

Retardo na progressão da doença renal crônica com o uso de inibidores do sgl2: revisão integrativa

Delaying the progression of chronic kidney disease with the use of sgl2 inhibitors: integrative review

Retraso del progreso de la enfermedad renal crónica con el uso de inhibidores de sgl2: revisión integradora

Recebido: 20/02/2023 | Revisado: 07/03/2023 | Aceitado: 08/03/2023 | Publicado: 14/03/2023

Antônio Carlos Laender Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-2210>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: a.laender@hotmail.com

Brenda Batista Ferreira Basniak

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0972-7575>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: brendalibanioz@gmail.com

Leandro Basniak

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3793-3499>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: leandrobasiak@gmail.com

Manuela da Silva Berci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6499-8549>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: bercimanela@gmail.com

Thályta Macedo Stival

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7326-394X>

Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil

E-mail: stivalthallyta23@gmail.com

Resumo

A Doença Renal Crônica (DRC), cuja principal causa é o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), é definida como a redução da taxa de filtração glomerular abaixo de 60ml/min/1,73m² e/ou presença de albuminúria por pelo menos 3 meses. Atualmente, o uso de inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (ISGLT2) representa uma nova classe de medicamentos no tratamento da DRC, atuando como antagonistas dos receptores de SGLT2 nos rins. Objetivo: Esta revisão teve o objetivo de analisar e discutir acerca de pacientes com DRC tratados com inibidores do SGLT2 e seus desfechos renais. Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados na base de dados PubMed, sendo selecionados 190 artigos entre os anos de 2018 e 2022. Metodologia: Os descritores utilizados, segundo o “DeCS/MeSH”, foram: Doença Renal Crônica; Gliflozinas; Taxa de Filtração Glomerular; Inibidor do SGLT2. Como critérios de inclusão dos estudos, inicialmente, determinou-se os seguintes parâmetros: idioma de publicação em português e inglês e tipo de estudo “Full Text” e “Randomized Controlled Trial”. Resultados: A amostra final desta revisão foi constituída por 13 artigos científicos, selecionados na plataforma PUBMED pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foram analisados 8 estudos clínicos randomizados duplo-cego, 1 declaração de posição de ensaios clínicos controlados por placebo, 2 análises de ensaios clínicos controlados por placebo e 2 estudos randomizados. Conclusão: O uso dos inibidores do SGLT2 melhora tanto os desfechos renais, como retarda a progressão da DRC em todas as categorias de risco do KDIGO, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Gliflozinas; Taxa de filtração glomerular; Inibidor do SGLT2.

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD), whose main cause is type 2 diabetes mellitus (DM2), is defined as a reduction in the glomerular filtration rate below 60ml/min/1.73m² and/or the presence of albuminuria due to at least 3 months. Currently, the use of sodium-glucose cotransporter-2 (ISGLT2) inhibitors represents a new class of drugs in the treatment of CKD, acting as antagonists of SGLT2 receptors in the kidneys. Objective: This review aimed to analyze and discuss patients with CKD treated with SGLT2 inhibitors and their renal outcomes. A search was carried out for scientific articles indexed in PubMed databases, selecting 190 articles between the years 2018 and 2022. Methodology: The descriptors used, according to “DeCS/MeSH”, were: Chronic Kidney Disease; Glyflosins;

Glomerular Filtration Rate; SGLT2 inhibitor. As criteria for inclusion of studies, initially, the following parameters were determined: language of publication in Portuguese and English and type of study “Full Text” and “Randomized Controlled Trial”. Results: The final sample of this review consisted of 13 scientific articles, selected on the PUBMED platform by previously established inclusion criteria. We analyzed 8 double-blind randomized controlled trials, 1 placebo-controlled clinical trial position statement, 2 placebo-controlled clinical trial reviews, and 2 randomized trials. Conclusion: The use of SGLT2 inhibitors improves both renal outcomes and delays the progression of CKD in all KDIGO risk categories, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Chronic kidney disease; Glyflosins; Glomerular filtration rate; SGLT2 inhibitor.

