



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Nefrologia

**Evidência para a utilização de inibidores do
co-transportador de sódio-glucose como fármacos
nefroprotetores**

Revisão Narrativa

Manuel João Santos Lopes da Silva

Orientado por: Professor Doutor Edgar de Almeida

Co-orientado por: Dr. Luís Falcão

MAIO'2022

Resumo

Introdução:

A doença renal crónica apresenta um enorme peso no panorama da saúde atual. A sua elevada prevalência e incidência, associadas a desfechos altamente desfavoráveis levam a que seja considerada um problema de saúde pública global. A progressão da doença renal crónica culmina na doença renal terminal com necessidade de terapêutica de substituição da função renal, contudo, ao longo de todo o espectro da doença, assiste-se a crescente risco cardiovascular, com todas as consequências associadas, nomeadamente, um maior risco de morte. Neste sentido, é crucial a otimização de terapêuticas que impeçam a progressão da nefropatia tendo em conta a atual incapacidade de reversão da doença renal crónica. Apesar dos esforços para contrariar esta evolução, uma percentagem de importante de doentes continua a progredir para a doença renal terminal. Recentemente, os inibidores do co-transportador sódio-glucose 2, uma nova classe de antidiabéticos orais, demonstraram efeitos promissores a nível cardiovascular e renal, que vão para além do estado glicémico doente. Desta forma, direcionam-se para uma posição basilar na abordagem da doença renal crónica, independentemente da sua etiologia.

Objetivos /Métodos:

O objetivo principal desta revisão prende-se na revisão dos mecanismos de ação dos inibidores SGLT2, da identificação e comparação da evidência disponível sobre o seu efeito nefroprotetor, independentemente do diagnóstico de Diabetes Mellitus. Tendo em conta a relação entre a doença cardiovascular e a doença renal associou-se o estudo da evidência sobre o impacto desta classe farmacológica na proteção cardiovascular. Foram ainda revistos e descritos outros potenciais efeitos pleiotrópicos desta classe farmacológica assim como analisado o seu perfil de segurança.

Para alcançar este objetivo foram utilizadas bases de dados online com a identificação dos ensaios clínicos mais recentes sobre o tópico.

Discussão:

Durante a elaboração da revisão narrativa, foi possível observar o efeito dos inibidores do transportador sódio-glucose 2 nível renal, com resultados que aparentam ser um efeito de classe na redução do risco de progressão da doença renal e ainda a nível da mortalidade global e por causas renais, principalmente em doentes com proteinúria, independentemente de serem diabéticos. A nível cardiovascular, foi notório o impacto na redução do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e com benefício ainda na ocorrência de eventos cardiovasculares major. Relativamente aos efeitos adversos, tratam-se de fármacos bem tolerados e com excelente perfil de segurança.

Conclusão:

Em conclusão, os inibidores SGLT2 apresentam um benefício a nível da progressão da doença renal crónica pelo que se justifica a sua introdução como terapêutica modificadora de prognóstico, tanto em doentes diabéticos como não diabéticos, principalmente nos doentes que apresentem proteinúria.

Palavras-Chave: INIBIDORES SGLT2, DOENÇA RENAL CRÓNICA, DIABETES MELLITUS, NEFROPROTEÇÃO, CARDIOPROTEÇÃO

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Background:

Chronic kidney disease has a large impact on the current health landscape. It's high prevalence and incidence, combined with unfavorable prognosis leads to a significant global public health issue. The progression of chronic kidney disease leads to end-stage kidney disease and the need for kidney replacement therapy and simultaneously to a growing cardiovascular risk, with all the associated consequences, including higher mortality. For these reasons it is crucial to optimize therapies that prevent the progression of this condition, given the current inability of reversing it. Despite the efforts put in place, a significant percentage of patients still progresses to end stage kidney disease. Recently, the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, a new class of oral antidiabetics, have shown promising effects on a renal and cardiovascular level, which go beyond their glycemic impact, positioning themselves as a base approach to chronic kidney disease, despite its etiology.

Objectives/ Methods:

The main goal behind this review is to identify the action mechanism and compare the information available on the nephroprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, both in diabetic and non-diabetic patients. Regarding the relation between cardiovascular and renal disease, it was also included the evidence of their cardioprotective action. It was also reviewed and described the other potential pleotropic effects from these types of drugs and their safety profile.

To achieve this goal were used online data bases to identify the most recent clinical trials regarding this topic.

Discussion:

During the review process, it was possible to observe the renal effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, with an apparent class effect on risk reduction of kidney disease progression, overall, and kidney related mortality, mainly on patients with proteinuria and independently of their diabetic status. On a cardiovascular level, it was remarkable the impact on risk reduction of heart failure hospitalization and has shown benefit on major cardiovascular events reduction. Regarding side effects, these drugs are well tolerated and have an excellent safety profile.

Conclusion:

In conclusion, SGLT2 inhibitors have shown benefit on the progression of chronic kidney disease, what argues their introduction as prognostic modifying treatment in diabetic and non-diabetic patients, especially when presenting proteinuria.

Keywords: SGLT2 INHIBITORS, CHRONIC KIDNEY DISEASE, DIABETES MELLITUS, NEPHROPROTECTION, CARDIOPROTECTION

This dissertation is the sole responsibility of its author and FMUL is not responsible for the content presented.

Índice

Introdução	8
Discussão	10
Doença renal crónica, um problema de saúde pública nacional e mundial	10
Os inibidores SGLT2	11
Eficácia dos inibidores SGLT2 no controlo da glicemia	12
Inibidores SGLT2: efeitos pleiotrópicos	13
Hemodinâmica glomerular	14
Hipóxia renal e energia tubular	15
Controlo do perfil tensional	16
Outros efeitos endócrino-metabólicos	16
Efeitos cardiovasculares	17
Evidência relativa ao efeito nefroprotetor	20
Inibidores SGLT2, evidência de nefroproteção em doentes com DM	21
Efeito dos inibidores SGLT2 em Doentes não diabéticos	28
Recomendações atuais na Doença Renal Crónica	31
Efeitos secundários	32
Conclusões	35
Referências Bibliográficas	37

Lista de Abreviaturas:

ARA II- antagonistas do recetor da angiotensina II

AVC- acidente vascular cerebral

CANVAS- CANagliflozin cardioVascular Assessment Study

CI- intervalo de confiança

CREDENCE- Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation

DAPA-CDK- Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease

DAPA-HF- Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure trial

DECLARE-TIMI 58- the Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events Thrombolysis in Myocardial Infarction 58

DPP-4- dipeptidil Peptidase 4

EAM- enfarte agudo do miocárdio

EMPA-REG OUTCOME- Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients

EMPEROR Reduced- Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

ESC- European Society of Cardiology

FEVE- fração de ejeção ventrículo esquerdo

GLP1-RA- glucagon-like peptide 1 receptor agonists

HbA1c- hemoglobina A1c

VIH- vírus imunodeficiência humana

HR- hazard ratio

iECA- inibidores da enzima conversora de angiotensina

KDIGO- Kidney Disease Improving Global Outcomes

MACE- major adverse cardiovascular events

NNT- número necessário tratar

NYHA- New York Heart Association

RAC- rácio albumina creatinina

SGLT2- *sodium-glucose cotransporter 2*

SRAA- sistema renina angiotensina aldosterona

TFG- taxa de filtração glomerular

Introdução

A doença renal crónica (DRC) apresenta uma elevada prevalência, tanto em Portugal como a nível mundial, afetando cerca de 700 milhões de pessoas e com uma repercussão bastante significativa em termos de qualidade e esperança de vida nestas pessoas.¹ A progressão da DRC está associada a necessidade de terapêuticas de substituição renal, um elevado risco de comorbilidades cardiovasculares e maior mortalidade.²

A DRC engloba um largo espectro de processos fisiopatológicos, que resultam numa alteração da função normal do rim, com diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular (TFG) e/ou presença de proteinúria. As principais etiologias são a Diabetes Mellitus (DM) e a hipertensão arterial. A elevada prevalência destas patologias na sociedade justificam em parte a elevada prevalência da DRC.¹

O tratamento da DRC, para além da terapêutica dirigida em situações particulares (o caso da imunossupressão), inclui uma série de medidas transversais para a redução do risco de progressão da nefropatia. Estas terapêuticas universais baseiam-se essencialmente no controlo do perfil tensional, dos níveis de glicémia, redução da proteinúria, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, correção da acidose metabólica, ajustes do estilo de vida e evicção de nefrotóxicos.² Os resultados das presentes terapêuticas estão longe do desejado tendo em conta a dificuldade em evitar a progressão da nefropatia sendo ainda a incidência doença renal crónica em estadios avançados elevada, nomeadamente na população portuguesa.

Nos últimos anos, os fármacos inibidores do co-transportador sódio-glucose 2 (SGLT2), inicialmente introduzidos como antidiabéticos orais, foram alvo de diversos estudos sobre o seu impacto a nível cardiovascular e renal, com resultados que conseguiram demonstraram o benefício da sua utilização, com potencial terapêutico em diversas patologias destes sistemas de órgãos, nomeadamente a nível da progressão da doença renal crónica.

Deste modo, o objetivo principal desta revisão narrativa prende-se na identificação, análise e resumo da evidência existente relativa ao papel dos inibidores SGLT2 na progressão da DRC, tanto em doentes diabéticos como em não diabéticos. Outro objetivo deste artigo consiste na revisão da literatura e sistematização das conclusões sobre os impactos cardiovasculares conhecidos destes fármacos. Serão ainda integrados os conhecimentos mais recentes relativos aos restantes efeitos terapêuticos desta classe farmacológica assim como de efeitos adversos associados à sua utilização, de modo a ser possível ponderar de forma mais adequada os possíveis benefícios e riscos na aplicação generalizada dos inibidores SGLT2.

