

# Impacto dos Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca e doença renal crônica: revisão integrativa

*Impact of SGLT2 Inhibitors on heart failure and chronic kidney disease: an integrative review*

Rodrigo Mazzini Calmon Alves<sup>1</sup>, Mario Sergio Zen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

## Correspondência:

rodrigomazzini8@gmail.com

## Direitos autorais:

Copyright © 2024 Rodrigo Mazzini Calmon Alves, Mario Sergio Zen.

## Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

## Submetido:

14/10/2024

## Aprovado:

15/11/2024

## ISSN:

2446-5410

## RESUMO

**Introdução:** Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose são fármacos inicialmente desenvolvidos para tratamento do diabetes mellitus tipo 2, entretanto, foi rapidamente descoberto o potencial de benefício cardiovascular e renal pelos seus efeitos diretos e pleiotrópicos. **Objetivos:** Discutir os principais ensaios clínicos acerca do tema. **Métodos:** Foi realizado busca nas bases de dados PubMed/Medline, utilizando os termos “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, “chronic kidney disease”, combinados por operadores booleanos como “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2022, ensaios clínicos randomizados, amostra maior que 3500 indivíduos. foram excluídos estudos com Sotagliflozina e Ertugliflozina pela indisponibilidade no Brasil das medicações. Os estudos foram avaliados por dois pesquisadores. Foram incluídos 11 estudos de uma amostra inicial de 99. **Resultados:** Foi observado que os Inibidores de SGLT-2 são benéficos no tratamento de Insuficiência cardíaca e Doença renal crônica. **Conclusão:** Os inibidores do SGLT-2 são uma importante adição às possibilidades de tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, além disso, o potencial da classe ainda está sendo estudado e as indicações podem ser ampliadas nos próximos anos.

**Palavras-chave:** ISGLT. Diabetes Mellitus. Doença renal crônica. Insuficiência cardíaca.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors were initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus; however, their potential cardiovascular and renal benefits were soon discovered, owing to their direct and pleiotropic effects. **Objectives:** To discuss key clinical trials on this topic. **Methods:** A search was conducted in the PubMed/Medline databases using the terms “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, and “chronic kidney disease”, combined using Boolean operators such as “AND” and “OR”. Inclusion criteria were: articles in English, studies published between January 2015 and December 2022, randomized clinical trials, and sample size greater than 3,500 participants. Studies involving sotagliflozin and ertugliflozin were excluded due to the unavailability of these medications in Brazil. The studies were reviewed by two researchers. Eleven studies were included from an initial sample of 99. **Results:** SGLT2 inhibitors were found to be beneficial in the treatment of heart failure and chronic kidney disease. **Conclusion:** SGLT2 inhibitors are an important addition to the treatment options for patients with heart failure and chronic kidney disease. Moreover, the potential of this drug class is still being studied, and their indications may be expanded in the coming years.

**Keywords:** SGLTI. Diabetes Mellitus. Chronic Kidney Disease. Heart Failure.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma das principais comorbidades da população mundial, acometendo cerca de 537 milhões de pessoas ao redor do mundo, com projeção de atingir até 783 milhões de pessoas em 2045<sup>1</sup>, além disso, trata-se também de importante fator de risco para outras doenças muito prevalente na população mundial, como a insuficiência cardíaca (ICC) e a doença renal crônica (DRC). Uma classe de medicações tem se mostrado promissora no tratamento do DM e de suas complicações, não apenas devido ao efeito sob o metabolismo dos carboidratos, mas por mecanismos distintos. Este grupo contempla os Inibidores do cotransportador de sódio e glicose (ISGLT), principalmente os ISGLT2.