Resumen

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), cuya principal causa es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), se define como una reducción de la tasa de filtración glomerular por debajo de 60ml/min/1,73m² y/o la presencia de albuminuria por al menos 3 meses. Actualmente, el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) representa una nueva clase de fármacos en el tratamiento de la ERC, actuando como antagonistas de los receptores SGLT2 en los riñones. Objetivo: Esta revisión tuvo como objetivo analizar y discutir los pacientes con ERC tratados con inhibidores de SGLT2 y sus resultados renales. Se realizó una búsqueda de artículos científicos indexados en bases de datos PubMed, seleccionando 190 artículos entre los años 2018 y 2022. Metodología: Los descriptores utilizados, según “DeCS/MeSH”, fueron: Chronic Kidney Disease; gliflozinas; tasa de filtración glomerular; Inhibidor de SGLT2. Como criterios de inclusión de estudios, inicialmente, se determinaron los siguientes parámetros: idioma de publicación en portugués e inglés y tipo de estudio “Texto Completo” y “Ensayo Controlado Aleatorio”. Resultados: La muestra final de esta revisión estuvo compuesta por 13 artículos científicos, seleccionados en la plataforma PUBMED por criterios de inclusión previamente establecidos. Analizamos 8 ensayos controlados aleatorios doble ciego, 1 declaración de posición de un ensayo clínico controlado con placebo, 2 revisiones de ensayos clínicos controlados con placebo y 2 ensayos aleatorios. Conclusión: El uso de inhibidores de SGLT2 mejora tanto los resultados renales como retrasa la progresión de la ERC en todas las categorías de riesgo KDIGO, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; Gliflozinas; Tasa de filtrado glomerular; Inhibidor de SGLT2.

1. Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um iminente problema de saúde pública no mundo, caracterizada pela diminuição gradativa da atividade dos néfrons, com taxa de filtração glomerular abaixo de 60ml/min/1,73m² e/ou presença de albuminúria por pelo menos 3 meses, com perda irreversível da função renal (Do Nascimento, *et al.*, 2023). Estima-se que, mundialmente, cerca de 850 milhões de pessoas possuam DRC (BVSMS, 2020). No Brasil, esse dado é de aproximadamente 10 milhões, com uma taxa de morbimortalidade de 12,77% (Crews *et al.*, 2019).

As principais causas de DRC no mundo são diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA), seguidas das glomerulopatias. (Albuquerque, *et al.*, 2022). Tais comorbidades têm sido manejadas com os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRA) que demonstraram, até então, serem as únicas classes de medicamentos que retardam o declínio da função renal (Heerspink, *et al.*, 2020).

Atualmente, o uso de inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) representa uma nova classe de medicamentos no tratamento da DRC, no qual, o principal mecanismo renoprotetor ocorre através da modulação do feedback tubuloglomerular, com diminuição da reabsorção tubular proximal de sódio e, subsequente, redução na hipertensão intraglomerular por vasoconstrição arteriolar aferente (Silva, *et al.*, 2022). Essa constrição reduz a hiperfiltração e o dano renal progressivo (Herrington, *et al.*, 2021).

Estudos recentes de ensaios clínico randomizados demonstram que os inibidores de SGLT2 podem modificar favoravelmente o risco de doença cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) e desenvolvimento ou agravamento de nefropatia. Ademais, houve uma redução no risco de progressão da doença renal e menor indicação de diálise de manutenção, tanto no geral quanto entre aqueles com DM considerados isoladamente (Herrington, *et al.*, 2021).

Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de estabelecer se os pacientes com DRC tratados com inibidores do SGLT2 melhoram os desfechos renales.