O estudo do impacto destes fármacos torna-se extremamente relevante tendo em conta os seus benefícios, já comprovados ou ainda em estudo, na evolução e prognóstico da doença cardiovascular e renal crónica, que constituem duas das mais importantes causas de morbilidade e mortalidade a nível global.

Métodos

Na elaboração desta revisão narrativa efetuou-se pesquisa em bases de dados *online*, como *PubMed*, dos ensaios clínicos mais recentes acerca dos *outcomes* renais e cardiovasculares dos inibidores SGLT2 nos doentes diabéticos e não diabéticos. Foram consultadas ainda meta-análises e subanálises envolvendo estes estudos, e as *guidelines* mais atualizadas no tratamento de doenças renais e cardiovasculares. Efetuou-se, posteriormente, uma análise da informação obtida e com a elaboração de uma discussão dos resultados obtidos e resumo das conclusões retiradas.

Discussão

Doença renal crónica, um problema de saúde pública nacional e mundial

Como referido anteriormente, existe um elevado número de doentes renais crónicos a nível mundial, com uma prevalência global estimada entre 11 e 16%.² Este valor terá tendência a aumentar pelo envelhecimento populacional e aumento da prevalência de hipertensão arterial e DM.³

Com o objetivo de obter uma imagem sobre o impacto da DRC em Portugal foi efetuado o estudo RENA, publicado em 2011. Este estudo estimou uma prevalência global de DRC em Portugal de 20.9% (95% CI: 6.5-35.3%), tratando-se de um valor acima da média europeia (18.4%; 95% CI: 11.6-25.2%).⁴

Comparativamente a países com prevalência de DRC semelhante, Portugal apresenta uma elevada percentagem de doentes com doença renal terminal em tratamento diálítico, sendo o país da europa com valores mais elevados.^{5, 6} Estes dados foram comprovados por um estudo realizado entre 2010 e 2016 com base no registo nacional de doentes que iniciam diálise, criado em 2009. No estudo foi identificada uma incidência anual de início de terapia de substituição renal entre 218 e 235 casos por milhão.⁴

Atualmente, o tratamento da DRC implica a identificação da etiologia e abordagem específica de acordo, como é o caso das patologias que necessitam de terapêutica imunossupressora. Adicionalmente, associam-se uma série de medidas transversais para travar a progressão para doença renal terminal, que incidem sobre mecanismos mal adaptativos e comuns à maior parte das patologias que acometem o rim. É neste campo que a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores do recetor da angiotensina se tornaram centrais, principalmente na abordagem dos doentes com proteinúria e DM. O seu efeito benéfico atribui-se ao controlo do perfil tensional e dos valores de proteinúria (um marcador de risco cardiovascular e de progressão de doença renal). Apesar da sua eficácia, o risco de

progressão da doença renal mantém-se elevado num elevado número de doentes. Por outro lado, os efeitos secundários do bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona limitam a sua utilização, principalmente nos estadios avançados da doença renal ou nos doentes diabéticos, onde o risco de hipercaliémia é mais elevado.²

Desta forma, a necessidade de terapêuticas complementares é evidente. Felizmente, nos últimos anos, com o surgimento dos inibidores do SGLT2, o arsenal terapêutico contra a progressão da DRC parece ter ficado mais eficaz.

Os inibidores SGLT2

Esta classe farmacológica atua primariamente a nível de transportadores localizados no tubo contornado proximal do nefrónio, os quais permitem a reabsorção de glicose para o organismo. Através da inibição destes transportadores, verifica-se um aumento da excreção urinária de glicose, com a consequente redução dos níveis de glicémia.⁷ Este mecanismo tem elevada importância uma vez que na DM tipo 2 verifica-se uma sobreexpressão e sobreativação destes recetores, sendo responsáveis por 80 a 90% da reabsorção da glicose a nível renal nestes doentes.⁷ Além disso, a atividade destes fármacos é proporcional à glicémia e à filtração glomerular da glicose, pelo que é intensificada em indivíduos com pior controlo glicémico e tem menor impacto quando a taxa de filtração glomerular se encontra diminuída.⁸

Os estudos sobre esta classe farmacológica tiveram origem na década de 1950 com o desenvolvimento de fármacos que atuavam como bloqueadores dos transportadores de glicose, de forma inespecífica e pouco seletiva. Nos anos 80, foi demonstrado em modelos animais o impacto, em modelos animais, que a indução da glicosúria levava a uma regulação da glicemia em diabéticos, sem efeitos hipoglicemiantes significativos. Ao longo dos anos, foi efetuado um investimento na melhoria da biodisponibilidade

assim como da seletividade destes fármacos, resultando na sua introdução como antidiabético oral.⁹

Atualmente, os inibidores SGLT2 incluem fármacos como canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina, e encontram-se associados a um elevado número de efeitos pleiotrópicos, em diversos sistemas orgânicos, para além da sua indicação original, com impacto a nível da função renal, homeostase do volume plasmático e metabolismo energético, entre outros.⁸

Eficácia dos inibidores SGLT2 no controlo da glicemia

Os fármacos inibidores do SGLT2 foram alvos de diversos estudos com o objetivo de determinar a sua eficácia na diminuição dos níveis de HbA1c. Os resultados em ensaios clínicos determinaram a sua eficácia face a grupo de controlo com placebo, com redução dos níveis de HbA1c tanto em monoterapia como enquanto terapêutica adicional, tendo sido associados a uma redução de 0,6% a 0,9% no valor da HbA1c. Foi igualmente estudada a sua eficácia face a outros fármacos hipoglicemiantes, sendo sugerida uma eficácia na redução da HbA1C equiparável, tanto em monoterapia como em termos de terapêutica adicional.^{7,8}

Adicionalmente foi identificado um efeito mais significativo, em comparação com outras classes farmacológicas, em doentes com mau controlo glicémico, sendo que o efeito oposto se verificou em indivíduos com melhor controlo basal da glicose, particularmente em comparação com fármacos cujo mecanismo de ação não é dependente da glicose.⁸ Este achado pode estar relacionado com a hiperfiltração verificada nos doentes com pior controlo glicémico, resultando numa magnitude de efeito superior nestes doentes.⁸

O estudo desta classe farmacológica evidenciou ainda que existe um efeito dose dependente em doentes com HbA1c < 8%, com efeitos mais marcados com a utilização

de doses mais elevadas. Por outro lado, em doentes com pior controlo glicémico não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre doses menores e maiores pelo que se utiliza como estratégia inicial preferencial a terapêutica com doses mais reduzidas nestes doentes, com posterior ajuste.⁸ Verifica-se ainda um impacto da TFG na eficácia desta classe farmacológica, com uma redução do seu impacto quando a TFG é inferior a 60 ml/min/1,73m², o qual é mais marcado quando a TFG < 30 ml/min/1,73m².

Inibidores SGLT2: efeitos pleiotrópicos

À medida que o conhecimento sobre esta classe foi evoluindo foram sendo conhecidos vários efeitos pleiotrópicos que justificam a sua capacidade nefroprotetora.

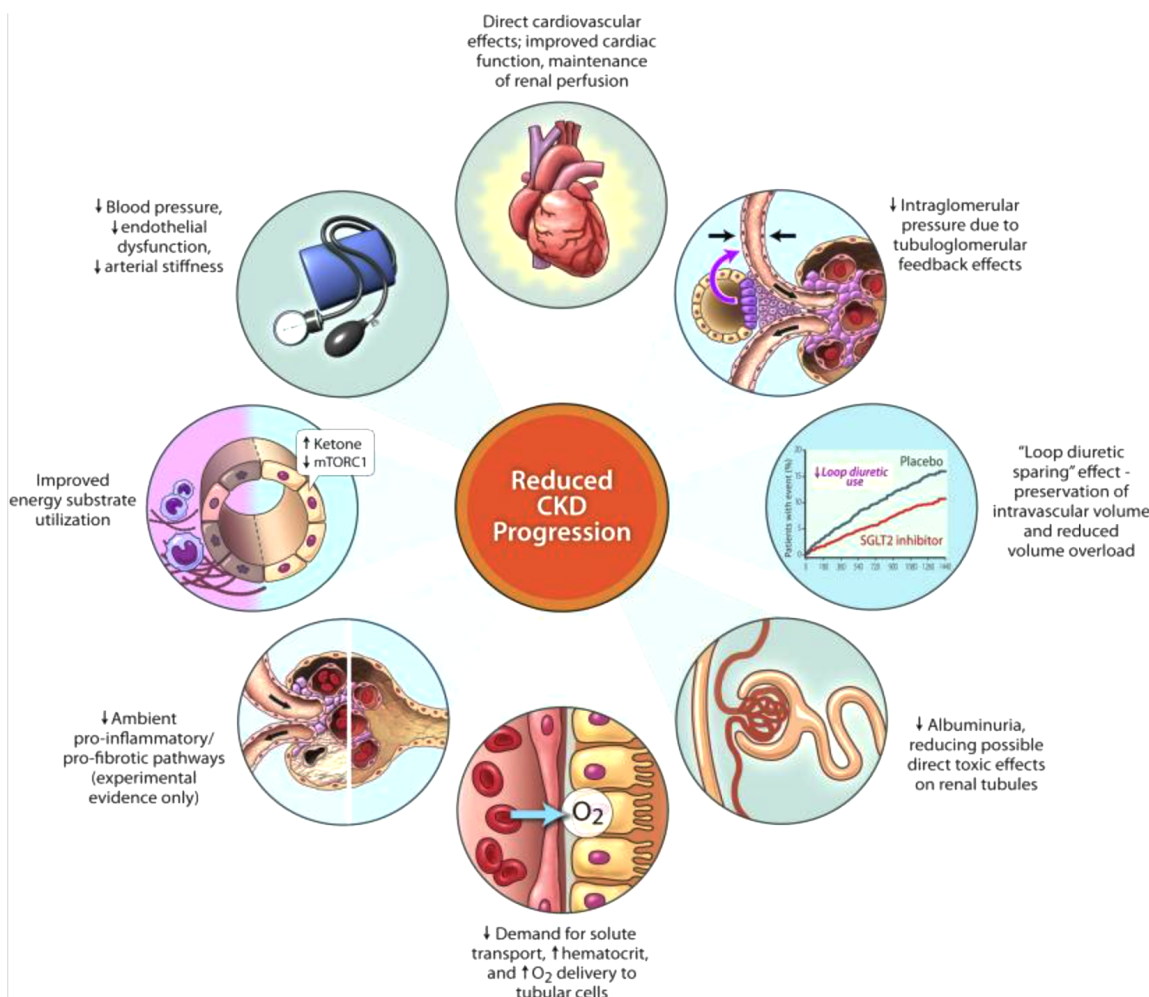


Imagem 1- Mecanismos dos inibidores SGLT2 com impacto na progressão da doença renal crónica (adaptado de Cherney, D. Z. I., & Verma, S. (2021). DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection)¹⁰

