

Influências dos inibidores SGLT2 no sistema cardiovascular de pacientes com *Diabetes mellitus* tipo 2: uma revisão integrativa

Influences of SGLT2 inhibitors on the cardiovascular system of patients with type 2 Diabetes mellitus: an integrative review

Influencias de los inhibidores de SGLT2 en el sistema cardiovascular de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2: una revisión integradora

Recebido: 17/11/2022 | Revisado: 25/11/2022 | Aceitado: 26/11/2022 | Publicado: 03/12/2022

Ana Laura Caldeira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6489-2410>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: anauracs@unipam.edu.br

Artur Rosse Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-4181>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: arturrosse0409@gmail.com

Luciana Martins Lohmann

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8764-9563>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: lucianamlohmann4@gmail.com

Karine Siqueira Cabral Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-8302>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: karinescr@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma doença que se caracteriza por complicações micro e macrovasculares, sendo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Nesse sentido, surgem os inibidores da SGLT2, medicamentos com potenciais efeitos redutores da glicemia, além de também influenciarem em outros aspectos que interferem diretamente no diabetes. Sendo assim, esta revisão tem como objetivo a elucidação do risco-benefício da utilização desses fármacos, bem como a comparação entre eles referente às vantagens oferecidas. **Metodologia:** o presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed). **Resultados e discussão:** diversos estudos mostraram os efeitos cardioprotetores dos inibidores SGLT2 em pacientes com DM2. Esses estudos evidenciaram que a Empaglifozina, a Canaglifozina e a Dapaglifozina reduzem consideravelmente a glicemia e tem melhores efeitos do que os hipoglicemiantes que utilizam insulina exógena ou que induzem a insulina endógena. Além disso, relacionam-se com a diminuição da pressão sanguínea, melhora da complacência arterial, redução da adiposidade visceral, dos níveis séricos de ácido úrico e do estresse oxidativo, além da melhora do peso corporal. Porém, apresentam também efeitos adversos, principalmente a infecção do trato urinário. **Conclusão:** apesar da grande eficácia, são necessários mais estudos, envolvendo inclusive a população brasileira, para maiores elucidações sobre esses fármacos e sobre a sua utilização como terapêutica pelo Sistema de Saúde.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; SGLT2i; Glicemia; Risco cardiovascular.

Abstract

Introduction: Type 2 Diabetes Mellitus is a disease characterized by micro and macrovascular complications, being one of the main risk factors for the development of cardiovascular diseases. In this sense, SGLT2 inhibitors appear, drugs with potential glycemic-lowering effects, as well as influencing other aspects that directly interfere with diabetes. Thus, this review aims to elucidate the risk-benefit of the use of these drugs as well as the comparison between them regarding the advantages offered. **Methodology:** the present study consists of an exploratory integrative literature review. A bibliographic survey was carried out through electronic searches in the following databases: Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and National Library of Medicine (PubMed). **Results and Discussion:** Several studies have shown the cardioprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with DM2. These studies showed that Empaglifozin, Canagliflozin and Dapaglifozin considerably reduce

blood glucose and have better effects than hypoglycemic agents that use exogenous insulin or that induce endogenous insulin. In addition, they are related to decreased blood pressure, improved arterial compliance, reduced visceral adiposity, reduced serum uric acid levels and oxidative stress, as well as improved body weight. However, they also have adverse effects, especially urinary tract infection. *Conclusion:* despite the great effectiveness, more studies are needed, including the Brazilian population, for further elucidation about these drugs and their use as therapy by the Health System.

Keywords: Diabetes mellitus; SGLT2i; Glycemia; Cardiovascular risk.