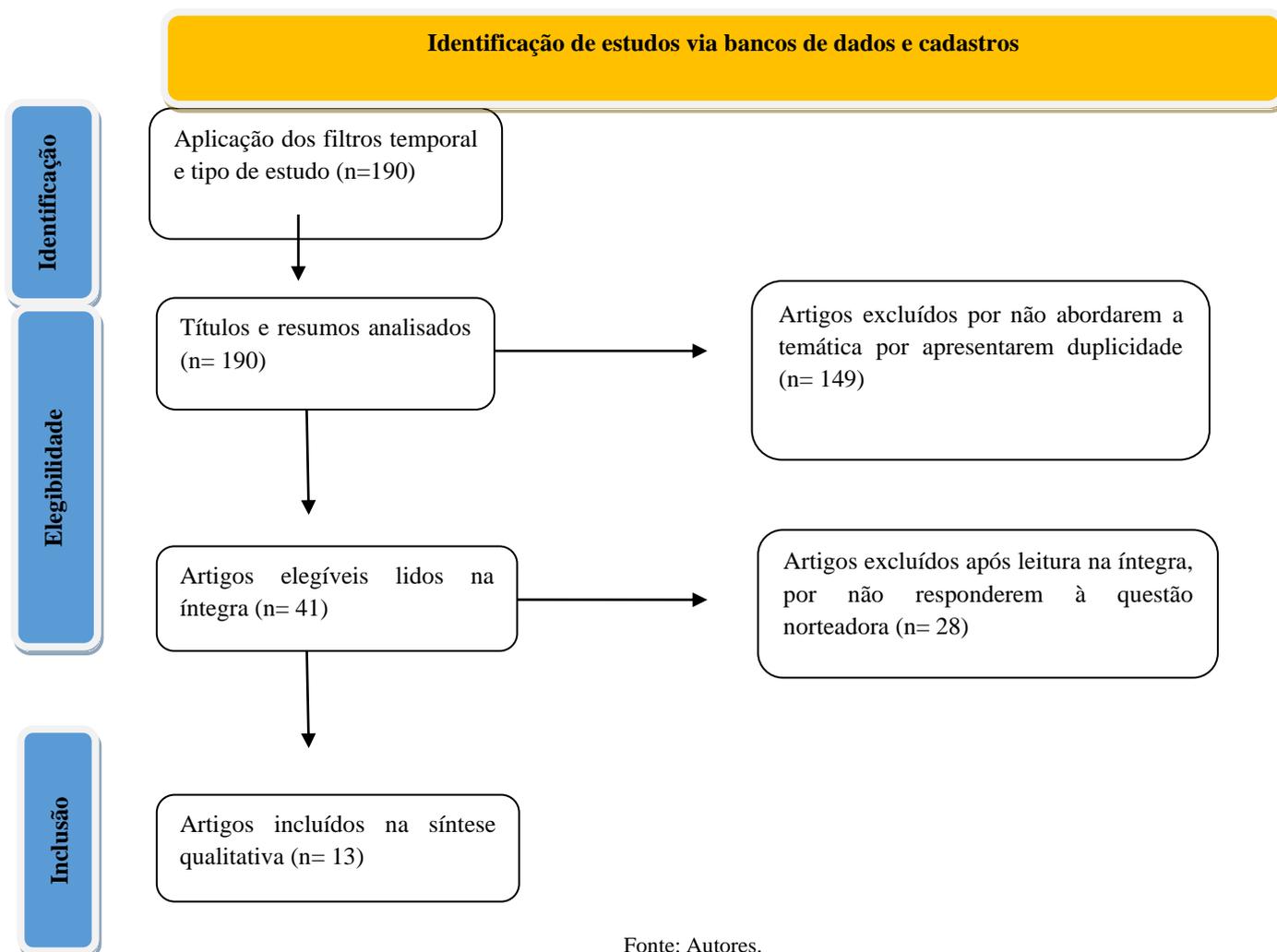
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, cujo objetivo é resumir os resultados de estudos de um tema específico, bem como destacar as lacunas existentes que podem ser preenchidas com novas pesquisas (Mendes et al., 2008; da Costa Santos et al., 2007). Utilizou-se a metodologia **PICO**, que representa um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e "**O**utcomes" (desfecho), componentes estes fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências (Santos, *et al.*, 2007). A revisão foi elaborada cientificamente por meio de pesquisas de artigos na base de dados da plataforma PUBMED®, e os descritores utilizados, segundo o "DeCS/MeSH", foram: Doença Renal Crônica; Gliflozinas; Taxa de Filtração Glomerular; Inibidor do SGLT2. Como critérios de inclusão dos estudos, inicialmente, determinou-se os seguintes parâmetros: apenas artigos publicados nos últimos 5 anos, idioma de publicação em português e inglês e tipo de estudo "Full Text" e "Randomized Controlled Trial". A partir dessa busca foram encontrados 190 artigos.