Hemodinâmica glomerular

A hipertensão glomerular e a hiperfiltração tem um papel central na fisiopatologia da origem e da progressão da DRC. Como exemplo, no caso dos doentes diabéticos um aumento da atividade dos recetores SGLT2, resultando num aumento da glicose e do sódio e numa menor quantidade de sódio presente a nível da mácula densa. Esta alteração é interpretada como uma situação de má perfusão renal pelo que vai haver uma tentativa de compensação através do aumento da TFG pela vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente. Os resultados destes mecanismos são um aumento da pressão intraglomerular e um aumento das necessidades renais de oxigénio devido ao esforço excessivo de hiperfiltração.¹¹

Assim, um dos impactos que esta classe farmacológica pode exercer é a nível da diminuição da pressão intraglomerular, cujo aumento corresponde a um mecanismo compensatório mal adaptativo que pode ser consequência da perda de nefrónios, que resulta, por sua vez, num maior dano glomerular dos nefrónios restantes.¹² Além do seu efeito na inibição da reabsorção da glicose, a inibição deste transportador resulta de igual modo num aumento da natriurese.¹³ Considera-se que esta inibição da reabsorção de sódio, resulta num aumento da entrega distal de sódio, com consequente vasoconstrição da arteríola aferente e diminuição da TFG.^{12,14} Sugere-se ainda a presença de efeito destes fármacos sobre outro transportador de sódio, que possa contribuir para este efeito.¹²

Como comprovado em alguns estudos, os inibidores SGLT2 estão associados a uma diminuição inicial da TFG face ao placebo, cujo efeito é revertido a longo prazo. Este efeito pode estar relacionado com este mesmo mecanismo, que a curto prazo tem impacto hemodinâmico com diminuição da TFG, mas que a longo prazo ao condicionar

uma diminuição da pressão intraglomerular e redução da hiperfiltração resulta num efeito benéfico renal.^{12, 13,14} Os inibidores do SGLT2, através do seu efeito na pressão intraglomerular, contribuem para uma redução da proteinúria¹³, medidas comprovadamente eficazes no atraso do declínio da função renal.

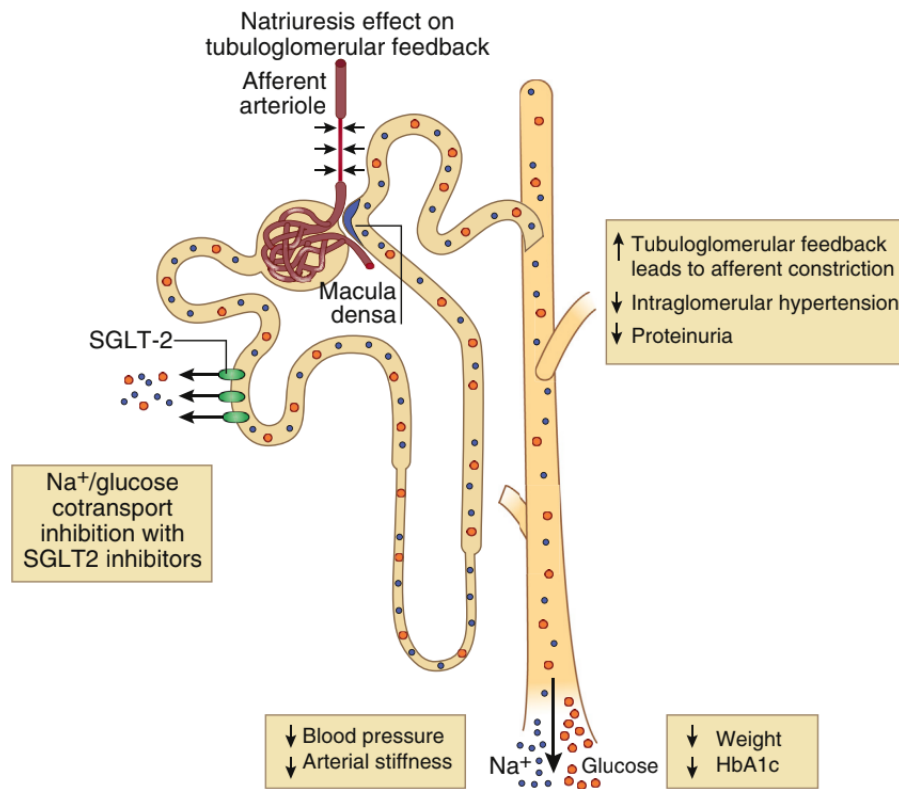


Imagem 2- Mecanismos de ação dos inibidores SGLT2 a nível da hemodinâmica glomerular (adaptado de Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. In *Kidney International* (Vol. 94, Issue 1, pp. 26–39). Elsevier B.V.)^{10,13}

Hipóxia renal e energia tubular

A inibição SGLT2 pode contribuir ainda para uma redução da hipoxia renal e desta forma proteger da lesão renal crónica progressiva. A inibição da reabsorção de sódio associada a estes fármacos reduz o consumo de ATP associado a este processo, que se trata de um dos principais processos consumidores de oxigénio a nível renal. Além disso, os

inibidores SGLT2 estão associados a um aumento da produção de eritropoietina, pelo que se verifica conseqüentemente um aumento da produção de hemoglobina e melhoria do transporte de oxigénio. Estes dois fatores contribuem para uma redução das necessidades e uma melhoria do suprimento de oxigénio a nível renal.¹¹

Controlo do perfil tensional

A elevação continuada da pressão arterial é um fator de risco bem estabelecido para a progressão da DRC. A terapêutica com inibidores SGLT2 associa-se à diminuição da pressão arterial sistêmica. Alguns estudos efetuados sugerem uma redução tanto da pressão sistólica como diastólica, com diminuição de 3-5 mmHg e 1-2 mmHg, respetivamente.⁷ Este efeito estava presente tanto em indivíduos hipertensos como não hipertensos e aparentemente independente da TFG e do controlo glicémico, contrariamente a alguns dos efeitos mencionados anteriormente.⁸ A diminuição da pressão arterial encontra-se relacionada com a diminuição do volume plasmático provocado pelos inibidores SGLT2, pelo seu efeito diurético osmótico crónico, e ainda pela sua possível ação a nível endotelial e anti-inflamatória.¹²

Outros efeitos endócrino-metabólicos

A obesidade e o síndrome metabólico associam-se a um maior risco de progressão da DRC. Devido ao efeito de redução de glicemia, induzido pela utilização dos inibidores SGLT2, verifica-se uma diminuição dos níveis de insulina e subseqüentemente um aumento compensatório da glicagina. Estas alterações levam a uma estimulação da lipólise com libertação de ácidos gordos.¹⁵

Os estudos realizados demonstraram um efeito mais marcado desta classe farmacológica na redução do peso tanto em comparação com placebo assim como agente ativo, chegando a cerca de 2 a 3% do peso corporal. Verificou-se ainda que esta perda de peso se verifica mais nos primeiros 6 meses, com posterior estabilização.⁸ Este efeito é mediado, no seu estadio inicial, pelo aumento das perdas hídricas e o consumo do glicogénio hepático. No entanto, a longo prazo, o efeito está associado a uma maior

libertação e consumo de ácidos gordos do tecido adiposo, resultando numa redução do tecido adiposo subcutâneo e visceral e da inflamação.⁸

Os ensaios clínicos realizados demonstraram ainda uma diminuição do ácido úrico sérico, estando a hiperuricemia, um achado comum na doença renal crónica, associada à indução de um estado pró-inflamatório e a disfunção endotelial. Alguns estudos realizados em animais e in vitro sugerem um efeito destes fármacos a nível das células endoteliais e mesangiais assim como na redução da fibrose intersticial e promoção de estado anti-inflamatório.^{12, 13}

Ainda é importante notar que o efeito de controlo glicémico destes fármacos contribuem para uma redução da glicotoxicidade existente na doença renal diabética e que pelo seu efeito na redução de peso e controlo do perfil lipídico se encontra de igual modo associada a uma diminuição do estado pró-inflamatório e de stress oxidativo associado ao síndrome metabólico.¹⁶

Todos estes fatores indiciam o possível impacto nefroprotetor dos inibidores SGLT2, uma vez que se encontra associado à inibição de diversos de mecanismos que contribuem para a progressão da doença renal crónica.

