. Atualmente, existem estudos que mostram a ação promissora do uso de inibidores de Cotransportador de Sódio-Glicose-2 iSGLT2 em pacientes com tal patologia. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura abordando os efeitos dos iSGLT2 em pacientes com nefropatia diabética. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada com artigos da base de dados Lilacs, Medline e Pubmed. Para a busca dos artigos foram utilizadas quatro palavras chaves: doença renal crônica, inibidor do SGLT2, nefropatias e nefropatias diabéticas. Após realizar todos os cruzamentos entre os descritores, foram encontrados 328 artigos, sendo selecionados 32 para leitura, análise e discussão de seus resultados entre os seis pesquisadores independentes. **Resultados:** Foi observado ao longo dos estudos que os Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose-2 possuem caráter nefroprotetor, cursando com redução do risco da progressão da doença renal. Além disso, os efeitos adversos não demonstram impacto relevante diante dos benefícios apresentados, atestando um bom padrão de segurança. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que o uso da classe medicamentosa em pacientes portadores de nefropatia diabética mostrou-se benéfica. Sendo assim, houve melhora significativa do curso da doença com melhor controle glicêmico e pressórico.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Inibidor do SGLT2. Nefropatias. Nefropatias diabéticas.

Introduction: Diabetic nephropathy has a high prevalence worldwide, being one of the most serious microvascular complications of diabetes. Currently, there are studies showing the promising action of the use of Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in patients with this pathology. **Objective:** To perform review of the literature addressing the effects of SGLT2 in patients with diabetic nephropathy. **Methodology:** This is a literature review of articles from the Lilacs, Medline and Pubmed databases. To search the articles four key words were used: chronic kidney disease, SGLT2 inhibitor, nephropathies and diabetic nephropathies. After performing all the cross-references between the descriptors, 328 articles were found, and 32 were selected for reading, analysis, and discussion of their results among the six independent researchers. **Results:** It was observed throughout the studies that Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors have a nephroprotective character, leading to a reduction in the risk of kidney disease progression. Moreover, the adverse effects do not show relevant impact compared to the benefits presented, attesting to a good standard of safety. **Conclusion:** It is concluded, therefore, that the use of this drug class in patients with diabetic nephropathy proved beneficial. Thus, there was significant improvement in the course of the disease, and better glycemic and blood pressure control.

Key words: Chronic kidney disease. SGLT2 inhibitor. Nephropathies. Diabetic nephropathies.

1.0 INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica na qual o corpo não produz insulina ou não consegue empregar adequadamente a insulina que produz, conseqüentemente, gera uma hiperglicemia. A hiperglicemia crônica resultante do diabetes está relacionada a disfunções macro e microvasculares lesando diversos sistemas, principalmente renal, cardiovascular e neuronal.

Em relação à disfunção renal, a Nefropatia Diabética (ND) é uma das complicações microvasculares mais graves. Caracteriza-se pela deficiência gradativa da funcionalidade renal, o que se dá por modificações estruturais que levam à proteinúria. O curso da doença é lento e silencioso, requer acompanhamento rigoroso e medidas de controle para retardar a progressão da doença. (Kalluri, et all. 2021).

Os medicamentos pertencentes a classe dos inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose-2 (iSGLT2), representados por: Canaglifozina, Dapaglifozina, Empaglifozina, Ertuglifozina e Sotaglifozina, são utilizados como terapia adicional de proteção renal, eles atuam reduzindo o risco da progressão da ND entre os pacientes que já utilizam inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) e a terapia inicial recomendada (Wheeler, et all. 2020). O mecanismo de ação é de excreção de glicose na urina, bloqueando a recaptação da glicose e sódio no túbulo renal proximal e, assim, reduzindo os níveis de glicose no sangue. Apenas o controle glicêmico não explica totalmente a capacidade dos inibidores de SGLT2 de retardar o declínio progressivo da função renal ao longo do tempo. (Cherney, et all. 2020).

A presente revisão bibliográfica incluiu diversos artigos que analisaram grandes estudos, dentre eles: DAPA-CKD (2020), CREDENCE (2019), EMPA-REG OUTCOME (2015), DECLARE-TIMI 58 (2018) e EMPEROR-Reduced (2020), com o objetivo de avaliar o benefício do uso dos iSGLT2, associados principalmente, a uma progressão mais lenta da doença renal.