Dessa forma, após a leitura dos títulos e resumos excluiu-se 149 artigos por não abordarem a temática ou por apresentarem duplicidade bibliográfica.

A partir disso, 41 artigos foram lidos na íntegra, dos quais 28 foram excluídos por não responderem à questão norteadora, restando para análise qualitativa 13 artigos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma "flowchart" PRISMA para seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Autores.

3. Resultados

A amostra final desta revisão foi constituída por treze (13) artigos científicos, selecionados na plataforma PUBMED pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Foram analisados 8 estudos clínicos randomizados duplo-cego, 1 declaração de posição de ensaios clínicos controlados por placebo, 2 análises de ensaios clínicos controlados por placebo e 2 estudos randomizados controlados por placebo, os mesmos contaram com as quantidades de 39.802, 71.000, 19.385 e 4.678 indivíduos, respectivamente.

Todos os participantes possuíam DRC, com ou sem diabetes mellitus, nefropatia diabética, hipertensão arterial, em uso ou não de terapia hipoglicemiante e/ou anti-hipertensiva, com TGF estimada variável entre $< 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ e $> 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

As intervenções realizadas foram a aplicação dos inibidores do SGLT2, sendo eles a dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e a sotagliflozina, e do placebo com relação 1:1 na grande maioria. Tais dados foram compilados e reunidos em uma tabela para comparação e análise (Tabela 1).

Tabela 1 - comparação e análise dos artigos científicos.

Título	Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo	Resultados
Dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica	<i>Hiddo et al</i>	2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico	Avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do inibidor SGLT2 dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica, com ou sem diabetes tipo 2	Entre os pacientes com doença renal crônica, independentemente da presença ou ausência de diabetes, o risco de um declínio sustentado na TFG estimada de pelo menos 50%, doença renal terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares foi significativamente menor com dapagliflozina do que com placebo
Canagliflozina e resultados renais em diabetes tipo 2 e nefropatia	<i>Vlado et al</i>	2019	Estudo randomizado, duplo-cego	Avaliar os efeitos do inibidor sgl2 canagliflozina nos resultados renais em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica albuminúrica	Em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal, o risco de insuficiência renal e eventos cardiovasculares foi menor no grupo canagliflozina do que no grupo placebo em um acompanhamento médio de 2,62 anos
Efeitos do inibidor de SGLT2 dapagliflozina na proteinúria em pacientes não diabéticos com doença renal crônica (DIAMOND): um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado	<i>David et al</i>	2020	Estudo cruzado randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Examinar os efeitos renais do inibidor de SGLT2 dapagliflozina em pacientes com doença renal proteinúrica sem diabetes.	O tratamento de 6 semanas com dapagliflozina não afetou a proteinúria em pacientes com doença renal crônica sem diabetes, mas induziu um declínio agudo e reversível na mGFR e uma redução no peso corporal. Ensaios clínicos de longo prazo estão em andamento para determinar se os inibidores de SGLT2 podem reduzir com segurança a taxa de resultados clínicos renais importantes em pacientes com doença renal crônica com e sem diabetes