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad caracterizada por complicaciones micro y macrovasculares, siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En este sentido, aparecen los inhibidores de SGLT2, fármacos con potenciales efectos hipoglucemiantes, además de influir en otros aspectos que interfieren directamente en la diabetes. Así, esta revisión pretende dilucidar el riesgo-beneficio del uso de estos fármacos así como la comparación entre ellos en cuanto a las ventajas que ofrecen. *Metodología:* el presente estudio consiste en una revisión exploratoria integrativa de la literatura. Se realizó un levantamiento bibliográfico a través de búsquedas electrónicas en las siguientes bases de datos: Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y National Library of Medicine (PubMed). *Resultados y Discusión:* Varios estudios han demostrado los efectos cardioprotectores de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con DM2. Estos estudios demostraron que Empaglifozin, Canagliflozin y Dapagliflozin reducen considerablemente la glucosa en sangre y tienen mejores efectos que los agentes hipoglucemiantes que usan insulina exógena o que inducen insulina endógena. Además, están relacionados con la disminución de la presión arterial, la mejora de la distensibilidad arterial, la reducción de la adiposidad visceral, la reducción de los niveles séricos de ácido úrico y el estrés oxidativo, así como la mejora del peso corporal. Sin embargo, también tienen efectos adversos, especialmente infección del tracto urinario. *Conclusión:* a pesar de la gran efectividad, se necesitan más estudios, incluyendo la población brasileña, para mayor esclarecimiento acerca de estos medicamentos y su uso como terapia por el Sistema de Salud.

Palabras clave: Diabetes mellitus; SGLT2i; Glicemia; Riesgo cardiovascular.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem uma prevalência global elevada, sendo que, em 2019, a estimativa era de que esse número estivesse entre 463 milhões de pessoas, três vezes mais que há 20 anos e com projeções para alcançar o marco de 640 milhões em 2040. Esse avanço no número de doentes condiz com diversos aspectos, como hábitos de vida, socioeconômicos e aumento da expectativa de vida mundial, sendo que essa condição confere um fator que gera grande preocupação no cenário mundial de saúde, devido às comorbidades e aos riscos associados com o desenvolvimento e com a progressão do DM2 (Yu et al., 2021; Tinajero & Malik, 2021). Nesse sentido, observa-se o DM2 como um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV), quando ambas estão presentes, são responsáveis por risco de mortalidade aumentado em cerca de duas a quatro vezes, de forma que a insuficiência cardíaca é uma das principais formas de acometimento, junto com infarto do miocárdio (Ghosh et al., 2016; Li et al., 2021; Kim et al., 2018).

No que tange as complicações pelo diabetes, agrupam-se em microvasculares, as quais incluem a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia e, em macrovasculares, como complicações cardiovasculares, problemas em artérias periféricas e doenças cerebrovasculares; a fisiopatologia envolvida é diversa, porém a produção elevada de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a diminuição de fatores antioxidantes são importantes para a disfunção e injúria endotelial nessas complicações (Ghosh et al., 2016). Algumas drogas antidiabéticas já mostraram potenciais cardioprotetores, como a Metformina e os agonistas de GLP-1, entretanto, os inibidores dos cotransportadores 2 de sódio-glicose (SGLT-2i), drogas relativamente novas, tem mostrado forte evidência para o auxílio da redução do risco cardiovascular e para a prevenção desses eventos (Li et al., 2021). Dentre os efeitos dos SGLT-2i, o principal concentra-se na diminuição dos níveis sanguíneos de glicose as custas da redução da absorção dela a nível de túbulo proximal, tem-se, também, a diminuição da pressão sanguínea, melhora da complacência arterial, redução da adiposidade visceral, da albuminúria, dos níveis séricos de ácido úrico e do estresse oxidativo, além da melhora do peso corporal (Bae et al., 2019).

Atualmente, correspondem aos SGLT-2i a Empaglifozina, a Canaglifozina e a Dapaglifozina e a eficácia desses fármacos em relação ao risco cardiovascular difere entre cada um, sendo que grandes estudos foram propostos para a análise de cada um, como “Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetic Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)”, “Canaglifozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)” e “Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI 58), os quais elucidaram esses efeitos distintos dos fármacos; outros estudos também auxiliaram nessa delimitação. Contudo, mesmo com diversas evidências positivas, os efeitos e consequências dos SGLT-2i ainda carecem de resultados clínicos que transpareçam a utilização desses fármacos na vida real e de resultados que mostrem convergência entre os estudos, o que justifica a busca por novas estatísticas, atualizações e um possível consenso sobre as influências dos SGLT-2i no sistema cardiovascular de pacientes com DM2 (Li et al., 2021; Kim et al., 2018). Sendo assim, esta revisão tem como objetivo a elucidação do risco-benefício da utilização desses fármacos bem como a comparação entre eles referente às vantagens oferecidas.