São conhecidos dois tipos de cotransportadores de sódio e glicose, sendo estes: SGLT 1 (Cotransportador de sódio e glicose do tipo 1), presente predominantemente na borda em escova do intestino delgado, sendo responsável pela absorção da glicose e galactose da dieta. Sua expressão é regulada pelo conteúdo de carboidratos da dieta, sendo a glicose um mediador local para sua expressão. Além disso, apresenta também relação com o ritmo circadiano, sendo expresso de forma mais importante pela manhã<sup>2</sup>. Há expressão também de SGLT1 no segmento 3 do túbulo proximal, para reabsorção de 3% da glicose presente no ultrafiltrado glomerular; presente também, nas células enteroendócrinas, principalmente nas células L ileais, responsáveis pela secreção de Peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1)<sup>3</sup>, além disso, diferente do SGLT2 (Cotransportador de sódio e glicose do tipo 2), SGLT1 também apresenta expressão no coração, fígado e pulmões<sup>2</sup>. A inibição do SGLT 1 pode ser acompanhada de mais efeitos adversos, como diarreia, cetoacidose euglicêmica e dificuldade de correção de hipoglicemia por via oral<sup>4</sup>.

O SGLT2 está presente nos segmentos 1 e 2 do túbulo proximal, com função de reabsorver mais de 90% da glicose presente no ultrafiltrado glomerular; entretanto, em ratos sem expressão do gene que codifica SGLT2, o SGLT1 presente no segmento 3 do túbulo proximal, absorve até 35% da glicose<sup>2</sup>.

Visto que o SGLT2 tem sua importância no controle glicêmico, sem atuação sob a absorção dietética de carboidratos, foi priorizado o desenvolvimento de medicações seletivas a inibição de SGLT2 para minimizar ocorrência de possíveis efeitos adversos provenientes da inibição do SGLT1.

O protótipo para desenvolvimento dos ISGLT2 foi a florizina, pertencente a classe das Chalconas<sup>5</sup>, que tem importância como metabólito intermediário para produção de flavonoides em plantas<sup>6</sup>.

O composto foi identificado pela primeira vez em 1835, apresenta na casca de macieiras. Sua utilização em humanos foi de grande valia no século XX para estudo da hemodinâmica renal e função tubular, também como medida não invasiva para aferição da taxa de filtração glomerular<sup>7</sup>. Em 1988, foi patenteada como tratamento de câncer por La-Veen, tendo como mecanismo de ação descrito, a inibição da absorção de glicose por células tumorais, por meio de sua infusão endovenosa<sup>8</sup>. Entretanto, foi apenas após a caracterização dos cotransportadores de sódio e glicose em 1994<sup>9</sup> que o efeito glicosúrico da florizina ganhou interesse para o desenvolvimento de medicações para o tratamento do diabetes.

Em 2013, a Canagliflozina, foi aprovada pelo FDA para tratamento do DM2, seguida de empagliflozina e dapagliflozina em 2014 e ertugliflozina em 2017. Atualmente, a Sotagliflozina, o primeiro ISGLT dual, com inibição tanto em SGLT 1 quanto SGLT 2 está em estudos clínicos. Apesar dos possíveis riscos advindos da inibição total do SGLT1. Seu antagonismo parcial gera maior disponibilidade de glicose para bactérias sacarolíticas da microbiota intestinal para produção de ácidos graxos de cadeia curta, com consequente maior estímulo a secreção de GLP-1 e peptídeo YY pelas células L<sup>11</sup>. Em 2010, foi publicado a fase 1 do desenvolvimento da medicação<sup>11</sup>. O medicamento ainda está em estudo, para tratamento de DM1 e da insuficiência cardíaca. Não conta com aprovação do FDA até presente data.

É bem definido o efeito glicosúrico dos ISGLT como mecanismo de sua indicação no tratamento do DM2, com melhora de HbA1C de cerca de 0,66%, conforme demonstrado por Vasilakou et al. em 2013<sup>12</sup>. Entretanto, este efeito glicosúrico resul-

ta em repercussões sistêmicas por diversos mecanismos, que serão citados neste tópico.