2.0 MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura e para a elaboração desta pesquisa foram determinadas as seguintes etapas metodológicas: questão norteadora, seleção e obtenção dos artigos (critérios de inclusão e exclusão); avaliação dos estudos pré-selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão.

Para a primeira etapa foi elaborada a seguinte questão norteadora para o estudo: qual a eficácia dos novos tratamentos medicamentosos em pacientes que possuem nefropatia diabética? A próxima etapa constituiu-se pela seleção dos artigos, por meio de busca das publicações da literatura científica, no período de 2020 a 2022 nos idiomas inglês e português, na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Nesta, é possível realizar uma busca simultânea das publicações relevantes nas principais bases de dados científicos no campo nacional e internacional: Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde). Além disso, utilizamos também a base de dados Pubmed.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos artigos foram: ser artigo original; responder à questão norteadora; ter disponibilidade eletrônica na forma de texto completo, metanálises, revisões sistemáticas, ensaio clínico controlado, ter sido publicado no período supracitado nos idiomas português ou inglês. Foram excluídos: estudos repetidos em uma ou mais bases de dados, não adequação ao tema e estudos com conclusões pouco claras.

Para a busca dos artigos foram utilizadas quatro palavras chaves indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): nefropatias, nefropatias diabéticas, Inibidor do SGLT2 e doença renal crônica, e realizadas todas as possibilidades de cruzamento entre os descritores selecionados através de duas estratégias de busca (A e B). Na estratégia A, as palavras chaves foram cruzadas utilizando-se o operador booleano AND; na estratégia B, os cruzamentos foram realizados através do operador booleano OR.

3.0 RESULTADOS

Realizados todos os cruzamentos entre os descritores, foram encontrados 120 artigos na BVS e 208 no Pubmed, os quais passaram por uma pré-seleção através da leitura dos títulos e dos resumos, quando necessário. Ao término dessa fase, foram pré-selecionados 30 artigos e lidos na íntegra de modo a identificar a adequação dos mesmos aos critérios de inclusão destinados a esta revisão.

Concluídas as etapas de pré-seleção dos artigos, foram excluídos 04, chegando-se a uma amostra final de 26, apresentados no quadro 1.

Quanto à origem das publicações, vinte e cinco artigos selecionados são internacionais, dos quais 7 eram provenientes de países da Europa, 7 eram provenientes dos Estados Unidos, 3 do Japão, 3 da Austrália e os outros China e Japão. Em relação ao cenário nacional, foi identificado 1 artigo publicado do estado de São Paulo.

No que diz respeito ao desenho metodológico dos artigos selecionados, identificou-se que destes: 1 utilizou como método estudo de coorte, 10 são estudos randomizados, 7 metanálise, 5 são metanálise e revisão sistemática. Somente 3 estudos são apenas revisões de literatura.

Dentre os artigos selecionados, 70% citaram os estudos: CREDENCE (2019), DAPA-CKD (2020) enquanto 3% citaram EMPA-REG OUTCOME (2015), DECLARE-TIMI 58(2018) e EMPEROR- Reduced (2020).

Os principais medicamentos citados nos estudos selecionados foram respectivamente: Empagliflozina, Dapagliflozina, Canagliflozina e Luseogliflozina.

De acordo com os artigos, os estudos CREDENCE (2019) e DAPA-CKD (2020) mostraram uma redução significativa no risco de progressão da doença renal crônica (DRC) com os inibidores de SGLT2 Canagliflozina e Dapagliflozina, sendo o DAPA-CKD (2020) o primeiro ensaio a relatar que os inibidores de SGLT2 são eficazes em pacientes com e sem DM2 para retardar a progressão da DRC e reduzir o risco de mortalidade por todas as causas.