Efeitos cardiovasculares

A relação entre doença cardiovascular e doença renal é bem conhecida, com efeitos deletérios que se expressam bilateralmente numa relação de dependência. Desta forma, é possível admitir que um melhor controlo do risco cardiovascular e a otimização terapêutica em doentes com doença cardíaca estabelecida seguramente contribui para uma preservação da função renal.

Nos últimos anos, vários ensaios clínicos vieram demonstrar a existência de um importante efeito cardioprotetor desta classe farmacológica.

O estudo *EMPA REG OUTCOME* foi realizado com o objetivo de caracterizar os efeitos cardiovasculares e na mortalidade da empagliflozina em doentes diabéticos.¹⁷

Os resultados deste ensaio demonstraram o efeito da empagliflozina na redução do outcome primário – 3 MACE (*major cardiovascular event*), que incluía morte de causa cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC) ou enfarte agudo do miocárdio (EAM) (HR 0.86; 95% CI: 0.74-0.99) em doentes sob terapêutica *standard* otimizada. Verificou-se também um efeito da empagliflozina na redução do risco de morte de causa cardiovascular em 39% (HR 0.68; 95% CI: 0.49-0.77) e mortalidade por qualquer causa (HR 0.68; 95% CI: 0.57-0.82) assim como de hospitalização por insuficiência cardíaca em 32% (HR 0.65; 95% CI: 0.50-0.85). Deste modo, seriam necessárias tratar 39 pessoas com empagliflozina durante um período de 3 anos para evitar uma morte (NNT 41 para 10 mg; NNT 38 para 25 mg).¹⁷

O estudo *CANVAS* foi desenhado com o objetivo de descrever os efeitos da canagliflozina a nível renal e cardiovascular em doentes diabéticos.¹⁸

Estudos	Tipo de estudo	Número de Participantes	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Intervenção	Duração	Outcomes Cardiovasculares		
							MACE	CVD or HHF	HHF
CANVAS ¹⁸	<i>RCT</i>	10 142	DM2; HbA1c 7-10,5%; > 30 anos; HDCV aterosclerótica sintomática; > 50 anos com ≥ 2 FRCV;	TFG < 30 ml/min/1.73m ²	Canagliflozina (300 mg/dia) vs Canagliflozina (100 mg/dia) vs Placebo	188.2 semanas (média)	HR 0.86; 95% CI: 0.75-0.97	HR 0.78; 95% CI: 0.67-0.91	HR 0.67; 95% CI: 0.52-0.87
CREDESCENCE ¹⁹	<i>RCT</i>	4 401	≥ 30 anos; DM2; HbA1c 6.5-12%; TFG 30-90 ml/min/1.73m ² ; UACR 200-5000 mg/g;	DRC não diabética; DM1; TSR;	Canagliflozina (100 mg/dia) vs Placebo	2.62 anos (mediana)	HR 0.80; 95% CI: 0.67-0.95	HR 0.69; 95% CI: 0.57-0.83;	HR 0.61; 95% CI: 0.47-0.80;
DAPA HF ²¹	<i>RCT</i>	4 744	DM2 ou sem DM2; FEVE reduzido; TFG > 30 ml/min/1.73m ²	DM1	Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	24 meses (média)	---	HR 0.74; 95% CI: 0.65-0.85;	HR 0.70; 95% CI: 0.59-0.83
DECLARE TIMI 58 ²⁰	<i>RCT</i>	17 160	≥ 40 anos; DM2; HbA1c 6.5-12% TFG ≥ 60 ml/min/1.73m ² FRCV ou DCV;		Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	4.2 anos (mediana)	HR 0.93; 95% CI: 0.84-1.03	HR 0.83; 95% CI: 0.73-0.95;	HR 0.73; 95% CI: 0.61-0.88
EMPA-REG ¹⁷	<i>RCT</i>	7 028	Adultos; DM2; TFG ≥ a 30 ml/min/1.73m ² ; DCV;		Empagliflozina (10 mg/dia) vs Empagliflozina (25 mg/dia) vs placebo	3.1 anos (mediana)	HR 0.86; 95% CI: 0.74-0.99	HR 0.66; 95% CI: 0.55-0.79;	HR 0.65; 95% CI: 0.50-0.85;

Tabela 1- Estudos sobre impacto cardiovascular dos inibidores SGLT2; MACE- morte de causa cardiovascular, AVC isquêmico e infarto do miocárdio; CVD- morte de causa cardiovascular; HHF- hospitalização por insuficiência cardíaca; RCT- randomized controlled trial; DM2- Diabetes Mellitus tipo 2; DCV- doença cardiovascular; FRCV- fatores de risco cardiovasculares; TFG- Taxa de Filtração Glomerular; HR- Hazard Ratio; CI- intervalo de confiança; RAC- rácio albumina creatinina; DRC- Doença Renal Crónica; DM1- Diabetes Mellitus tipo 1; TSR- terapia de substituição renal; FEVE- fração de ejeção ventricular esquerda;

Os resultados do ensaio CANVAS demonstraram uma redução do risco do *outcome* composto de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, com uma redução de 22% (HR 0.78; 95% CI: 0.67-0.91), essencialmente devido ao impacto na hospitalização por insuficiência cardíaca, cuja redução do risco foi superior a 30% (HR 0.67; 95% CI: 0.52-0.87).¹⁸

O efeito cardiovascular da canagliflozina foi estudado também pelo ensaio *CREDENCE*. Este ensaio envolveu participantes com diagnóstico de DM tipo 2 e DRC, apresentando TFG entre 30 a 90 ml/min/1.73 m² e albuminúria. De modo idêntico, este ensaio também mostrou efeitos benéficos do ponto de vista cardiovascular independente da presença de DRC.¹⁹

O estudo DECLARE-TIMI 58, no qual participaram 17 160 doentes, avaliou o efeito cardiovascular da dapaglifozina em indivíduos com TFG estimada superior a 60 ml/min/1,73m². Neste ensaio clínico verificou-se uma redução risco do *outcome* composto de morte por causa cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0.83; 95% CI: 0.73-0.95; P< 0.005), essencialmente pelo impacto na hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0.73; 95% CI: 0.61-0.88), com uma redução de 27%.²⁰

Por fim, o DAPA HF foi realizado de modo a estudar o efeito do fármaco em doentes com insuficiência cardíaca crónica. À data de início do estudo, 42% dos participantes tinham diagnóstico de DM tipo 2.²¹ Os resultados deste estudo seguiram a linha dos anteriores com a particularidade de lançar o mote para investigação dos potenciais efeitos protetores desta classe em doentes não diabéticos.

Atendendo à evidência disponível sobre o efeito cardiovascular dos fármacos inibidores do SGLT2 em doentes diabéticos, verificaram-se alterações nas recomendações do tratamento da Insuficiência Cardíaca. Nas *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* da ESC, atualizadas em 2021, recomenda a utilização de dapagliflozina e empagliflozina em doentes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida para reduzir o risco de hospitalização e morte, devendo ser administrada juntamente com a restante terapêutica médica otimizada.²²

Evidência relativa ao efeito nefroprotetor

Os inibidores SGLT2 tem demonstrado ser uma classe revolucionária no tratamento da DRC. De uma forma global, todos os fármacos desta classe foram demonstrado um impacto positivo na perda de TFG ao longo do tempo, uma redução da proteinúria e na progressão para insuficiência renal com necessidade de TSFR.

Estudos	Tipo de estudo	Número de Participantes	Intervenção	Duração	Outcomes Renais		
					Outcome renal 1	Outcome renal 2	Progressão DRT
CANVAS ¹⁸	<i>RCT</i>	10 142	Canagliflozina (300 mg/dia) vs Canagliflozina (100 mg/dia) vs Placebo	188.2 semanas (média)	---	HR 0.60; 95% CI: 0.47-0.77	---
CREDESCENCE ¹⁹	<i>RCT</i>	4 401	Canagliflozina (100 mg/dia) vs Placebo	2.62 anos (mediana)	HR 0.66; 95% CI: 0.53-0.81	---	HR 0.68; 95% CI: 0.54-0.86;
DAPA CDK ²⁹	<i>RCT</i>	4 304	Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	2.4 anos (mediana)	---	HR 0.56; 95% CI 0.45-0.68	HR 0.64; 95% CI 0.50-0.82
DECLARE TIMI 58 ²⁰	<i>RCT</i>	17 160	Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	4.2 anos (mediana)	---	HR 0.53; 95% CI: 0.43-0.66;	---
EMPA-REG ¹⁷	<i>RCT</i>	7 028	Empagliflozina (10 mg/dia) vs Empagliflozina (25 mg/dia) vs placebo	3.1 anos (mediana)	HR 0.54; 95% CI: 0.40-0.75	---	HR 0.45; 95% CI: 0.21-0.97;

Tabela 2- Estudos sobre impacto renal dos inibidores SGLT2; *RCT- randomized controlled trial*; *HR- Hazard Ratio*; *CI- intervalo de confiança*; *RAC- rácio albumina creatinina*; *Outcome renal 1- Duplicação do nível sérico de creatinina, doença renal terminal ou morte de causa renal*; *Outcome renal 2- Redução de 40% da TFG, doença renal terminal ou morte de causa renal*; *DRT- Doença Renal Terminal*;

Inibidores SGLT2, evidência de nefroproteção em doentes com DM

Os sinais de uma possível evidência nefroprotetora dos inibidores do SGLT2 em doentes com DM surgiram, inicialmente, nos estudos clínicos desenhados para estudar principalmente *outcomes* cardiovasculares.