2. Metodologia

O presente estudo consiste de uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza et al., 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais as influências do uso de inibidores de SGLT2 no sistema cardiovascular de pacientes com DM2?” Nela, observa-se o P: Indivíduos acometidos por Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); I: Utilização de SGLT-2i; C: Indivíduos sem o uso de SGLT-2i ou placebo; O: Alteração do curso da doença.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: Diabetes Mellitus type 2, SGLT2 inhibitors, cardiovascular, outcomes. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

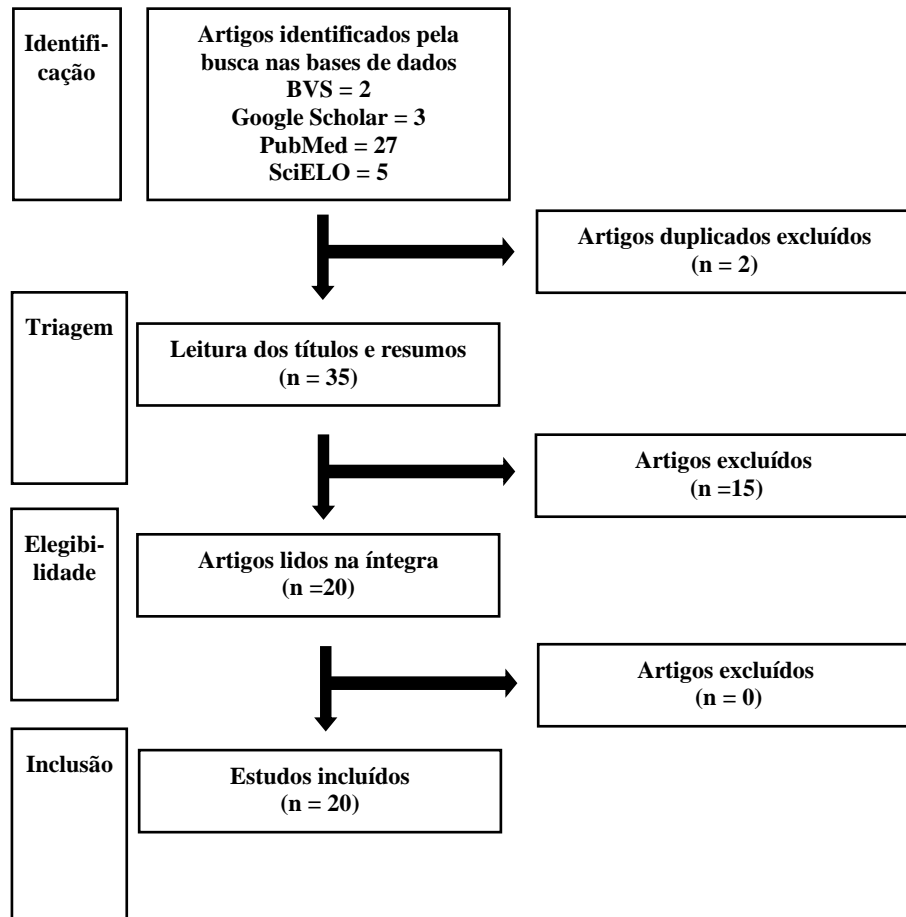
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada nos meses de abril e maio de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos últimos 6 anos (2016 a 2022), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral, foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 35 artigos, dos quais foi realizada a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão definidos. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, com a análise completa do conteúdo apresentado em relação as influências dos inibidores de SGLT-2 no sistema cardiovascular de paciente diabéticos, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 15 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão.

Foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da revisão. O resumo da metodologia está descrito na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da metodologia.



Fonte: Autores (2022).

Posteriormente a seleção dos artigos, realizou um fichamento das obras selecionadas afim de selecionar a coleta e análise dos dados.

3. Resultados

Dentre os artigos selecionados previamente, foram selecionados aqueles que tiveram maior relevância para a construção deste estudo, com evidências científicas que resumem as principais referências utilizadas no artigo, as quais afirmam a redução dos riscos cardiovasculares em pacientes com DM2 com o uso dos inibidores de SGLT-2. Estes trabalhos foram publicados em periódicos nacionais e internacionais entre os anos de 2016 e 2022, sendo representados por revisões de literatura. As subcategorias descritas foram títulos, autores, ano de produção, periódico e resultados (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais estudos referentes aos efeitos cardiovasculares dos SGLT-1i.