A glicosúria obtida a partir dos ISGLT2, culmina em perda de cerca de 206 calorias diárias<sup>13</sup>. Na metanálise de Vasilakou et al. 2013 houve descrição de perda ponderal em média de 1.8kgs<sup>12</sup>. Essa perda ponderal ocorre principalmente primeiros meses da utilização da medicação, atingindo posterior platô, provavelmente por conta de aumento compensatório da ingesta calórica. Outro mecanismo relacionado a possível perda ponderal é devido ao desvio da produção energética para maior beta oxidação de gorduras, para produção de corpos cetônicos, isso ocorre principalmente no contexto do DM2, em que há resistência a insulina, de forma que com a redução da glicemia e consequentemente da insulina, associado ao aumento do glucagon ocorre mudança na via energética para a beta oxidação lipídica, com formação de corpo cetônicos<sup>13</sup>. Além disso, o incremento na lipólise também culmina em diminuição na concentração de substratos como Acyl-coa e diacilglicerol, relacionados a resistência à insulina<sup>14</sup>. Estes mecanismos de efeito metabólico com melhora da sensibilidade a insulina no usuário de ISGLT2 contribui também para seu efeito benéfico na esteatose hepática<sup>15</sup>.

Outro mecanismo proposto dos benefícios dos ISGLT2, incluem a redução da formação de produtos de glicação avançada (AGE) e da ligação com seu receptor (RAGE), mecanismo ligado a disfunção endotelial e a complicações não vasculares do DM. Este mecanismo de ação foi provado apenas em espécies animais até o momento<sup>16</sup>.

O ácido úrico, produto do metabolismo das purinas, é relacionada a aumento do risco cardiovascular, evolução da DRC e piora da resistência à insulina. No contexto do diabetes, uma das vias importantes para produção do ácido úrico decorre da fosforilação da frutose consumida em excesso na dieta ocidental, com consequente depleção de ATP para AMP, sendo esta convertida em adenosina, inosina, hipoxantina, xantina e ácido úrico posteriormente<sup>17</sup>. A utilização de ISGLT2 reduzem a uricemia em torno de 0,6mg/dl<sup>18</sup>. O mecanismo desta redução se dá devido a uricosúria indireta

que ocorre com a inibição do SGLT2 e aumento da disponibilidade de glicose no túbulo contorcido proximal, por meio da competição da glicose com o urato para reabsorção pelo GLUT9b (também conhecido como SLC2A9), transportador comum para ácido úrico e glicose<sup>19</sup>.

Importante mecanismo para os benefícios do ISGLT2 apresenta-se decorrente da natriurese secundária a glicosúria. O simportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), atua com absorção de 1 molécula de sódio, simultaneamente a 1 molécula de glicose enquanto SGLT 1 atua em relação 2:1. Com o bloqueio do SGLT2, ocorre aumento da concentração de sódio no ultrafiltrado na macula densa que, via feedback tubuloglomerular resultará em diminuição da pressão de filtração glomerular. A glicosúria também tem efeito indireto sobre o antiportador de sódio e hidrogênio (NHE3), que resulta em natriurese<sup>20</sup>. Benefícios da diminuição da pressão de filtração glomerular foram demonstrados por diversos estudos com redução da proteinúria e redução da progressão da doença renal crônica<sup>21</sup>.

Ocorre também, redução do volume plasmático visto menor reabsorção de glicose, sódio e água. Sendo observado redução da pressão arterial sistólica em até 4mmHg<sup>22</sup>. Achado se atribui não apenas ao efeito osmótico da glicosúria com natriurese, mas também pela redução do ácido úrico e à modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os mecanismos nos quais os ISGLT2 promovem melhora no remodelamento cardíaco ainda estão sendo estudados, entretanto incluem mecanismos diversos aos descritos anteriormente, com ação também direta sobre o miocárdio, por meio da redução da fibrose miocárdica decorrente da ativação de macrófagos M2 e produção de IL-10, com inibição da diferenciação de miofibroblastos e deposição de colágeno<sup>23</sup>. Outro mecanismo estudado inclui inibição direta do transportador de sódio e hidrogênio 1 (NHE1) pelo medicamento, resultando em menor concentração de sódio e cálcio intracelular em eventos de isquemia, com consequente redução do estímulo a hipertrofia ventricular<sup>23,24</sup>.