No estudo *EMPA-REG*, já anteriormente referido, foram incluídos doentes com DM, DCV estabelecida e TFG estimada superior a 30 ml/min/1,73m². Apesar de desenhado para avaliar DCV, os autores analisaram uma série de *outcomes renais*. Nesta análise secundária foi possível verificar, após os 3,1 anos de *follow up* medio, uma redução do risco de progressão para macroalbuminúria (albuminúria severamente aumentada) em 38% (HR 0.62; 95% CI: 0.54-0.72), da duplicação da creatinina sérica em 44% (HR 0.56; 95% CI: 0.39-0.72) e do início de terapia de substituição renal em 56% (HR 0.45; 95% CI: 0.21-0.97).²³

Na avaliação da evolução da TFG verificou-se uma diminuição inicial da mesma com a empagliflozina, compatível com os achados de outros estudos com outros fármacos desta classe. No entanto, esta diminuição foi reversível, resultando numa TFG superior, em média, 4.7 ml/min/1.73m² face ao placebo. A TFG manteve-se relativamente estável com a empagliflozina, apresentando uma diminuição de apenas 0.19 +/- 0.11 ml/min/1.73m², com uma redução mais acentuada de 1.67 +/- 0.13 ml/min/1.73m² no grupo de controlo.²³

Numa análise *post-hoc* do *EMPA-REG OUTCOME* procurou avaliar o efeito nos doentes com proteinúria nefrótica. Assim, foram selecionados 112 participantes, com 70 no grupo sob empagliflozina e 42 no grupo de controlo, com valores médios de TFG inicial semelhantes. Nestes participantes verificou-se uma diminuição do risco do outcome primário em 50% (HR 0.50; 95% CI: 0.24-1.06), no entanto não foi estatisticamente significativo. Já quando analisado o outcome de diminuição de TFG superior ou igual a 40% já se verificou um impacto significativo (HR 0.45; 95% CI: 0.22-0.89). Além disso, verificou-se uma diferença superior na diminuição da TFG nos participantes com proteinúria nefrótica face ao placebo, comparativamente à amostra total, com uma diferença aproximada de 6.0 ml/min/1.73m². Conclui-se, portanto, que a empagliflozina também apresentou um atraso do declínio da função renal e melhoria dos *outcomes* clínicos nos doentes com proteinúria nefrótica, os quais estão associados a uma progressão mais rápida da doença renal crónica e mortalidade prematura.²⁴

Estes resultados foram altamente surpreendentes tendo em conta que nas últimas décadas os únicos fármacos que demonstraram com robustez melhorar o *outcome* renal em doentes diabéticos foram os IECAs e os ARA II.

A evidência foi crescendo e novos ensaios com outras moléculas da mesma classe demonstraram resultados concordantes.

O programa CANVAS contou com o estudo CANVAS-R com o objetivo de estudar o potencial nefroprotetor da canagliflozina em doentes diabéticos. Deste modo, foi estudado o efeito sobre a progressão da albuminúria, que concluiu uma redução do risco da mesma em 27% (HR 0.73 95% CI: 0.67-0.79). De igual modo verificou-se mais frequentemente a ocorrência de regressão de proteinúria no grupo sob canagliflozina. O *outcome* composto de redução de 40% da TFG, necessidade de terapia de substituição renal ou morte por causas renais ocorreu com menos frequência com a canagliflozina, com uma redução a atingir os 40% (HR 0.60; 95% CI: 0.47-0.77). Estes achados sugerem a utilização deste fármaco inibidor do SGLT2 como renoprotetor nos doentes diabéticos.¹⁸

O estudo CREDENCE foi o primeiro grande estudo direcionado para avaliar *outcomes* renais. Foi realizado em doentes diabéticos e que apresentavam já à partida DRC com proteinúria e permitiu demonstrar, de forma semelhante ao programa CANVAS, o efeito benéfico da canagliflozina a nível renal. Este estudo destaca-se de ensaios anteriores por incluir uma população com risco mais elevado de insuficiência renal e por apresentar um *outcome* primário renal.¹⁹

O *outcome* primário deste estudo era composto por: duplicação da creatinina sérica basal, insuficiência renal (TFG < 15 ml/min/1.73 m², início de diálise ou transplante renal), morte renal ou morte cardiovascular. Este estudo permitiu demonstrar o efeito da canagliflozina a nível deste *outcome*, com a redução do risco do mesmo em cerca de

30% (HR 0.70; 95% CI: 0.59-0.82; P=0.00001). Quando analisado este outcome sem a inclusão da morte por causa cardiovascular, obteve-se uma redução ainda mais marcada do risco, com uma redução de 34% (HR 0.66; 95% CI: 0.53-0.81; P<0.001).¹⁹

De igual modo, verificaram-se reduções a nível individual da duplicação da creatinina sérica (HR 0.60; 95% CI: 0.48-0.76) e da progressão para insuficiência renal (HR 0.68; 95% CI: 0.54-0.86). O estudo reportou ainda diminuição no número absoluto de eventos de morte renal, com a ocorrência de 2 eventos no grupo sob canagliflozina comparativamente com 5 no grupo de controlo, morte cardiovascular (HR 0.78; 95% CI: 0.61-1.00) e início de diálise ou transplante renal (HR 0.74; 95% CI: 0.55-1.00), no entanto os resultados não foram estatisticamente significativos. Achados semelhantes foram verificados a nível da ocorrência de lesão renal aguda ou hipercaliémia, sem resultados significativos. Foi estimado a necessidade de tratamento de 22 doentes com canagliflozina de modo a evitar a ocorrência do outcome primário numa pessoa.¹⁹

Os resultados deste estudo a nível do *outcome* primário foram verificados na análise por subgrupos tanto em doentes com TFG entre 45 e 60 ml/min/1.73 m² como com TFG entre 30 e 45 ml/min/1.73 m².¹⁹ Num estudo analítico *post-hoc* confirmou estes achados, com a identificação de uma redução mais marcada do risco de 48% no subgrupo com TFG de 45 a 60 ml/min/1.73 m² (HR 0.52; 95% CI: 0.38-0.72) comparada com redução de 26% no subgrupo 30 a 45 ml/min/1.73 m² (HR 0.75; 95% CI: 0.59-0.95). Nos participantes com TFG entre 60 e 90 ml/min/1.73 m² a redução verificada não foi estatisticamente significativa.²⁵

Estes achados estavam presentes mesmo com a obtenção de impacto modesto a nível da diminuição da HbA1c, peso e pressão arterial, o que aponta para um efeito farmacológico independente da glicose.¹⁹

Realçando novamente, durante a realização do estudo CREDENCE foi reportada uma diminuição abrupta da TFG durante as primeiras semanas do estudo. Tendo-se

verificado uma diminuição superior a 10% da TFG em cerca de 45% dos participantes nos quais foi administrada a canagliflozina. Comparativamente, este efeito só foi observado em 21% dos participantes no grupo de controlo. No entanto, os efeitos, a longo prazo, na TFG e a nível dos outcomes demonstraram a superioridade do fármaco face ao placebo. Desta forma, a diminuição abrupta da TFG, após a iniciação dos inibidores do SGLT2, não deve ser considerada como um efeito adverso, mas como um efeito hemodinâmico resultante da diminuição da pressão intraglomerular, com impacto benéfico a longo prazo na função renal.²⁶

Apesar da população do estudo CREDENCE ser inicialmente constituída apenas por participantes com TFG > 30 ml/min/1.73 m², com a evolução do estudo e a progressão natural da doença renal crónica, foi possível analisar o impacto da Canagliflozina em doentes com TFG inferior a 30 ml/min/1.73 m². Numa análise *post hoc* foram selecionados 179 participantes com uma TFG < 30 ml/min/1.73 m², cerca de 4% da amostra inicial. Esta análise determinou que os efeitos da canagliflozina a nível da progressão da doença renal crónica estavam presentes, mesmo para valores de TFG inferiores a 30 ml/min/ 1.73 m², sem um aumento dos efeitos adversos renais ou da ocorrência de lesão renal aguda.²⁷ Este achado abre a possibilidade de introdução da canagliflozina em doentes com TFG inferior a 30 ml/min/1.73m², que de momento não se encontra recomendado, necessitando ainda de evidência mais robusta.

Numa subanálise dos efeitos adversos renais do estudo CREDENCE, com o objetivo de comprovar o perfil de segurança da canagliflozina, verificou-se de igual modo uma redução do risco de lesão renal aguda (HR 0.85; 95% CI: 0.64-1.13), sem resultados estatisticamente significativos. Esta subanálise verificou um aumento da probabilidade de recuperação total da função renal até 30 dias após a lesão renal aguda 2.2 vezes superior ao placebo (OR 2.22; 95% CI: 1.0-4,7), tendo esta ocorrido em 53,1% dos participantes sob canagliflozina quando comparados com o grupo placebo, com recuperação em apenas 35,4% dos casos.²⁸

A dapagliflozina foi também estudada quanto ao seu efeito a nível de *outcomes* renais pelo ensaio DECLARE TIMI 58. Este apresentou o *outcome* renal composto por uma diminuição superior ou igual a 50% da TFG para valores inferiores a 60 ml/min/1.73 m², doença renal terminal, morte por causa renal ou cardiovascular. Este inibidor do SGLT2 apresentou uma redução significativa do risco deste *outcome* (HR 0.76; 95% CI: 0,67-0,87) e com uma redução ainda mais evidente quando analisados estes eventos sem a inclusão da morte cardiovascular (HR 0.53; 95% CI: 0,43-0,66), com a transição de uma redução do risco em cerca de 24% para cerca de 47%, comprovando desta forma o impacto significativo da dapagliflozina como renoprotetor.²⁰