Títulos	Autores	Ano/Periódico	Resultados
Eficácia e Eventos Adversos dos Inibidores de SGLT-2	NUNES CARLOS P. et al.	2020/ Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis	O uso dos inibidores de SGLT2 mostrou-se eficaz em reduzir a glicemia e o risco cardiovascular em pacientes com DM2 e seus efeitos adversos não foram significativos.
Inibidores da SGLT2 e suas influências no sistema cardiovascular: uma revisão sistemática	SILVA G.A. et al.	2020/ Electronic Journal Collection Health	Os inibidores da SGLT2 mostraram capacidade de promover inúmeras alterações sistêmicas benéficas nos pacientes e influenciaram diretamente na redução do risco cardiovascular.
Repercussões cardiovasculares do uso de inibidores de SGLT-2 em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2	BEZERRA T.G. et al	2021/ Revista Eletrônica Acervo Saúde	São fármacos eficazes no tratamento do DM2 e possuem contribuição importante na prevenção e/ou controle de doenças cardiovasculares e renais e suas repercussões clínicas.
Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of hart insufficiency	PILIO P. T. S. et al	2021/ Brazilian Journal of Health Review	Os inibidores da SGLT-2 mostraram boa eficácia para as repercussões cardíacas.
Use of SGLT-2 inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction	OLIVEIRA R. E. S. et al	2021/ Brazilian Journal of Health Review	Os inibidores de SGLT2 se mostram benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca, por proporcionar controle glicêmico e efeitos cardioprotetores e renoprotetores.
Effects of GLP- 1 analogues and SGLT-1inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes Mellitus	MARTINS J. B. et al	2021/ Brazilian Journal of Health Review	O uso dos medicamentos mostrou benéfico na redução do RCV em portadores de DM2.
Use of SGLT2 inhibitors in heart failure: a literature review	VIEIRA I. A. G. et al	2022/ Studies in Health Sciences	Os inibidores SGLT2 são candidatos promissores para o tratamento de pacientes diabéticos e não diabéticos diagnosticados com IC.
Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies	GOSH R. K. et al	2016/ International journal of cardiology	Os inibidores da SGLT2 são eficazes não só para o controle glicêmico, mas também para controle da pressão, proteção renal e perda de peso.
Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	BAE, J. H. et al	2019/ Scientific reports	Os medicamentos produzem um efeito importante relacionado à proteção renal.
Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis.	DREXEL, H.	2019/ <i>Bioscience reports</i>	A inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) reduz a morbidade cardiovascular e a mortalidade em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) com doença cardiovascular aterosclerótica.
Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.	TOYAMA, T. et al	2019/ <i>Diabetes, obesity & metabolism</i>	Os inibidores de SGLT2 reduziram a hemoglobina glicada, bem como a pressão arterial, o peso corporal e a albuminúria.

Pharmacologic strategies to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: focus on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists.	BONAVENTURA, A.	2019/ <i>Journal of internal medicine</i>	Os inibidores da SGLT-2 não são apenas seguros, mas também cardioprotetores.
Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	WU, J. H. et al	2016/ <i>The lancet. Diabetes & endocrinology</i>	Os dados sugerem proteção líquida dos inibidores de SGLT2 contra desfechos cardiovasculares e morte.
Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials.	LEVINE, M. J	2017/ <i>Current diabetes reviews</i>	A Empaglifozina mostrou potencial significativo no tratamento de pacientes com DM2, com reduções na hemoglobina glicada, associado a baixo risco de hipoglicemia, e reduções moderadas no peso corporal.
Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis	QIU, M. et al	2021/ <i>Medicine</i>	Em comparação com placebo, os inibidores de SGLT2 reduzem conclusivamente o risco de MACE, CVD ou HHF, ACD, CVD, HHF e KFP em pacientes com diabetes tipo 2

Fonte: Autores (2022).

3. Discussão

Devido à correlação entre DM2 e risco cardiovascular, existem hoje fármacos utilizados para o controle das duas complicações, caracterizados como inibidores da SGLT-2 e representados principalmente pela Empaglifozina, Depaglifozina e Canaglifozina, os quais mostraram melhores efeitos do que os hipoglicemiantes que utilizam insulina exógena ou que induzem a insulina endógena, reduzindo os riscos de IC. Esses medicamentos agem no SGLT-2, transportador específico do túbulo proximal no néfron, que apesar de possuir baixa afinidade, tem capacidade alta no transporte de glicose, fazendo com que ela seja reabsorvida para o sangue. Assim, com a inibição do transportador renal, cerca de 30 a 50% da glicose não consegue ser reabsorvida, resultando na diminuição da glicemia (Silva et al, 2020; Wu, et al, 2016).