Este trabalho tem como objetivo, realizar uma investigação desde o desenvolvimento destas me-

dicações, contemplando a revisão dos principais estudos relacionados aos ISGLT2, com ênfase em seus efeitos extra-glicêmicos, no controle da insuficiência cardíaca congestiva e na redução da velocidade de progressão da doença renal crônica, será discutido também a forma que os ISGLT2 tem sido indicados nas principais diretrizes de insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crônica.

## MÉTODOS

Foi realizada pesquisa na base de dados PubMed/Medline para identificar ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2022. A estratégia de busca utilizada incluiu combinações por operador booleanos “AND” e “OR” dos termos “SGLT2 inhibitors”, “heart failure”, e “chronic kidney disease”. Foram pesquisados estudos apenas na língua inglesa.

Foram encontrados 99 artigos inicialmente, estes, foram submetidos a análise dos títulos e resumos por dois investigadores. Foram selecionados ensaios clínicos com mais de 3500 participantes e excluídos estudos que envolviam Sotagliflozina e Ertugliflozina

devido indisponibilidade no Brasil. Após análise, foram selecionados 11 ensaios clínicos.

## RESULTADOS / DISCUSSÃO

Com a aprovação dos ISGLT2 para tratamento do DM2 pelo FDA a partir de 2013 e com o conhecimento dos possíveis efeitos sistêmicos relacionados a classe, foram propostos estudos multicêntricos para avaliação de seu efeito em desfechos cardiovasculares, os principais estudos que demonstraram segurança em pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular foram: EMPA-REG OUTCOME<sup>25</sup>, CANVAS<sup>26</sup> e DECLARE-TIMI 58<sup>27</sup>. As principais características dos estudos estarão dispostas no Quadro 1.

Quanto a avaliação de efeitos adversos em cada estudo, foi observado maior risco de infecções genitais, maior número de amputações nos pacientes do grupo intervenção no estudo CANVAS e maior risco de cetoacidose diabética no estudo DECLARE-TIMI 58

Com a realização destes estudos, comprovou-se a segurança da medicação em pacientes diabéti-

**QUADRO 1.** Estudos sobre Inibidores de SGLT2 e desfechos cardiovasculares e renais

Nome	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Tempo	Desfecho Primário	Resultado	Observações
EMPA-REG OUTCOME	2015	7020	Adultos com DM2, alto risco CV	Empagliflozina 10mg ou 25mg	Placebo	Mediana de 3,1 anos	Desfecho composto: Morte por DCV, IAM não fatal e AVC	HR 0,86 (95% CI 0,74-0,99; P=0,04)	Primeiro estudo de grande impacto que demonstrou segurança cardiovascular dos iSGLT2
Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS)	2017	10142	Adultos com DM2, >30 anos com DAC ou >2 fatores de risco CV, HbA1C 7,0-10,5%, TFG>30ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Canagliflozina 100mg ou 300mg	Placebo	Mediana de 188 semanas	Desfecho composto: Morte por DCV, IAM não fatal, AVC	HR 0,86 (95% CI 0,75-0,97; P=0,02)	Análise dos estudos CANVAS e CANVAS-R
DECLARE-TIMI-58	2018	17160	Adultos com DM2, alto risco CV, incluindo histórico de eventos CV, >40 anos, HbA1C 6,5-12%, TFG >60ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 4,2 anos	1. Novo evento cardiovascular 2. Desfecho composto: morte por DCV e hospitalização por ICC	1. Novo evento cardiovascular: HR 0,93 (P=0,17) 2. Morte por DCV e hospitalização por ICC: HR 0,83 (95% CI 0,73-0,95; P=0,005)	Abriu perspectiva para estudos com foco na insuficiência cardíaca e melhora em DRC

Fonte: Elaboração dos autores.

cos com alto risco cardiovascular e comorbidades como insuficiência cardíaca e doença renal crônica, além disso, foram abertas novas perspectivas de uso para os medicamentos com os resultados favoráveis na redução de internações por descompensação de insuficiência cardíaca e na melhora do prognóstico de pacientes com DRC.