Na análise de eventos adversos, verificou-se também uma redução significativa na ocorrência de lesão renal aguda nos participantes com dapagliflozina (HR 0.69; 95% CI: 0,55-0,87).²⁰

Foi efetuado o estudo da dapagliflozina no ensaio DAPA CKD, que apresentou como *outcome* primário composto a diminuição da TFG superior ou igual a 50%, a progressão para doença renal, morte por causas renais ou cardiovasculares. De forma semelhante ao ensaio DECLARE TIMI 58, também foi verificada uma diminuição significativa do *outcome* primário, a qual foi mais pronunciada no DAPA CDK, com uma redução do risco de 39% (HR 0.61; 95% CI: 0.51-0.72; P< 0.001). Estes achados foram confirmados com a avaliação individual da diminuição da TFG superior ou igual a 50% (HR 0.53; 95% CI: 0.42-0.67), a progressão para TFG < 15 ml/min/ 1.73m² (HR 0.67; 95% CI: 0,51-0,88) e diálise a longo prazo (HR 0.66; 95% CI: 0.48-0.90). O número absoluto de eventos de transplante renal e de morte por causa renal foi demasiado pequeno para permitir retirar conclusões.²⁹

O efeito benéfico sobre *outcome* primário no ensaio DAPA CKD foi verificado independentemente da idade, género, raça e perfil tensional. A redução do risco foi superior em TFG > 45 ml/min/1.73m² (HR 0.49; 95% CI: 0.34-0.69) face ao subgrupo com

TFG inferior a este valor (HR 0.63; 95% CI: 0,51-0,78), sendo ambos os valores estatisticamente significativos.²⁹

Quando estudado o decréscimo da TFG verificou-se uma redução aguda, nas primeiras duas semanas, mais evidente com a dapagliflozina versus placebo (-3.97 +/- 0.15 ml/min/1.73m² versus -0.82 +/- 0,15 ml/min/1.73m²), achado que vai de encontro ao verificado com a canagliflozina no ensaio CREDENCE. No entanto, na avaliação da variação anual da TFG comprovou-se uma menor redução com a canagliflozina (-1.67 +/- 0.11 ml/min/1.73m² versus -3.59 +/- 0.11 ml/min/1.73m²). Verificou-se ainda um NNT de 19 (95% CI: 15 a 27) para evitar o *outcome* primário.²⁹

Numa meta-análise, efetuada com base nos resultados dos estudos CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e EMPA-REG OUTCOME, comprovou-se o efeito benéfico a nível renal dos inibidores SGLT2, com uma redução de 45% do risco de agravamento da função renal, doença renal terminal ou morte por causas renais (HR 0.65; 95% CI: 0.48-0.64). Estes achados verificaram-se, de forma semelhante, tanto em participantes com doença aterosclerótica estabelecida ou que apresentavam apenas fatores de risco. Esta análise demonstrou ainda a redução do risco em todos os subgrupos de TFG, sendo o efeito mais significativo nos doentes com TFG > 90 ml/min/m², com uma redução do risco em 56% (HR 0.44; 95% CI: 0.32-0.59). Para comparação, as reduções no risco no subgrupo TFG entre 60 e 90 ml/min/1.73m² e TFG < 60 ml/min/1.73m² foram de 44% (HR 0.56; 95% CI: 0.46-0.70) e 33% (HR 0.67; 95% CI: 0.51-0.89), respectivamente.³⁰

Quando comparados com outros agentes utilizados no tratamento da Diabetes Mellitus, nomeadamente inibidores DPP-4, insulina, metformina e sulfonilureias, verificou-se de igual modo a superioridade a nível de *outcomes* renais, com uma redução do risco de progressão para doença renal terminal em 67% (HR 0.33; 95% CI: 0.16-0.68). Em estudos que efetuaram a comparação apenas com inibidores DPP-4, os achados foram semelhantes com uma redução de 58% do risco do *outcome* composto por início de

terapia de substituição renal, hospitalização ou morte de causa renal em comparação com este fármaco (HR 0.42; 95% CI: 0.34-0.53).¹⁴

Efeito dos inibidores SGLT2 em Doentes não diabéticos

O estudo dos impactos renais e cardiovasculares dos fármacos inibidores do SGLT2 foi inicialmente privilegiado em doentes diabéticos. No entanto, análises dos estudos até então realizados mostraram que o benefício renal se mantinha independentemente do contro metabólico. Por outro lado, este benefício mantinha-se para taxas de filtração mais baixas, perante as quais os efeitos glicosúricos são mais baixos assim como o efeito antidiabético. Foi neste sentido que surgiram os estudos direcionados aos doentes não diabéticos.

Seguindo a linha de investigação apresentada em doentes diabéticos, os primeiros resultados a demonstrar um potencial efeito protetor renal em não diabéticos, vieram em estudos para *outcomes* cardiovasculares.

O *DAPA -HF* e o *EMPEROR-REDUCE* mostraram os primeiros resultados promissores.

O estudo *EMPEROR-REDUCED* efetuou o estudo do impacto cardiovascular e renal da empagliflozina, em doentes com e sem história de DM tipo II. A nível renal foi estudado o outcome composto por: início de terapia de substituição renal ou transplante renal ou diminuição superior ou igual a 40% da TFG ou uma TFG inferior a 15 ml/min/1.73 m².³¹ Durante o ensaio clínico, verificou-se uma redução do risco em ambos os grupos, com diminuição de 47% nos doentes diabéticos (HR 0.57; 95% CI: 0.31-0.90;) e de 58% nos doentes não diabéticos (HR 0.42; 95% CI: 0.19-0.97).³¹

Quanto ao impacto sobre a diminuição da TFG, conclui-se que a empagliflozina atrasou a diminuição da TFG em 4.8 ml/min/1.73 m² nos doentes diabéticos, comparando com 1.3 ml/min/1.73 m² e 3,1 ml/min/1.73 m² nos doentes pré-diabéticos e

normoglicémicos, respetivamente. Os resultados apontaram para uma ausência de impacto da HbA1c no efeito da empagliflozina a nível da progressão da doença renal crónica.

Estudos	Tipo de estudo	Número de Participantes	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Intervenção	Duração	Outcomes Cardiovasculares <i>CVD or HHF</i>	Outcome renal
DAPA CDK ²⁹	<i>RCT</i>	4 304	Adultos; DM2 ou sem DM2; TFG 25-75 ml/min/1.73m ² ; UACR 200-5000 mg/g;	DM1; DRPQ; Nefrite lúpica; Vasculites ANCA; transplante; Imunoterapia nos últimos 6 meses;	Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	2.4 anos (mediana)	HR 0.79 ; 95% CI 0.40-1.55	HR 0.50 ; 95% CI 0.35-0.72
DAPA HF ²¹	<i>RCT</i>	4 744	DM2 ou sem DM2; FEVE reduzido; TFG > 30 ml/min/1.73m ²	DM1	Dapagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	24 meses (média)	HR 0.73 ; 95% CI: 0.60-0.88;	---
EMPEROR REDUCED ³¹	<i>RCT</i>	3 730	IC com FEVE ≤ 40%, sob TMO; DM2 ou sem DM2		Empagliflozina (10 mg/dia) vs placebo	16 semanas	HR 0.78 ; 95% CI: 0.64-0.97;	HR 0.42 ; 95% CI: 0.19-0.97;

Tabela 3- Estudos sobre impacto renal dos inibidores SGLT2 em doentes não diabéticos; *RCT- randomized controlled trial; HR- Hazard Ratio; CI- intervalo de confiança; RAC- rácio urinário albumina creatinina; DM2- Diabetes Mellitus tipo 2; DCV- doença cardiovascular; FRCV- fatores de risco cardiovasculares; TFG- Taxa de Filtração Glomerular; DM1- Diabetes Mellitus tipo 1; DRPQ- Doença renal poliquística; FEVE- fração de ejeção ventricular esquerda; TMO- Terapêutica Médica Otimizada; Outcome renal- Redução de 40% da TFG, doença renal terminal ou morte de causa renal;*

Como apresentado no capítulo anterior, o estudo DAPA-CKD incluiu tanto doentes diabéticos como não diabéticos, representando o grupo de participantes não diabéticos cerca de 33% da amostra total, que foram distribuídos em igual modo pelo grupo placebo e grupo da dapagliflozina. Os critérios de inclusão foram: TFG de 25-75 ml/min/1.73m² e RAC entre 200-5000 mg/g, sendo que todos tinham de estar sob IECA/ARA há 4 ou mais semanas.