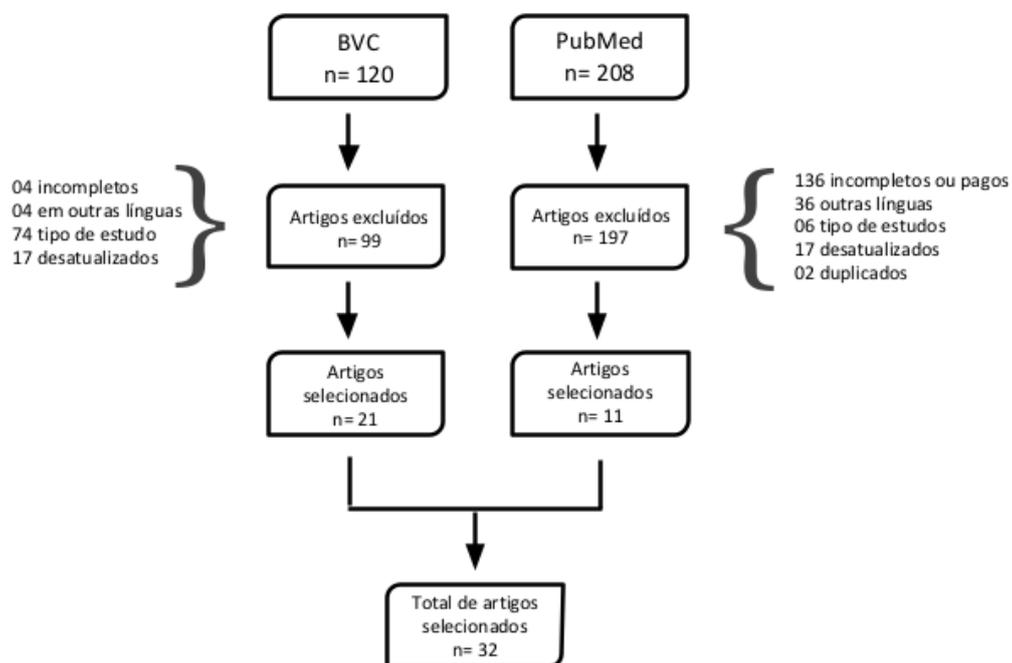
Os resultados renais mostraram uma redução significativa do risco de insuficiência renal aguda, progressão da DRC, mortalidade renal e melhora na relação albumina

creatinina urinária. É importante ressaltar também, que as evidências clínicas disponíveis para o manuseio da glicose renal com inibição do SGLT2 confirmam não apenas a redução efetiva da glicose em pacientes com função renal preservada, mas também reduções auxiliares na perda de peso corporal e um perfil metabólico favorável no DM2.

Outras questões discutidas foram sobre a redução de custos na saúde, devido aos benefícios desses medicamentos tendo em vista a carga de morbidade e mortalidade da ND e o impacto da progressão da doença renal crônica nas despesas em saúde.

Ademais, os estudos destacam efeitos adversos no uso de iSGLT2, em 80% dos artigos foram ressaltados o aumento de risco de infecção genital e discreto aumento do risco de infecção do trato urinário. Além disso, a Canaglifozina foi associada a maior incidência de fraturas ósseas e amputações de membros inferiores. A ocorrência de cetoacidose euglicêmica é rara.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria

Quadro 1. Resultado dos artigos encontrados Biblioteca Virtual em Saúde sobre o uso de inibidores de Cotransportador de Sódio-Glicose-2 (iSGLT2) para nefropatia diabética no período de 2020 a 2022.

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
1	Beneficial Effects of Ipragliflozin on the Renal Function and Serum Uric Acid Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 12-week, Open-label, Active-controlled Trial	Pubmed	Intern Med 59: 601-609, 2020	Japão / Inglês	Examinar os efeitos adjuvantes, em comparação com o tratamento antidiabético existente, do inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 ipragliflozina no controle glicêmico e os fatores de risco de doença cardiovascular (DCV) e doença renal crônica (DRC) em pacientes com Diabetes tipo 2.
2	Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials	Pubmed	Advances in therapy - Adv Ther 39:193-220, 2022	Estados Unidos / Inglês	Explorar os tratamentos com novas classes de medicamentos para aumentar os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) avaliados em pacientes com DRC desde 1990 para entender o que os dados
3	Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis	Medline	<i>Cardiovasc Diabetol</i> 20:14, 2021	Inglaterra / Inglês	Comparação do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e um composto de desfechos renais. Realização de uma meta-análise de rede para comparar indiretamente os inibidores de SGLT-2 com GLP-1 RAs
4	Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure,	Pubmed	<i>Cardiovasc Diabetol</i> 21: 20, 2022.	Estados Unidos/ Inglês	Estabelecer a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 iniciados em pacientes hospitalizados por ICA.