Design, recrutamento e características basais do estudo EMPA-KIDNEY	<i>Willian et al</i>	2022	Estudo internacional randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina em uma população amplamente generalizável de pessoas com DRC em risco de progressão da doença renal	EMPA-KIDNEY avaliará a eficácia e segurança da empagliflozina em uma população amplamente generalizável de pessoas com DRC em risco de progressão da doença renal. Os resultados são esperados em 2022
Canagliflozina e desfechos renais no diabetes tipo 2: resultados dos ensaios clínicos randomizados do Programa CANVAS	<i>Vlado et al</i>	2018	Ensaio randomizado - duplo cego	Realizar uma análise exploratória pré-especificada dos efeitos a longo prazo da canagliflozina em uma variedade de resultados renais sustentados e julgados	Em uma análise exploratória pré-especificada, o tratamento com canagliflozina foi associado a um risco reduzido de perda sustentada da função renal, declínio atenuado da eGFR e redução da albuminúria, o que corrobora um possível efeito renoprotetor dessa droga em pessoas com diabetes tipo 2
Resultados renais, cardiovasculares e de segurança da canagliflozina por função renal basal: uma análise secundária do estudo randomizado CREDENCE	<i>Meg J et al</i>	2020	Estudo randomizado	Análise de dados do estudo CREDENCE para avaliar se os benefícios da canagliflozina são preservados com segurança em pessoas com eGFR reduzida	A canagliflozina reduziu com segurança o risco de eventos renais e cardiovasculares, com resultados consistentes nos subgrupos de eGFR, incluindo o subgrupo que iniciou o tratamento com eGFR de 30 a <45 ml/min por 1,73 m ² . Os benefícios absolutos para os resultados renais foram maiores nos subgrupos com menor eGFR
Empagliflozina e resultados clínicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e doença renal crônica	<i>Christoph et al</i>	2018	Estudo de fase iii, multicêntrico, internacional, randomizado, grupo paralelo, duplo-cego	Efeitos da empagliflozina nos resultados clínicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e doença renal crônica	A empagliflozina melhorou os resultados clínicos e reduziu a mortalidade em pacientes vulneráveis com diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e doença renal crônica
Empagliflozina e resultados cardiovasculares e renais nas categorias de risco KDIGO: análise <i>post hoc</i> de um estudo multinacional randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	<i>Levin et al</i>	2020	Estudo multicêntrico randomizado duplo - cego	Avaliar se a classificação de DRC de Improving Global Outcomes da Doença Renal (KDIGO) teve influência no efeito do tratamento com empagliflozina	Os efeitos observados da empagliflozina versus placebo nos desfechos cardiovasculares e renais foram consistentes nas categorias de risco KDIGO, indicando que o efeito do benefício do tratamento com empagliflozina não foi afetado pelo estado basal de DRC
Efeitos cardíacos, renais e metabólicos dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: um documento de posição da força-tarefa ad-hoc da European Society of Cardiology sobre inibidores do co-transportador de	<i>William et al</i>	2021	Grupo de trabalho ad hoc da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: declarações de posição de ensaios clínicos controlados por placebo	Resumir os resultados relatados de 10 grandes estudos de resultados clínicos, considerando separadamente cada um dos diferentes tipos de benefício cardiorrenal, resumir os principais mecanismos	Em indivíduos com DM tipo 2 e doença renal diabética proteinúrica, a progressão para doença renal terminal é reduzida por canagliflozina ou dapagliflozina. Em indivíduos com DRC proteinúrica, com ou sem DM tipo 2, o risco de progressão da doença