Este estudo permitiu demonstrar uma redução do risco do *outcome* primário em cerca de 36% nos doentes diabéticos (HR 0.64; 95% CI: 0,52-0,79) e em cerca de 50% nos doentes não diabéticos (HR 0.50; 95% CI: 0,35-0,72). Verificando-se desta forma o efeito desta classe farmacológica como protetora a nível da progressão da doença renal crónica, mesmo na ausência de Diabetes Mellitus tipo 2.²⁹

Numa subanálise do estudo DAPA-CKD foram avaliados os 270 participantes com diagnóstico de nefropatia IgA, que foram distribuídos numa proporção semelhante entre o grupo de controlo e o grupo sob dapagliflozina. Os dados obtidos revelam um benefício muito marcado da utilização da dapagliflozina nestes doentes com uma redução do risco do *outcome* primário (diminuição da TFG superior ou igual a 50%, a progressão para doença renal terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares) superior a 70% (HR 0.29; 95% CI: 0.12-0.73; p=0.005). De igual modo, verificou-se uma diminuição anual da TFG inferior nos participantes sob dapagliflozina, com uma redução de 3,5 ml/min/1.73 m² por ano comparativamente com 4,7 ml/min/1.73 m² por ano.³²

Estes resultados devem ser abordados com cuidado tendo em conta o reduzido tamanho da amostra, no entanto constituem uma perspetiva bastante animadora, uma vez que nenhum ensaio clínico anterior tinha demonstrado um impacto tão significativo a nível da nefropatia IgA. Torna-se assim necessário a continuação do estudo dos inibidores SGLT2 nesta patologia em ensaios desenhados para participantes com nefropatia IgA.³²

Ainda no estudo DAPA-CKD foram incluídos 104 participantes com diagnóstico de glomeruloesclerose focal segmentar, confirmada por biópsia. No estudo verificou-se uma diminuição anual mais lenta da TFG nos participantes sob dapagliflozina, com uma redução cerca de 2 ml/min/1.73m² menor face ao grupo de controlo (95% CI 0.6-3.5 ml/min/1.73m²). Assim, a dapagliflozina apresenta um potencial terapêutico nesta patologia.³³ Quando analisado o efeito da dapagliflozina a nível do *outcome* primário

neste estudo verificou-se uma redução do risco de 38% (HR 0.62; 95% CI: 0.17-2.17;), no entanto não apresenta significância estatística, com a limitação de o número total de eventos verificados ter sido muito reduzido, pelo que os resultados apresentam um valor limitado.³⁴

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações uma vez que não efetuaram a distinção entre etiologias primárias e secundárias da glomeruloesclerose segmentar focal e o estudo apresentava como critério de exclusão a utilização de terapêutica imunossupressora nos últimos 6 meses, podendo resultar na exclusão maioritária das formas primárias da doença.³⁴ Além disso, é necessário ter em consideração que o estudo não foi desenhado para a avaliação desta população. Ainda assim, os resultados apresentados sugerem potencial benefício terapêutico, pelo que os inibidores SGLT2 devem ser alvos de estudos mais aprofundados nesta patologia.³⁴

Destaca-se que na população com diagnóstico de nefropatia isquémica ou hipertensiva, os resultados sugerem também benefício nesta patologia, sem significância estatística (HR 0.75; 95% CI: 0.44-1.26) sugerindo um benefício mais direcionado para nefropatias associadas a níveis mais elevados de proteinúria.³⁵

Recomendações atuais na Doença Renal Crónica

Atendendo aos resultados obtidos em estudos relativos ao efeito protetor cardiovascular e renal em doentes diabéticos com doença renal crónica foram atualizadas as *KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*, de modo a refletir a evidência disponível. Estas *guidelines* recomendam o tratamento de doentes diabéticos tipo 2, com doença renal crónica e TFG > 30 ml/min/1.73m² com um fármaco inibidor do SGLT2, devendo-se privilegiar os agentes com benefícios documentados a nível renal e cardiovascular, incluindo a canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. De momento estas recomendações não se estendem a doentes diabéticos tipo I, com TFG < 30 ml/min/1.73m² nem a recipientes

de transplante renal pela menor disponibilidade de evidência sobre estes doentes. No entanto, caso o inibidor do SGLT2 já tenha sido iniciado, pode ser continuado mesmo caso a TFG diminua para valores inferiores a 30 ml/min/1.73m², caso seja tolerado ou iniciada terapia de substituição renal. As guidelines alertam ainda para a existência de uma diminuição inicial e irreversível da TFG, como verificado nos estudos descritos anteriormente, sendo que esta diminuição não é uma indicação para descontinuar estes fármacos.³⁶

Os resultados obtidos face ao impacto dos inibidores SGLT2 em doentes não diabéticos apontam para a existência de um benefício significativo nos mesmos. Neste sentido, foi efetuada uma proposta de alargamento da recomendação dos inibidores SGLT2 nos doentes não diabéticos. Esta proposta, publicada no American Journal of Kidney Diseases, recomenda a sua utilização em doentes com proteinúria, com valor de UACR superior a 200 mg/g e TFG superior ou igual a 25 ml/min/1.73m².²

Efeitos secundários

Diversos ensaios clínicos estudaram ainda os efeitos adversos dos inibidores do SGLT2, cujo resumo dos achados se encontra presente na tabela 4.²⁰

Quando a incidência de episódios de hipoglicemia dos inibidores SGLT2, que se trata de um dos principais efeitos adversos em doentes tratados com insulina e sulfonilureias, verificou-se um risco semelhante aos restantes antidiabéticos orais.⁷

	Eventos adversos graves	Infeção trato urinário	Infeção do trato genital	Amputação	Fratura	Cetoacidose diabética	Hipoglicémia	Cancro renal/ bexiga/mama
CANVAS¹⁸	HR 0.93 (95% CI: 0.87-1.00)	40.0 vs 37.0*	---	HR 1.97 (95% CI: 1.41-2.75)	HR 1.26 (95% CI: 1.04-1.52)	HR 2.33 (95% CI: 0.76-7.17)	50.0 vs 46.0*	0.6 vs 0.2 / 1.0 vs 1.1/ 3.1 vs 3.6*
CREDESCENCE¹⁹	29.5 vs 33.9*	---	---	1.6 vs 1.8	4.0 vs 3.2	0.0 vs 0.01	0.7 vs 1.3	---
DECLARE TIMI 58²⁰	HR 0.91 (95% CI: 0.87-0.96)	HR 0.93 (95% CI: 0.73-1.18)	HR 8.36 (95% CI: 4.19-16.68)	HR 1.09 (95% CI: 0.84-1.40)	HR 1.04 (95% CI: 0.91-1.18)	HR 2.18 (95% CI: 1.10-4.30)	HR 0.68 (95% CI: 0.49-0.95)	--- / 0.3 vs 0.5/ 0.4 vs 0.4*
EMPA-REG¹⁷	23.5 vs 25.4*	18.0 vs 18.1*	6.4 vs 1.8*	---	3.8 vs 3.9*	0.1 vs 0.1*	1.3 vs 1.5*	---

Tabela 4- Taxa de efeitos adversos dos inibidores SGLT2 em ensaios clínicos aleatorizados e controlados com placebo. * número de eventos por 1000 participantes sob inibidor SGLT2 vs placebo; *HR- Hazard Ratio*; CI: Intervalo de Confiança;

Verificou-se um aumento significativo do risco de infeções do trato genital, tanto em homens¹⁹ como em mulheres. No entanto, as infeções genitais consideradas como graves foram raras, com um número absoluto semelhante nos dois grupos. Quanto às infeções do trato urinário, estas ocorreram em taxas semelhantes entre o grupo placebo e o grupo sob inibição SGLT2, independentemente do fármaco utilizado. Apenas o estudo CANVAS demonstrou um ligeiro aumento do número de eventos por 1000 participantes, no entanto não foi estatisticamente significativo (40.0 vs 37.0 eventos por 1000 participantes).¹⁸ Contudo, todas as recomendações atuais sugerem cautela na utilização desta classe farmacológica em doente com risco aumentado para infeções urinárias ou com episódios de repetição.

O estudo CANVAS demonstrou, como achado de novo, um aumento do risco de amputação (HR 1.97; 95% CI: 1.41-2.75). O risco absoluto foi mais significativo em doentes com história prévia de amputação ou de doença arterial periférica. De igual modo, verificou-se um aumento do risco de fratura nos doentes tratados com canagliflozina (HR 1.26; 95% CI: 1.04-1.52).¹⁸ Este achado originou uma preocupação sobre o perfil de segurança da canagliflozina, no entanto os achados não foram reproduzíveis noutros estudos, nomeadamente o estudo CREDESCENCE. Neste programa verificou-se taxas semelhantes tanto de amputação como de fratura entre o placebo e

a canagliflozina, ficando por esclarecer a razão que motivou esta diferença.¹⁹ O estudo DECLARE TIMI 58 verificou também um ligeiro aumento do risco de amputação (HR 1.09; 95% CI: 0.84-1.40) e fratura (HR 1.04; 95% CI: 0.91-1.18) nos doentes tratados com dapagliflozina, no entanto os achados não foram estatisticamente significativos.²⁰

Outro efeito secundário descrito é a cetoacidose diabética euglicémica nos estudos DECLARE TIMI 58 (HR 2.18; 95% CI: 1.10-4.30) e CANVAS (HR 2.33; 95% CI: 0.76-7.17).

Nos estudos mais recentes, não se verificou um aumento do risco de cancro do rim, bexiga ou mama, com taxas de eventos semelhantes entre os dois grupos. Em estudos anteriores tinham sido verificados resultados diferentes.⁷

Conclusões

Desde a identificação de um potencial benefício na utilização dos inibidores SGLT2 a nível cardiovascular e posteriormente a nível renal em doentes diabéticos, que foram desenvolvidos vários estudos no sentido de caracterizar melhor este efeito. Estes estudos apresentaram resultados muito relevantes a nível da doença renal crónica, uma patologia em que as opções terapêuticas com algum benefício comprovado na sua progressão são muito limitadas.

A nível renal, foi demonstrado um efeito protetor bastante marcado dos inibidores do SGLT2 na progressão da doença renal crónica, com uma redução do risco de redução da TFG, da progressão da albuminúria assim como início de terapia de substituição renal, tanto em doentes diabéticos como não diabéticos. Nestes últimos com evidência de efeito com empagliflozina e dapagliflozina. De momento, as guidelines recomendam a utilização de fármacos inibidores SGLT2 nos doentes diabéticos com doença renal crónica, pelo que os estudos existentes indicam a possibilidade de estender esta recomendação aos doentes não diabéticos como terapêutica modificadora de prognóstico nos mesmos.

A nível da insuficiência cardíaca, verificou-se um efeito benéfico dos inibidores SGLT2, nos doentes diabéticos, a nível da morbilidade e mortalidade com redução do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte de causa cardiovascular, com os diferentes fármacos desta classe. Um efeito semelhante foi verificado nos doentes sem diagnóstico de diabetes Mellitus.