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
5	The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs	Medline	<i>Cardiovasc Diabetol</i> 21 :42, 2022.	Itália / Inglês	Metanálise de rede para comparar o efeito sobre os resultados cardiorenais entre RAs GLP-1, inibidores de SGLT-2 e inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).
6	A literature review and meta-analysis of safety profiles of SGLT2 inhibitors in Japanese patients with diabetes mellitus	Pubmed	Scientific Reports 11 :13472, 2021	Japão / Inglês	Avaliar os perfis de segurança dos inibidores de SGLT2 em pacientes japoneses com DM.
7	The Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular and Renal Outcomes in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis	Pubmed	Cardiorenal Med 10 :1–10, 2020	Estados Unidos / Inglês	Meta análise e revisão sistemática que irá avaliar a eficácia do SGLT2i em desfechos cardiovasculares e renais em geral, e em pacientes com TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73 m ² em particular.
8	Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials	Pubmed	BMJ 372 :m4573, 2021	Austrália / Inglês	Avaliar os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT-2) e os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) em pacientes com diabetes tipo 2 com risco cardiovascular e renal variável.
9	Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination	Pubmed	Circulation, 142 :1713–1724, 2020	Escócia / Inglês	Avaliar o efeito diurético e natriurético da empaglifozina em combinação com diuréticos de alça.

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
	With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure				
10	Do SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review	Pubmed	Cureus 13(9): e17668, 2021	Estado Unidos / Inglês	Determinar a eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução de complicações cardiovasculares e renais e abordar questões de segurança em participantes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2).
11	SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection	Medline	Rev assoc med bras 66(suppl 1):s17-s24, 2020	Brasil / Inglês	Avaliar a eficácia dos inibidores do cotransportador sódio-glicose-2 (SGLT2), representados pela empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, que estão apresentando resultados satisfatórios e fortes em diversos ensaios clínicos, principalmente no que diz respeito à redução da mortalidade cardiovascular, redução de internações por insuficiência cardíaca, redução da albuminúria e manutenção a longo prazo da taxa de filtração glomerular.
12	The Urinary Glucose Excretion by Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitor in Patients With Different Levels of Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis	Medline	Front. Endocrinol. 12:814074, 2021	China / Inglês	Revisão sistemática e meta-análise para comparar a excreção urinária de glicose mediada por SGLT2i entre indivíduos com diferentes níveis de função renal.
13	Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Protects Against Diabetic Neuropathy and	Medline	Front. Endocrinol. 13:864332,2022	Japão / Inglês	Estudo de acompanhamento de três anos teve como objetivo elucidar se os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2is) têm alguma proteção contra neuropatia e nefropatia diabéticas em pacientes com diabetes tipo 2 através da redução

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
	Nephropathy in Modestly Controlled Type 2 Diabetes: Follow-Up Study				da variabilidade na glicemia e fatores extraglicêmicos ou suas médias.
14	The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics	Medline	Nephrol Dial Transplant 35: 1700–1711, 2020	Inglaterra / Inglês	Avaliar o efeito do inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) dapagliflozina em eventos renais e cardiovasculares em participantes com DRC com e sem diabetes tipo 2 (DM2).
15	Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications	Medline	Nephrol Dial Transplant 35: i3–i12, 2020	Inglaterra / Inglês	Avaliar o uso de iSGLT2 e a variabilidade de efeitos farmacodinâmicos e clínicos além da redução glicêmica, incluindo propriedades anti-hipertensivas e antialbuminúricas e a capacidade de reduzir a hipertensão glomerular.
16	Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial	Medline	Nephrol Dial Transplant 35: 274–282, 2020	Estados Unidos / Inglês	DAPA-CKD é um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual aproximadamente 4.300 pacientes com DRC estágios 2-4 e excreção urinária elevada de albumina serão incluídos. Avaliará o efeito do inibidor de SGLT2 dapagliflozina em eventos renais e cardiovasculares em uma ampla gama de pacientes com DRC com e sem diabetes.
17	Acute and Chronic Effects of SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Renal Oxygenation and Blood Pressure Control in Nondiabetic Normotensive Subjects: A Randomized, Placebo-Controlled Trial	Medline	J Am Heart Assoc. 9:e016173, 2020	Suíça / Inglês	Avaliar se a empagliflozina modifica a oxigenação renal como um possível mecanismo de proteção renal e determinamos os efeitos metabólicos, renais e hemodinâmicos da empagliflozina em indivíduos não diabéticos.
18	Association of SGLT2 Inhibitors With	Medline	JAMA Cardiol.6(2):148-158;2021	Estados Unidos / Inglês	Realizar meta-análises que avaliem os resultados CV e renais de todos os 4 inibidores de SGLT2