Diversos estudos foram realizados para a avaliação da eficácia desses medicamentos, entre eles o “The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose” (EMPA-REG OUTCOMES), o qual comprovou a redução de mortes e complicações cardiovasculares, hospitalização por IC, diminuição da hemoglobina glicada, da pressão arterial sistólica e diastólica e redução no IMC, por meio do uso da Empaglifozina. Posteriormente, foi desenvolvido o “Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study” (CANVAS), o qual testou a ação da Canaglifozina, chegando à conclusão de que o fármaco também reduz a taxa de morte cardiovascular, o acidente vascular encefálico (AVE) e o infarto do miocárdio. Em acréscimo, o estudo “Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Trombolysis in Myocardial infarction 58” (DECLARE-TIMI 58) concluiu que a Dapaglifozina reduz a hospitalização por IC, diminui o risco cardiovascular, a PA e o IMC (Silva et al, 2020; Bezerra et al, 2021; Levine, 2017).

Nesse aspecto, evidências importantes foram observadas, como a diminuição de eventos renais, da estimativa do ritmo de filtração glomerular (eGFR), doença renal em estágio final e falência renal em comparação ao placebo no EMPA-REG OUTCOME; CANVAS mostrou diminuição do risco de progressão de microalbuminúria e redução de 40% também no eGFR; enquanto DECLARE-TIMI 58 não observou efeitos renais protetores (Bae et al, 2019). Esses achados são extremamente relevantes, dado que a nefropatia e a hipertensão tem relação direta, já que com o dano progressivo dos néfrons, o ambiente

inflamatório e a alteração do aspecto microvascular renal tem papel fundamental no quadro de hipertensão do diabetes e, conseqüentemente, no risco cardiovascular (Ghosh et al, 2016).

Contribuindo para os achados benéficos, foram realizados mais ensaios, como o “Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure” (DOPA-HF), o qual aumentou as evidências positivas sobre a Dapagliflozina ao demonstrar os benefícios do uso em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), bem como o “Empagliflozin Outcome Trial In Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction” (EMPEROR-preserved), que demonstrou redução na mortalidade cardiovascular de pacientes com ICFEr (Viera et al, 2022).

Nesse sentido, os efeitos benéficos dessa classe de medicamentos ocorrem devido ao aumento da natriurese e diurese osmótica, as quais diminuem a sobrecarga cardíaca por meio da redução do volume plasmático (Pilio et al, 2021; Toyama et al, 2019). Além disso, esses fármacos tem a capacidade de diminuir a hipertrofia das células musculares cardíacas, fibrose e deposição de tecido adiposo, reduzindo, dessa maneira, a formação de ateromas, a inflamação, a necrose e o dano oxidativo induzido pelas citocinas (Bezerra et al, 2021). Além disso, Oliveira et al (2021), afirma que os inibidores do SGLT-2 induzem diminuição de ácido úrico, reduzindo a sua concentração plasmática em aproximadamente 0,7%, interferindo positivamente no controle da PA.

Somado a isso, os inibidores de SGLT-2 induzem o aumento dos corpos cetônicos, os quais tem efeitos antiarritmogênicos e aumentam a concentração da hemoglobina e da eritropoetina, oferecendo assim uma maior disponibilidade de oxigênio para as células cardíacas e cardioproteção, respectivamente. Além desses benefícios, essa classe também induz a elevação do glucagon, que tem efeitos benéficos nos cardiomiócitos e ainda resulta em proteção renal, com a inibição do trocador de sódio-hidrogênio-1 (NHE-1), este que por sua vez, quando ativado, eleva o cálcio e sódio intravascular, culminando em aumento pressórico e hiperatividade miocárdica (Oliveira et al, 2021; Drexel et al, 2019).

Ao estabelecerem-se relações entre esses medicamentos, foi elucidado que os pacientes que usaram a Empagliflozina apresentaram pressão arterial sistólica menor do que aqueles que utilizaram a Dapagliflozina, além de melhores respostas relacionadas à redução de peso, ao aumento de HDL e à diminuição da hemoglobina glicada. Porém, apesar das potenciais vantagens, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) não recomenda a incorporação ao SUS da Empagliflozina, mas sim da Dapagliflozina, devido ao custo elevado da primeira (Qiu et al, 2021; Nunes et al, 2020).