Em relação ao impacto na redução do risco de eventos cardiovasculares major, alguns estudos com inibidores SGLT2 demonstraram também efeito benéfico. O impacto dos inibidores SGLT2 foi verificado a nível do risco de enfarte agudo do miocárdio e morte de causa cardiovascular, mas sem efeito comprovado na redução do risco de AVC.

Além disso, apesar dos estudos serem ainda limitados, parece haver um impacto benéfico na progressão de outras nefropatias como nefropatia IgA e a glomeruloesclerose segmentar focal, pelo que se justifica a continuação da investigação nesta área.

Tendo em conta os resultados obtidos nos vários estudos com diversos inibidores SGLT2, sugere-se a hipótese de se tratar de um efeito de classe a nível renal e cardiovascular.

Em conclusão, a evidência disponível de momento aponta para um efeito renoprotetor dos fármacos inibidores SGLT2 na doença renal crónica assim cardioprotetor, com um perfil de efeitos adversos bastante controlado, permitindo assim uma indicação mais abrangente na doença renal crónica.

Referências Bibliográficas

1. Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, L. J., Kasper, D., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, 19th Edition (19th ed.). McGraw Hill / Medical.
2. Chen, T. K., Sperati, C. J., Thavarajah, S., & Grams, M. E. (2021). Reducing Kidney Function Decline in Patients With CKD: Core Curriculum 2021. In *American Journal of Kidney Diseases* (Vol. 77, Issue 6, pp. 969–983). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.022>
3. Mende, C. W. (2022). Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. In *Advances in Therapy* (Vol. 39, Issue 1, pp. 148–164). Adis. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01994-2>
4. Vinhas, J., Aires, I., Batista, C., Branco, P., Brandão, J., Nogueira, R., Raposo, J. F., & Rodrigues, E. (2020). RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron*, 144(10), 479–487. <https://doi.org/10.1159/000508678>
5. de Almeida, E. A. F., Raimundo, M., Coelho, A., & Sa, H. (2021). Incidence, prevalence and crude survival of patients starting dialysis in Portugal (2010-16): Analysis of the National Health System individual registry. *Clinical Kidney Journal*, 14(3), 869–875.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa023>
6. Vinhas, J., Gardete-Correia, L., Boavida, J. M., Raposo, J. F., Mesquita, A., Fona, M. C., Carvalho, R., & Massano-Cardoso, S. (2011). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors, and risk of end-stage renal disease: Data from the PREVADIAB study. *Nephron - Clinical Practice*, 119(1). <https://doi.org/10.1159/000324218>
7. Vasilakou, D., Karagiannis, T., Athanasiadou, E., Mainou, M., Liakos, A., Bekiari, E., Sarigianni, M., Matthews, D. R., & Tsapas, A. (2013). *Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis*. www.annals.org
8. Thomas, M. C., & Cherney, D. Z. I. (2018). The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. In *Diabetologia* (Vol. 61, Issue 10, pp. 2098–2107). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>

9. Nauck, M. A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 8, pp. 1335–1351). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S50773>
10. Cherney, D. Z. I., & Verma, S. (2021). DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection. *JACC: Basic to Translational Science*, 6(1), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.10.005>
11. van Ruiten, C. C., Hesp, A. C., & van Raalte, D. H. (2022). Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors protect the cardiorenal axis: Update on recent mechanistic insights related to kidney physiology. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.03.031>
12. Tesař, V. (2022). SGLT2 inhibitors in non-diabetic kidney disease. In *Advances in Clinical and Experimental Medicine* (Vol. 31, Issue 2). Wroclaw University of Medicine. <https://doi.org/10.17219/ACEM/145734>
13. Heerspink, H. J. L., Kosiborod, M., Inzucchi, S. E., & Cherney, D. Z. I. (2018). Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. In *Kidney International* (Vol. 94, Issue 1, pp. 26–39). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
14. Mittal, N., Sehray, V., Mittal, R., & Singh, S. (2021). Reno-protective potential of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors: Summary evidence from clinical and real-world data. In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 907). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174320>
15. Shin, Y., Moon, J. H., Chin, H. J., Ferrannini, E., & Lim, S. (2020). Glycemic efficacy and metabolic consequences of an empagliflozin add-on versus conventional dose-increasing strategy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin and sulfonylurea. *Endocrinology and Metabolism*, 35(2), 329–338. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.329>
16. Leoncini, G., Russo, E., Pontremoli, R., Bussalino, E., Barnini, C., & Viazzi, F. (2021). SglT2is and renal protection: From biological mechanisms to real-world clinical benefits. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22094441>

17. Steiner, S. (2016). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. In *Zeitschrift für Gefässmedizin* (Vol. 13, Issue 1, pp. 17–18). Krause und Pachernegg GmbH. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>
18. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondou, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *377*(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>
19. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P.-L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*, *380*(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1811744>
20. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A.-M., & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *380*(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>
21. McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Bengtsson, O., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., Diez, M., Nicolau, J., Katova, T., O’Meara, E., Howlett, J., Verma, S., Ge, J., ... Selván, M. (2019). A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*, *21*(5), 665–675. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1432>
22. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In *European Heart Journal* (Vol. 42,

Issue 36, pp. 3599–3726). Oxford University Press.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

23. Wanner, C., Inzucchi, S. E., Lachin, J. M., Fitchett, D., von Eynatten, M., Mattheus, M., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Zinman, B. (2016). Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 323–334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1515920>
24. Ruggenenti, P., Kraus, B. J., Inzucchi, S. E., Zinman, B., Hantel, S., Mattheus, M., von Eynatten, M., Remuzzi, G., Koitka-Weber, A., & Wanner, C. (2022). *Nephrotic-range proteinuria in type 2 diabetes: Effects of empagliflozin on kidney disease progression and clinical outcomes*. <https://doi.org/10.1016/j>
25. Jardine, M. J., Zhou, Z., Mahaffey, K. W., Oshima, M., Agarwal, R., Bakris, G., Bajaj, H. S., Bull, S., Cannon, C. P., Charytan, D. M., de Zeeuw, D., di Tanna, G. L., Greene, T., Heerspink, H. J. L., Levin, A., Neal, B., Pollock, C., Qiu, R., Sun, T., ... Perkovic, V. (2020). Renal, cardiovascular, and safety outcomes of canagliflozin by baseline kidney function: A secondary analysis of the CREDENCE randomized trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(5), 1128–1139. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019111168>
26. Oshima, M., Jardine, M. J., Agarwal, R., Bakris, G., Cannon, C. P., Charytan, D. M., de Zeeuw, D., Edwards, R., Greene, T., Levin, A., Lim, S. K., Mahaffey, K. W., Neal, B., Pollock, C., Rosenthal, N., Wheeler, D. C., Zhang, H., Zinman, B., Perkovic, V., & Heerspink, H. J. L. (2021). Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney International*, 99(4), 999–1009. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.042>
27. Bakris, G., Oshima, M., Mahaffey, K. W., Agarwal, R., Cannon, C. P., Capuano, G., Charytan, D. M., de Zeeuw, D., Edwards, R., Greene, T., Heerspink, H. J. L., Levin, A., Neal, B., Oh, R., Pollock, C., Rosenthal, N., Wheeler, D. C., Zhang, H., Zinman, B., ... Perkovic, V. (2020). Effects of canagliflozin in patients with baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup analysis of the randomized CREDENCE trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15(12), 1705–1714. <https://doi.org/10.2215/CJN.10140620>
28. Heerspink, H. J. L., Oshima, M., Zhang, H., Li, J., Agarwal, R., Capuano, G., Charytan, D. M., Craig, J., de Zeeuw, D., di Tanna, G. L., Levin, A., Neal, B., Perkovic, V., Wheeler, D. C.,

- Yavin, Y., & Jardine, M. J. (2022). Canagliflozin and Kidney-Related Adverse Events in Type 2 Diabetes and CKD: Findings From the Randomized CREDENCE Trial. *American Journal of Kidney Diseases*, 79(2), 244-256.e1.
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.05.005>
29. Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. v., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A.-M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
30. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Furtado, R. H. M., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 393(10166), 31–39.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
31. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Khan, M. S., Marx, N., Lam, C. S. P., Schnaidt, S., Ofstad, A. P., Brueckmann, M., Jamal, W., Bocchi, E. A., Ponikowski, P., Perrone, S. v., Januzzi, J. L., Verma, S., Böhm, M., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Zannad, F., & Packer, M. (2021). Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*, 337–349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
32. Wheeler, D. C., Toto, R. D., Stefánsson, B. v., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Pecoits-Filho, R., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C. D., Umanath, K., Langkilde, A. M., & Heerspink, H. J. L. (2021). A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*, 100(1), 215–224.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033>
33. Chan, A. T. P., & Tang, S. C. W. (n.d.). *Could SGLT2 inhibitors be the next “game changer” in focal segmental glomerulosclerosis?* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac139/6554566>

34. Wheeler, D. C., Jongs, N., Stefansson, B. v, Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., Langkilde, A. M., McMurray, J. J. v, Rossing, P., Nowicki, M., Wittmann, I., Correa-Rotter, R., Sjöström, C. D., Toto, R. D., & Heerspink, H. J. L. (2021). Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335>
35. Wheeler, D. C., Stefansson, B. v., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Toto, R. D., Sjöström, C. D., Langkilde, A. M., & Heerspink, H. J. L. (2021). Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *9*(1), 22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
36. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. (2020). *Kidney International*, *98*(4), S1–S115.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>