Com a confirmação da segurança cardiovascular dos ISGLT2 e achado de possível benefício em redução das internações por ICC no estudo DECLARE-TIMI 58, iniciaram-se estudos clínicos específicos quanto aos efeitos das medicações nos pacientes portadores de ICC. As características dos estudos DAPA-HF<sup>28</sup>, EMPEROR-Reduced<sup>29</sup>, EMPEROR-Preserved<sup>30</sup> e DELIVER<sup>31</sup> serão dispostos no Quadro 2.

Nesta fase, foram avaliados paciente portadores de insuficiência cardíaca congestiva, inicialmente com fração de ejeção reduzida (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) e, após determinado a efetividade dos ISGLT2 na diminuição da mortalidade e internações por descompensação na ICFER, iniciaram-se estudos quanto efetividade dos ISGLT2 em pacientes portadores de ICFEP (EMPEROR-Preserved e DELIVER). O desfecho primário dos estudos foram desfecho composto por Hospitalização

por ICC e morte de causa cardiovascular, sendo encontrado benefício dos ISGLT2 para o desfecho, entretanto, o resultado se deu principalmente pelo componente “Hospitalização por ICC”, sendo o benefício do tratamento no componente “Morte de causa cardiovascular” estatisticamente significativo apenas no Estudo DAPA-HF.

Em maio de 2022 foi publicado pela American Heart Association, atualização da diretriz de tratamento de ICC - “2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines”<sup>32</sup>. Na nova diretriz, ISGLT2 são indicados em pacientes portadores de DM2 em risco de desenvolvimento de ICC (recomendação classe 1), indicado em todos os pacientes portadores ICFER com ou sem DM2 (recomendação classe 1). No caso de pacientes portadores de ICFEP, IC com fração de ejeção entre 40-49% e ICFER com melhora da FEVE, foi classificado com recomendação classe 2a, sendo importante avanço no tratamento destes pacientes, visto que, pacientes com IC sem redução da FEVE, apresentam menor resposta com tratamento padrão de ICC. Importante evidenciar que a diretriz foi publicada antes do estudo

**QUADRO 2.** Estudos sobre Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca congestiva

Estudo	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Duração	Desfecho Primário	Resultado	Observações
DAPA-HF	2019	4744	ICC com FE < 40%, NYHA II-IV	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 18,2 meses	Composto: piora da ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,74 (95% CI 0,65-0,85; P<0,001)	Resultado do desfecho primário foi principalmente conduzido pelo componente “Piora da ICC”
EMPEROR-Reduced	2020	3730	ICC com FE < 40%, NYHA II-IV	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 16 meses	Composto: piora da ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,75 (95% CI 0,65-0,86; P<0,001)	Pacientes do grupo intervenção também apresentaram menor perda de TFG
EMPEROR-Preserved	2021	5988	ICC com FE > 40%, sintomáticos, NT-proBNP > 300 pg/ml	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 26,2 meses	Composto: Morte cardiovascular e hospitalização por ICC	HR 0,79 (95% CI 0,69-0,90; P<0,001)	Benefício principalmente na redução de hospitalizações por ICC
DELIVER	2022	6263	ICC com FE > 40%, alteração estrutural cardíaca, NT-proBNP elevado	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 27 meses	Composto: Hospitalização por ICC e morte de causa cardiovascular	HR 0,82 (95% CI 0,73-0,92; P<0,001)	Reforça a eficácia dos iSGLT2 em pacientes com ICC e fração de ejeção preservada

Fonte: Elaboração dos autores.