Apesar dos benefícios mencionados, esses fármacos apresentam alguns efeitos colaterais, sendo que o principal deles é a infecção do trato urinário (ITU), causada pelo aumento do substrato para o crescimento bacteriano, devido à glicosúria (Silva et al, 2020). Segundo a CONITEC, esses medicamentos podem causar comumente uma hipoglicemia quando associados à Sulfonilureia ou à Insulina, infecções genitais tanto no sexo masculino quanto no feminino, reações alérgicas de pele e sede. Raramente ocorrem cetoacidose, aumento de hematócrito e aumento da creatinina sérica (Nunes et al, 2020). De acordo com Vieira et al (2022), também pode ocorrer aumento da remodelação óssea, com risco maior de ocorrer fraturas e isquemia tecidual, que pode resultar em amputação de extremidades, porém, são efeitos raros. Martins et al (2021) acrescenta a poliúria, a depleção de volume, a hipotensão e a confusão mental, efeitos também considerados raros.

4. Conclusão

Após a análise dos estudos EMPA-REG OUTCOMES, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, DOPA-HF e EMPEROR-preserved, é evidente que os inibidores da SGLT2 são um classe de fármacos com inúmeros impactos benéficos relacionados às complicações cardiovasculares em pacientes com DM2, como redução significativa da glicemia e do IMC, diminuição da PA e aumento do HDL, e suas vantagens superam os eventos adversos, que apesar de existirem, cursam com baixa morbidade e mortalidade.

Por ser uma temática de suma importância, sugere-se que novos trabalhos sejam realizados com mais populações, incluindo a brasileira, abordando novos critérios e análises mais detalhadas e aprofundadas, para que haja uma maior elucidação sobre esses fármacos e para que a sua utilização como terapêutica pelo Sistema de Saúde seja efetiva.

Referências

- Bae, J. H., et al (2019). Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scientific reports*, 9(1), 13009.
- Bonaventura, A., et al. (2019). Pharmacologic strategies to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: focus on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Journal of internal medicine*, 286(1), 16–31.
- De Souza, T. M., et al. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Drexel, H., et al. (2019). Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis. *Bioscience reports*, 39(8), BSR20190299.
- Ghosh, R. K., et al. (2016). Cardiovascular outcomes of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A comprehensive review of clinical and preclinical studies. *International journal of cardiology*, 212, 29–36.
- Levine M. J. (2017). Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Current diabetes reviews*, 13(4), 405–423.
- Li, C. X., et al. (2021). Cardiovascular outcomes associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A real-world systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 16(2), e0244689.
- Qiu, M., et al. (2021). Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine*, 100(10), e25121.
- Tinajero, M. G., & Malik, V. S. (2021). An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 50(3), 337–355.
- Toyama, T., et al. (2019). Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, 21(5), 1237–1250.
- Kim, Y. G., et al. (2018). Association between sodium glucose co-transporter 2 inhibitors and a reduced risk of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: a real-world nationwide population-based cohort study. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 91.
- Wu, J. H., et al. (2016). Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 4(5), 411–419.
- Yu, B., et al. (2021). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(8), e24655.
- Nunes, C. P., et al. (2020). Eficácia e Eventos Adversos dos Inibidores de SGLT-2. *Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis*. 4(1), 14-21.
- Silva, G. A., et al. (2020). Inibidores da SGLT2 e suas influências no sistema cardiovascular: uma revisão sistemática. *Electronic Journal Collection Health*. Volume (Sup.44), e3325.
- Bezerra, T. G., et al. (2021). Repercussões cardiovasculares do uso de inibidores de SGLT2 em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 13(5), e6890.
- Pilio, P. T. S. et al. (2021). Use of SGLT-2 inhibitors in the treatment of heart insufficiency. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(2), 4111-4119.
- Oliveira, R. E. S., et al. (2021). Use of SGLT-2 inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(5), 21123-21138.
- Martis, J. B., et al. (2021). Effects of GLP-1 analogues as SGLT-2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(5), 21180-21192.
- Vieira, I. A. G., et al. (2022). Use of SGLT2 inhibitors in heart failure: a literature review. *Studies in Health Sciences*. 3(2), 698-705.