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
	Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes				disponíveis em pacientes com diabetes tipo 2.
19	Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes under Insulin Glargine Combined with Other Oral Hypoglycemic Drugs	Pubmed	Journal of Diabetes Research, ID 6666403, 7 pages,2020	China / Inglês	Avaliar o efeito de um inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (inibidor de SGLT-2, dapagliflozina) na variabilidade glicêmica do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sob insulina glargina combinada com hipoglicemiantes orais, usando um sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGMS).
20	Glycemic Variability Impacted by SGLT2 Inhibitors and GLP 1 Agonists in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis	Pubmed	<i>J. Clin. Med.</i> 2021 , 10 (18), 4078.	Coreia / Inglês	Investigar o efeito dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2) e agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) na variabilidade glicêmica (GV), na amplitude média da glicose (MAGE), na glicemia média (MBG) e a porcentagem de tempo de manutenção da euglicemia.
21	Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study	Medline	J Diabetes Investig2020; 11: 1248–1257	Austrália / Inglês	Estudo de intervenção prospectivo multicêntrico iniciado pelo investigador no qual ipragliflozina (50 mg) foi administrada uma vez ao dia, e o controle glicêmico, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e eventos adversos foram avaliados até 104 semanas após o início da pesquisa.

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
22	Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients	Pubmed	Duan et al. Medicine (2021) 100:30	China / Inglês	Meta análise para verificar sobre os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (ARs GLP-1) demonstraram ser capazes de melhorar o prognóstico cardiovascular e renal em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). No entanto, a eficácia relativa de vários inibidores de SGLT2 e GLP-1 RAs em desfechos cardiorenais não está estabelecida.
23	Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy	Medline	The New England Journal of Medicine, 380;24, 2020.	Austrália / Inglês	Diabetes mellitus tipo 2 é a principal causa de insuficiência renal em todo o mundo, mas poucos tratamentos eficazes a longo prazo estão disponíveis. Em ensaios cardiovasculares de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), resultados exploratórios sugeriram que esses medicamentos podem melhorar os resultados renais em pacientes com diabetes tipo 2
24	Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape	Medline	Adv Ther, 2022, 39:148–164	Estados Unidos / Inglês	Discute os mecanismos subjacentes à progressão da DRC, seus fatores de risco associados e resume as possíveis abordagens terapêuticas para o manejo da DRC. Há evidências crescentes para apoiar o papel da terapia com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) em pacientes com DRC, incluindo dados dos ensaios de resultados renais designados em pacientes com DM2 (CREDENCE) e em pacientes com ou sem DM2 (DAPA-CKD).
25	Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study	Medline	BMJ 2020;369:m1186	Suécia, Dinamarca e Noruega / Inglês	Estudo de coorte usando um comparador ativo, novo desenho de usuário e dados de registro nacional, cujo objetivo é avaliar a associação entre o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) e risco de eventos renais graves em dados da prática clínica de rotina

Nº	TÍTULO	BASE DE DADOS	PERIÓDICO	PAÍS/IDIOMA	TEMÁTICA
26	Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: A meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials	Pubmed	Clin Cardiol. 2021;44:1139–1143	Estados Unidos / Inglês	Meta-análise de resultados compostos renais dos quatro programas de estudos de resultados cardiovasculares SGLT2 conduzidos em populações gerais de diabetes mellitus tipo 2, que incluíram, como substituto da progressão para insuficiência renal, um declínio sustentado $\geq 40\%$ na eGFR ao longo com terapia de substituição renal e morte renal. Os ensaios avaliados foram VERTIS CV (NCT01986881), Programa CANVAS (NCT01032629 e NCT01989754), DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534) e EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676)

Fonte: autoria própria

4.0 DISCUSSÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma das complicações microvasculares mais comuns e graves em pacientes com diabetes. Atualmente, é responsável pela maioria dos casos de doença renal crônica terminal em todo o mundo. Os inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) são uma nova classe de hipoglicemiantes que têm mostrado resultados satisfatórios levando a redução da hospitalização, gerando redução da albuminúria e manutenção a longo prazo da taxa de filtração glomerular. Diante disso, observa-se um aumento de estudos na literatura que associam o benefício dessas novas medicações em pacientes que possuem ND. (HU, 2021).