sódio-glicose 2				moleculares e fisiopatológicos e fornecer uma sinopse dos efeitos metabólicos e segurança	e	renal é reduzido pela dapagliflozina. Em indivíduos com DM tipo 2 e DRC, o risco de morte CV ou hospitalização por insuficiência cardíaca é reduzido por canagliflozina, dapagliflozina ou sotagliflozina
Segurança da Empagliflozina em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Análise Agrupada de Ensaios Clínicos Controlados por Placebo	<i>Katherine et al</i>	2022	Análise Agrupada de Ensaios Clínicos Controlados por Placebo	Avaliar a segurança da empagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (DRC) moderada a grave (categoria G3-4) incluídos em ensaios clínicos		O uso de empagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC avançada não levantou novas preocupações de segurança e pode ter efeitos benéficos no desenvolvimento de hipercalcemia e edema
Eficácia e segurança da sotagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal grave	David et al	2021	Estudo randomizado controlado por placebo	Avaliar a eficácia e segurança da sotagliflozina, um inibidor duplo do cotransportador sódio-glicose-1 e -2, em adultos com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica em estágio 4 (DRC4)		Após 26 semanas, as reduções de HbA1c com sotagliflozina não foram estatisticamente significativas versus placebo em adultos com DM2 e DRC4. O perfil de segurança de 52 semanas foi consistente com os resultados do estudo SCORED
Eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada (doença renal crônica estágio 3A): Estudo DERIVE	<i>Paola et al</i>	2018	Estudo de fase 3, duplo-cego e paralelo	Avaliou a eficácia e segurança de dapagliflozina 10 mg versus placebo em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR], 45-59 mL/min/1,73 m ² ; doença renal crônica [CKD] estágio 3A)		Os achados deste estudo apoiam o perfil positivo de benefício/risco da dapagliflozina para o tratamento de pacientes com DM2 e DRC 3A
Efeito da dapagliflozina nos resultados renais e cardiovasculares por categorias de risco KDIGO basais: uma análise post hoc do estudo DAPA-CKD	<i>Simke W et al</i>	2022	Análise do DAPA-CKD, um estudo duplo-cego, controlado por placebo	Avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina de acordo com as categorias de risco de base para a melhoria dos resultados globais da doença renal (KDIGO)		Os benefícios consistentes da dapagliflozina nos resultados renais e cardiovasculares nas categorias de risco KDIGO indicam que a dapagliflozina é eficaz e segura em um amplo espectro de gravidade da doença renal

Fonte: Autores.

4. Discussão

A Doença renal crônica (DRC) apresenta-se, atualmente, como um problema de Saúde Pública, atingido proporções epidêmicas. Mundialmente, cerca de 850 milhões de pessoas possuem DRC e tem, respectivamente, como principais fatores de risco a DM2 e HA (BVSMS, 2020). Os inibidores do SGLT2, comercialmente conhecidos como gliciflozinas, representam uma nova classe medicamentosa que contribui para o retardo da progressão da DRC e início do tratamento renal substitutivo.

Alguns estudos têm apontado a eficácia e segurança dessa classe medicamentosa. Corroborando este resultado, *Heerspink et al* (2020) diz em seu estudo que o uso da dapagliflozina, comparado com placebo em pacientes com DRC, com

ou sem diabetes, obtiveram menor risco de declínio sustentado na TGF estimada, doença renal terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Os achados da análise de *Paola et al* (2018), apoiam os resultados positivos do uso da Dapagliflozina no tratamento de pacientes com DM2 e doença renal crônica moderada. *Waijer et al* (2022) reafirma em seu trabalho a eficácia e segurança do mesmo medicamento em todas as categorias de risco KDIGO.

Vlado et al (2018), ao analisar os desfechos renais da canagliflozina em pacientes diabéticos tipo 2, encontrou resultados que mostram efeito renoprotetor dessa droga nesses indivíduos. *Meg et al* (2020) avaliou através do estudo CREDENCE se os benefícios da canagliflozina são preservados com segurança em pessoas com TGF reduzida, concluindo que os resultados renais foram maiores nos subgrupos com menor taxa.