DELIVER, que reforçou a evidência quanto a eficácia dos ISGLT2 em pacientes com ICFEP, principalmente, em pacientes com FEVE > 60%. As recomendações da diretriz para ICFEP foram baseadas principalmente no estudo EMPEROR-Preserved. Atualmente, é sugerido pela diretriz, tratamento de ICC baseado em IECA/BRA/Inibidor da neprilisina + Beta bloqueador + Antagonista mineralocorticoide + ISGLT2.

O estudo CANVAS e DECLARE-TIMI 58 demonstraram potencial benefício dos ISGLT2 em pacientes diabéticos com doença renal crônica quanto alentecimento da progressão da doença. A partir de 2019, iniciaram-se estudos específicos para confirmação dos achados. Inicialmente foram estudados pacientes com DM2 e DRC (CREDENCE<sup>33</sup>), seguido de paciente com DRC com ou sem diabetes (DAPA-CKD<sup>34</sup> e EMPA-KIDNEY<sup>35</sup>). As características dos estudos estarão dispostas na tabela 3:

Em 2022 foi publicado nova diretriz para o tratamento de DRC em paciente portadores de diabetes mellitus tipo 2 pelo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) – “The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (CKD)”<sup>36</sup> com recomendação de tratamento com ISGLT2 os pacientes porta-

dores de DM2 com TFG > 20ml/min/1,73m<sup>2</sup>, entretanto, há descrição da segurança dos ISGLT2 também em pacientes sem DM2. Na ocasião da publicação da diretriz, o estudo EMPA-KIDNEY ainda não havia sido publicado oficialmente, entretanto, o estudo havia sido interrompido em março 2022 devido a comprovação do benefício da intervenção.

## CONCLUSÃO

Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (ISGLT2) foram importantes adições ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Mas não apenas isso, tendo sido demonstrados efeito benéfico em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e doença renal crônica mesmo sem diabetes. A análise de Eugene Braunwald em 2021, publicada no *European Heart Journal*<sup>37</sup>, traça um paralelo entre os ISGLT2 e medicamentos como aspirina, penicilina e estatinas, concluindo que os ISGLT2 estão entre as maiores descobertas farmacológicas do século XXI.

O potencial terapêutico desses medicamentos continua a ser estudado, com a possibilidade de ampliação das indicações para os ISGLT2 nos próximos anos, consolidando seu lugar como um dos avanços mais importantes da farmacologia moderna.

**QUADRO 3.** Estudos sobre Inibidores de SGLT2 na doença renal crônica

Estudo	Ano	N	População	Intervenção	Controle	Duração	Desfecho Primário	Resultado	Observações
Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (CREDENCE)	2019	4401	DM2 com albumina/ creatinina urinária 300-5000mg/g e CLCR >30 ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Canagliflozina 100mg	Placebo	Mediana de 2,6 anos	Composto: DRC estágio final, duplicação da creatinina, morte renal ou cardiovascular	HR 0,70 (95% CI 0,59-0,82; P<0,001)	Estudo interrompido precocemente após demonstração do benefício da intervenção
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	2020	4304	DRC com ou sem DM2, CLCR 25-75 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , albumina/ creatinina urinária 200-5000mg/g	Dapagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 2,4 anos	Composto: CLCR >50% do basal, DRC estágio final, morte renal ou cardiovascular	HR 0,61 (95% CI 0,51-0,72; P<0,001)	Estudo interrompido precocemente após evidência robusta de benefício em pacientes com DRC com ou sem DM2
Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (EMPA-KIDNEY)	2022	6609	DRC, CLCR 20-44 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ou CLCR 45-90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> com albumina/ creatinina urinária >200mg/g	Empagliflozina 10mg	Placebo	Mediana de 2 anos	Composto: DRC estágio final, progressão da DRC e morte cardiovascular	HR 0,72 (95% CI 0,64-0,82; P<0,001)	Confirma eficácia e segurança dos iSGLT2 em pacientes com CLCR >20ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Fonte: Elaboração dos autores.

## REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
2. Poulsen SB, Fenton RA, Rieg T. Sodium-glucose cotransport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015 Sep;24(5):463-9.
3. Sun EW, de Fontgalland D, Rabbitt P, Hollington P, Sposato L, Due SL, Wattchow DA, Rayner CK, Deane AM, Young RL, Keating DJ. Mechanisms Controlling Glucose-Induced GLP-1 Secretion in Human Small Intestine. *Diabetes*. 2017 Aug;66(8):2144-2149.
4. Tsimihodimos V, Filippas-Ntekouan S, Elisaf M. SGLT1 inhibition: Pros and cons. *Eur J Pharmacol*. 2018 Nov 5;838:153-156.
5. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2005;21:31–38
6. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci*. 2012 Sep 28;3:222.
7. Chassis H, Jolliffe N, Smith H. The action of phlorizin on the excretion of glucose, xylose, sucrose, creatinine, and urea by man. *J Clin Invest* 1933; 12: 1083–1089.
8. LaVeen H, Laven R, LaVeen E. Treatment of Cancer with Phlorizin and its Derivatives. US Patent #4,840.939, US Patent Office, Crystal City, VA, 1989
9. Lee WS, Wells RG, Hediger MA. The high affinity Na/glucose cotransporter. Re-evaluation and distribution of expression. *J Biol Chem* 1994;269:12032–12039.
10. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Feb;11(2):79-88.
11. Lapuerta P, Zambrowicz B, Strumph P, Sands A. Development of sotagliflozin, a dual sodium-dependent glucose transporter 1/2 inhibitor. *Diab Vasc Dis Res*. 2015 Mar;12(2):101-10.
12. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, Sarigianni M, Matthews DR, Tsapas A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):262-74.
13. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Biz-zotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016 May;65(5):1190-5.
14. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):463-78
15. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab*. 2019 Jun;45(3):213-223.
16. Ojima, A., Matsui, T., Nishino, Y., Nakamura, N. & Yamagishi, S. Empagliflozin, an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2 exerts anti-inflammatory and antifibrotic effects on experimental diabetic nephropathy partly by suppressing AGEs-receptor axis. *Horm. Metab. Res*. 47, 686–692 (2015).
17. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 15;213:8-14.
18. Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Feb;20(2):458-462.
19. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jun;21(6):1291-1298.
20. Takata T, Isomoto H. Pleiotropic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: Renoprotective Mechanisms beyond Glycemic Control. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 22;22(9):4374.
21. Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019 Sep 10;9(1):13009.
22. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):853-62.
23. Nightingale B. A Review of the Proposed Mechanistic Actions of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure. *Cardiol Res*. 2021 Apr;12(2):60-66.
24. Karmazyn M, Kilić A, Javadov S. The role of NHE-1 in myocardial hypertrophy and remodelling. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Apr;44(4):647-53. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.01.005.
25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
28. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Jungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara

- E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
29. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
  30. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
  31. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.
  32. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
  33. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
  34. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
  35. EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R; The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
  36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2022 Nov;102(5S):S1-S127.
  37. Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1029-1030.

## DECLARAÇÕES

### Contribuição dos autores

Todos os autores contribuíram igualmente na produção deste artigo.

### Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

### Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

### Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

### Editores responsáveis

Neide Aparecida Tosato Boldrini, Ana Daniela Izoton De Sadovsky, Marcelo Ramos Muniz, Renata Scarpata Careta, Eliana Bernadete Caser, Lucia Martins Diniz, Fabio Petersen Saraiva, Maria da Penha Zago Gomes, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Vitor Fiorin de Vasconcellos, João de Siqueira Neto, Fernando Luiz Torres Gomes.

### Endereço para correspondência

Rua Desembargador Sampaio, Praia do Canto, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29055-250.