Entretanto, apesar dos benefícios serem vantajosos e esta classe de medicamentos apresentar um perfil de segurança apropriado, existem ainda complicações e malefícios relatados. Ao analisar criticamente e sintetizar as evidências dos estudos, a presente revisão atualiza as referências em relação aos riscos e benefícios no impacto da saúde dos pacientes nefropatas diabéticos com o uso de iSGLT2.

Com essa finalidade, os principais estudos comparados nos artigos revisados foram CREDENCE (2019) e DAPA-CKD (2020), os quais, demonstraram que o uso desta classe de medicamentos, representada principalmente por: Empagliflozina, Dapaglifozina e Canaglifozina, possui resultados satisfatórios. Sendo assim, tem

ganhado espaço nas recomendações práticas para o tratamento de DM2 com nefropatia associada.

De acordo com Gonzalez, D.E. (2020), pacientes com nefropatia diabética tratados com Empagliflozina tiveram uma redução na progressão da doença renal crônica e uma menor incidência de eventos renais clinicamente significativos. Observou-se que o uso do iSGLT2 no grupo controle apresentou uma diminuição da progressão da lesão renal, se mantendo estável, ao contrário do grupo placebo, no qual houve uma redução progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG), piorando sua atividade renal. Esse achado é corroborado por Kalluri, et al. (2021), que observou a redução da razão albumina creatinina urinária (UACR), sendo um importante mecanismo de ação dos iSGLT2 na melhora dos resultados renais. A Canagliflozina, ao final, também reduziu o risco da progressão da doença renal havendo regressão no estágio de razão albumina creatinina de macroalbuminúria para micro ou normoalbuminúria em comparação ao placebo. Essas alterações precoces da albumina melhoram os distúrbios renais quando usadas à longo prazo.

Em contrapartida, houve efeitos adversos notáveis, mas que comparados aos benefícios visualizados apresentam risco de gravidade baixo. De acordo com Gonzalez, D.E. (2020) os efeitos negativos notáveis foram um aumento na incidência de infecções genitais, maior diurese osmótica e redução do volume sanguíneo nos grupos da Canagliflozina. Outros efeitos adversos, que anteriormente não tinham sido notados, foram uma maior incidência de fraturas e amputações em doentes tratados com a Canagliflozina. Não obstante, Mende, C.W. (2022) destacou que o risco de cetoacidose diabética (CAD), frequentemente apresentando euglicemia, pode ser aumentado com iSGLT2, particularmente em pacientes com ingestão restrita de carboidratos por exemplo, dieta cetogênica, deficiência de insulina ou histórico de abuso de álcool. Ainda de acordo com o mesmo, não houve casos de CAD com o uso da Dapagliflozina. Em síntese, segundo Kalra et al. (2020), os efeitos adversos mais comuns são as infecções urogenitais, que justamente pela glicosúria induzida pelo medicamento pode favorecer o crescimento de microrganismos patogênicos e o efeito menos comum é a amputação de membros inferiores por um mecanismo não conhecido e ainda não bem estudado, possivelmente causado por drogas específicas: Canagliflozina e Ertugliflozina.

Apesar de utilizarmos artigos com estudo de coorte, randomizados, metanálises, revisão sistemática e revisão de literatura, os estudos incluídos nesta revisão apresentaram resultados semelhantes com baixa divergência de desfecho, demonstrando que o iSGLT2 é considerado protetor aos pacientes nefropatas diabéticos. Um fator limitador, foi a utilização de apenas dois idiomas para pesquisa e inclusão de apenas artigos disponíveis gratuitamente na íntegra, sendo assim, limitando o número de artigos utilizados. Além disso, pelo emprego de tal medicação ser considerada recente, existem poucas referências e estudos para aporte abrangente de dados.