O estudo de *Katherine et al* (2022) avaliou a segurança da empagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (DRC) moderada a grave e comprovou que o uso da empagliflozina nesses pacientes não levantou novas preocupações de segurança e pode ter efeitos benéficos no desenvolvimento de hipercalcemia e edema. Em concordância aos efeitos positivos dessa droga, *Levin et al* (2020) descreveu em seu trabalho os efeitos observados da empagliflozina nos desfechos cardiovasculares e renais provando que são consistentes nas categorias de risco KDIGO e indicando que o efeito do benefício do tratamento não foi afetado pelo estado basal de DRC.

Desse modo, observam-se variados efeitos benéficos da classe dos inibidores do SGLT2. De acordo com indivíduos com DM tipo 2 e doença renal diabética proteinúrica, a progressão para doença renal terminal é reduzida por canagliflozina ou dapagliflozina, naqueles com DRC proteinúrica, com ou sem DM tipo 2, o risco de progressão da doença renal é reduzido pela dapagliflozina, enquanto nos indivíduos com DM tipo 2 e DRC, o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca é reduzido por canagliflozina, dapagliflozina ou sotagliflozina (*Willian et al*, 2021) Existem ainda, estudos a serem concluídos em relação a outros efeitos dos inibidores do SGLT2.

5. Conclusão

Após análise de dados dos estudos listados, conclui-se que o uso dos inibidores do SGLT2 melhora os desfechos renais e retarda a progressão da DRC, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2 e em todas as categorias de risco do KDIGO, a eficácia e a segurança dessas drogas foram comprovadas. Além dos efeitos renoprotetores, esses medicamentos atuam, sobretudo, no sistema cardiovascular retardando a progressão da insuficiência cardíaca.

Evidencia-se também que, há necessidade de mais estudos randomizados e publicações científicas sobre o tema, uma vez que possam existir outros efeitos benéficos dessa classe medicamentosa.

Referências

- Albuquerque, A. C. R. M. D. M., Pinto, G. N., Pereira, G. A., Silva, L. F., Fontenele, T. A. S., Oliveira, J. G. R. D., & Silva Junior, G. B. D. (2022). Conhecimento da população sobre a doença renal crônica, seus fatores de risco e meios de prevenção: um estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Brazilian Journal of Nephrology*. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0017pt>.
- Cherney, D. Z., Dekkers, C. C., Barbour, S. J., Cattran, D., Gafor, A. H. A., Greasley, P. J., ... & Heerspink, H. J., (2020). Efeitos do inibidor de SGLT2 dapagliflozina na proteinúria em pacientes não diabéticos com doença renal crônica (DIAMOND): um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8 (7), 582-593. [https://doi:10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi:10.1016/S2213-8587(20)30162-5).
- Cherney, D. Z., Ferrannini, E., Umpierrez, G. E., Peters, A. L., Rosenstock, J., Carroll, A. K., ... & Agarwal, R. (2021). Eficácia e segurança da sotagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal grave. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23 (12), 2632-2642. <https://doi:10.1111/dom.14513>.
- Crews, D. C., Bello, A. K., & Saadi, G. (2019). Editorial do Dia Mundial do Rim 2019 - impacto, acesso e disparidades na doença renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 41(1), 1-9. <https://doi:10.1590/2175-8239-jbn-2018-0224>.
- Fioretto, P., Del Prato, S., Buse, J. B., Goldenberg, R., Giorgino, F., Reyner, D., ... & DERIVE Study Investigators. (2018). Eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada (doença renal crônica estágio 3A): The DERIVE Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20 (11), 2532-2540. <https://doi:10.1111/dom.13413>.
- Grupo Colaborativo EMPA-KIDNEY. (2022). Design, recrutamento e características basais do estudo EMPA-KIDNEY. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 37(7), 1317-1329. <https://doi:10.1093/ndt/gfac040>.

- Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & 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>.
- Herrington, W. G., Savarese, G., Haynes, R., Marx, N., Melbin, L., Lund, L. H., ... & Cosentino, F. (2021). Efeitos cardíacos, renais e metabólicos dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: um documento de posição da força-tarefa ad-hoc da Sociedade Europeia de Cardiologia sobre os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2. *European Journal of Heart Failure*, 23 (8), 1260-1275. <https://doi.org/10.1002/ehf.2286>.
- Jardine, M. J., Zhou, Z., Mahaffey, K. W., Oshima, M., Agarwal, R., Bakris, G., ... & CREDENCE Study Investigators. (2020). Desfechos renais, cardiovasculares e de segurança da canagliflozina por função renal basal: uma análise secundária do estudo randomizado CREDENCE. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31 (5), 1128-1139. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019111168>.
- Levin, A., Perkovic, V., Wheeler, D. C., Hantel, S., George, J. T., von Eynatten, M., ... & EMPA-REG OUTCOME Investigators. (2020). Empagliflozina e desfechos cardiovasculares e renais nas categorias de risco KDIGO: análise post hoc de um estudo multinacional randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Jornal Clínico da Sociedade Americana de Nefrologia*, 15 (10), 1433-1444. <https://doi.org/10.2215/CJN.14901219>.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. D. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*, 17, 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
- Nascimento A. M. do, Boehm I. G., Peixoto E. de M., Dias G. G., Barbosa G. C., Tostes I. F., Marschall C., Martins A. C. S., Vieira R. de S., & Garcia C. E. (2023). Complicações pós-transplante renal. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 43, e11990. <https://doi.org/10.25248/react.e11990.2023>.
- Perkovic, V., de Zeeuw, D., Mahaffey, K. W., Fulcher, G., Erondy, N., Shaw, W., ... & Neal, B. (2018). Canagliflozina e resultados renais no diabetes tipo 2: resultados dos ensaios clínicos randomizados do Programa CANVAS. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6 (9), 691-704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4).
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., ... & Mahaffey, K. W., (2019). Canagliflozina e resultados renais em diabetes tipo 2 e nefropatia. *New England Journal of Medicine*, 380 (24), 2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- Santos, C. M. D. C., Pimenta, C. A. D. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista latino-americana de enfermagem*, 15, 508-511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
- Silva, P. T. V., Pinto, C. T., Lage, F. D. O., Caetano, G. B., Veloso, J. P. D., Araujo, J. V. G., ... & Guimarães, V. M. H. (2022). Uso de inibidores de SGLT2 como nova terapia medicamentosa no tratamento da doença renal crônica em portadores de diabetes mellitus. *Brazilian Journal of Development*, 8(5), 34366-34381. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-112>.
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. (2020). Dia Mundial do Rim. <https://bvsm.s.saude.gov.br/12-3-dia-mundial-do-rim/>
- Tuttle, K. R., Levin, A., Nangaku, M., Kadowaki, T., Agarwal, R., Hauske, S. J., ... & Wheeler, D. C., (2022). Segurança da empagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica: análise combinada de ensaios clínicos controlados por placebo. *Cuidados com o diabetes*, 45 (6), 1445-1452. <https://doi.org/10.2337/dc21-2034>.
- Waijer, S. W., Vart, P., Cherney, D. Z., Chertow, GM, Jongs, N., Langkilde, A. M., ... & Heerspink, H. J., (2022). Efeito da dapagliflozina nos resultados renais e cardiovasculares por categorias de risco KDIGO de linha de base: uma análise post hoc do estudo DAPA-CKD. *Diabetologia*, 65 (7), 1085-1097. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05694-6>.
- Wanner, C., Lachin, J. M., Inzucchi, S. E., Fitchett, D., Mattheus, M., George, J., ... & Zinman, B. (2018). Empagliflozina e resultados clínicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular estabelecida e doença renal crônica. *Circulation*, 137 (2), 119-129. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268>.