Embora seja difícil reproduzir rigorosamente este trabalho, reconhecemos a importância de estimular um aumento na produção de pesquisas científicas sobre este tema, a fim de permitir uma interpretação mais rigorosa e precisa dos dados no futuro.

5.0 CONCLUSÃO

A análise de dados demonstra que o uso da classe de medicamentos iSGLT2 é favorável para o tratamento de pacientes diabéticos com nefropatia, contribuindo para um melhor controle glicêmico e pressórico, reduzindo o risco da progressão da doença renal. Com a realização desta revisão, destaca-se que a classe medicamentosa influencia de modo importante no desfecho da doença renal crônica. Contudo, a associação entre efeito negativo à longo prazo ainda é pouco compreendida, fazendo-se necessário maior produção científica a respeito, uma vez que essas podem embasar a tomada de decisão em relação ao tratamento de forma individualizada com objetivo de reduzir o tempo de internação e outras complicações sistêmicas associadas. Conseqüente, seria possível promover uma redução de gastos no sistema único de saúde e melhorar a qualidade de vida da população acometida por essa condição.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33 Suppl 1, n. Supplement_1, p. S62-9, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20042775/>>. Acesso em 12 de fevereiro de 2023.

BHATT, D. L. et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. **The New England journal of medicine**, v. 384, n. 2, p. 117–128, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200892/>>. Acesso em 12 de fevereiro de 2023.

BODE, D. et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. **Cardiovascular diabetology**, v. 20, n. 1, p. 7, 2021. Disponível <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-020-01208-z>>. Acesso em 21 de agosto de 2022.

BOUÇA, B. et al. **Nefropatia diabética**. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_ARTIGO-DE-REVISAO_80-89.pdf>. Acesso em: 22 de agosto de 2022.

Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017. BRASIL. Posicionamento Oficial SBD nº 01/2019 - Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2019. Brasília: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019. Disponível: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>; Data: 10 de agosto de 2022.

CHERNEY, D. Z. I. et al. Kidney outcomes using a sustained $\geq 40\%$ decline in eGFR: A meta-analysis of SGLT2 inhibitor trials. **Clinical cardiology**, v. 44, n. 8, p. 1139–1143, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129237/>>. Acesso em 12 de outubro de 2022.

Doença renal diabética: manifestação, avaliação e diagnóstico. **Uptodate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-kidney-disease-manifestations-evaluation-and-diagnosis?search=nefropatia%20diabetica&source=search_result&selectedTitle=1~1.50&usage_type=default&display_rank=1#H2922740412> . Acesso em 18 de agosto 2022.

DUAN, X.-Y.; LIU, S.-Y.; YIN, D.-G. Comparative efficacy of 5 sodium glucose cotransporter 2 inhibitor and 7 glucagon-like peptide 1 receptor agonists interventions on cardiorenal outcomes in type 2 diabetes patients: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials: A network meta-analysis based on cardiovascular or renal outcome trials. **Medicine**, v. 100, n. 30, p. e26431, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34397684/>>. Acesso em 12 de outubro de 2022.

GARCIA SANCHEZ, J. J. et al. Treatments for chronic kidney disease: A systematic literature review of randomized controlled trials. **Advances in therapy**, v. 39, n. 1, p.

193–220, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881414/>>. Acesso em 12 de agosto de 2022.

GIUGLIANO, D. et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. **Cardiovascular diabetology**, v. 21, n. 1, p. 42, 2022. Disponível em: <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01474-z>>. Acesso em: 18 de julho de 2022.

GONZALEZ, D. E.; FORESTO, R. D.; RIBEIRO, A. B. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 66Suppl 1, n. Suppl 1, p. s17–s24, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939531/>>. Acesso em: 11 de setembro de 2022.

GRIFFIN, M. et al. Empagliflozin in heart failure: Diuretic and cardiorenal effects: Diuretic and cardiorenal effects. **Circulation**, v. 142, n. 11, p. 1028–1039, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410463/>>. Acesso em 21 de agosto de 2022.

HEERSPINK, H. J. L. et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 35, n. 2, p. 274–282, 2020. Disponível <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030417/>>. Acesso em 12 de outubro 2022.

HU, S. et al. The urinary glucose excretion by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with different levels of renal function: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 814074, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35154011/>. Acesso em: 21 de agosto de 2022.

ISHIBASHI, F.; KOSAKA, A.; TAVAKOLI, M. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor protects against diabetic neuropathy and nephropathy in modestly controlled type 2 diabetes: Follow-up study. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 864332, 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.864332/full>>. Acesso em: 18 de julho de 2022.

KALLURI, S. R. et al. Do SGLT2 inhibitors improve cardio-renal outcomes in patients with type II diabetes mellitus: A systematic review. **Cureus**, v. 13, n. 9, p. e17668, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34650848/> Acesso em: 21 de agosto de 2022.

KALRA, S. et al. Basic and clinical pharmaco-therapeutics of SGLT2 inhibitors: A contemporary update. **Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders**, v. 11, n. 4, p. 813–833, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32130664/>>. Acesso em 12 de outubro de 2022.

LEE, H.; PARK, S.-E.; KIM, E.-Y. Glycemic variability impacted by SGLT2 inhibitors and GLP 1 agonists in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 18, p. 4078, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575189/>>. Acesso em 12 de outubro.

LO, K. B. et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. **Cardiorenal medicine**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743918/>>. Acesso em: 18 de julho de 2022.

LUO, M. et al. Effect of dapagliflozin on glycemic variability in patients with type 2 diabetes under insulin glargine combined with other oral hypoglycemic drugs. **Journal of diabetes research**, v. 2020, p. 6666403, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299890/>>. Acesso 15 de agosto de 2022.

MATSUBA, I. et al. Effects of ipragliflozin on the development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: An analysis from a multicenter prospective intervention study. **Journal of diabetes investigation**, v. 11, n. 5, p. 1248–1257, 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477528/pdf/JDI-11-1248.pdf>> . Acesso em 11 de outubro de 2022.

MCGUIRE, D. K. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis: A meta-analysis. **JAMA cardiology**, v. 6, n. 2, p. 148–158, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031522/>>. Acesso em 11 de agosto de 2022.

MENDE, C. W. Chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors: A review of the evolving treatment landscape. **Advances in therapy**, v. 39, n. 1, p. 148–164, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34846711/>>. Acesso em 11 de outubro de 2022.

MORDI, N. A. et al. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 Inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic Heart Failure: The RECEDE-CHF trial: The RECEDE-CHF trial. **Circulation**, v. 142, n. 18, p. 1713–1724, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865004/>>. Acesso em: 21 de agosto de 2022.

MUKAI, J.; KANNO, S.; KUBOTA, R. A literature review and meta-analysis of safety profiles of SGLT2 inhibitors in Japanese patients with diabetes mellitus. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 13472, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188120/>>. Acesso em: 23 de setembro de 2022.

PALMER, S. C. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. m4573, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/>>. Acesso em: 11 de setembro de 2022.

PERKOVIC, V. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. **The New England journal of medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295–2306, 2019. Disponível em <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744>> . Acesso em 12 de outubro de 2022.

SÁ, J. R. et al. Doença renal do diabetes. Em: **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**. [s.l.] Conectando Pessoas, 2022. Disponível em

<<https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-renal-do-diabetes/>>. Acesso em 7 de outubro de 2022.

SALAH, H. M. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovascular diabetology**, v. 21, n. 1, p. 20, 2022. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35123480/>>. Acesso 07 de outubro de 2022.

SILVERTHORN, D. F. Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada, 7a Edição. **Uma Abordagem Integrada**, [s.d.].

TANAKA, M. et al. Beneficial effects of ipragliflozin on the renal function and serum uric acid levels in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 12-week, open-label, active-controlled trial. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 59, n. 5, p. 601–609, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115517/>>. Acesso em 12 de agosto de 2022.

YAMADA, T. et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. **Cardiovascular diabetology**, v. 20, n. 1, p. 14, 2021. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413348/>>. Acesso em 07 de outubro de 2022.

ZANCHI, A. et al. Acute and chronic effects of SGLT2 inhibitor empagliflozin on renal oxygenation and blood pressure control in nondiabetic normotensive subjects: A randomized, placebo-controlled trial. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 13, p. e016173, 2020. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32567439/>>. Acesso em 12 de outubro de 2022.