

# Efeito dos inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 sobre o desfecho renal: Uma revisão integrativa

Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on renal outcome: An integrative review

Efecto de los inhibidores del cotransportador de sódio-glucosa tipo 2 sobre el resultado renal: Una  
revisión integradora

Recebido: 01/03/2023 | Revisado: 14/03/2023 | Aceitado: 16/03/2023 | Publicado: 20/03/2023

**Cristiene Neta de Sá Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5284-0915>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [cristienensa@gmail.com](mailto:cristienensa@gmail.com)

**Letícia Macêdo de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3978-5570>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [leticiamacedo1802@gmail.com](mailto:leticiamacedo1802@gmail.com)

**Willyanna Ravanielly Oliveira de Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5740-4020>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [oliveirawillyanna@gmail.com](mailto:oliveirawillyanna@gmail.com)

**Yasmim Campos Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1515-4013>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [yasmim.campos@discente.ufma.br](mailto:yasmim.campos@discente.ufma.br)

**Luciane de Jesus Mendes Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4813-6620>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [luciane.jms@discente.ufma.br](mailto:luciane.jms@discente.ufma.br)

**Rafaella Lopes Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9015-0560>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [rafaella.lf@discente.ufma.br](mailto:rafaella.lf@discente.ufma.br)

**Even Kaline Varella Jardim**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1676-8905>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [evenjardim@gmail.com](mailto:evenjardim@gmail.com)

## Resumo

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se por lesão renal de forma progressiva com queda na taxa de filtração glomerular por um período maior que três meses. As principais causas de DRC na população brasileira são o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A terapia medicamentosa com inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2), permite controle da perda da função renal e diminuição da necessidade de pacientes precisarem de terapia renal substitutiva como hemodiálise. Objetivo: Compreender os efeitos dos iSGLT-2 na redução do desfecho renal, a fim de conhecer seus benefícios e eventos adversos. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura entre os períodos de janeiro de 2017 a janeiro de 2022, nas bases de dados eletrônicas SCIELO, PUBMED e LILACS, incluindo trabalho em língua portuguesa e inglesa. O diagrama de flow foi utilizado como ferramenta de organização e análise dos artigos. Os trabalhos de interesse foram analisados e, em seguida, os resultados com seus respectivos dados bibliográficos foram organizados em um quadro. Resultados: Foram analisados 12 ensaios clínicos randomizados, dos quais 5 (42%) estudos sobre canagliflozina, 4 (33%) estudos sobre a dapagliflozina, 2 (17%) sobre a empagliflozina e apenas 1 (8%) estudo com a ertugliflozina. Conclusão: Os inibidores de SGLT2 são uma nova classe de medicamentos que demonstrou nos diversos estudos, redução de desfechos renais desfavoráveis, com poucos efeitos colaterais, se mostrando uma ferramenta terapêutica importante no tratamento da população de pacientes com doença renal.

**Palavras-chave:** Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose; Falência renal crônica; Diabetes mellitus tipo 2.

## Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive kidney damage with a drop in glomerular filtration rate for a period longer than three months. Among the main causes of CKD in the Brazilian population are type 2 diabetes mellitus (DM2) and systemic arterial hypertension (SAH). Drug therapy with Sodium-glucose cotransporter type 2

inhibitors (iSGLT-2) allows control of the loss of renal function and decreases the need for patients to need renal replacement therapy such as hemodialysis. Objective: To understand the effects of iSGLT-2 in reducing renal outcome, in order to know its benefits and adverse events. Methodology: This is an integrative literature review from the January 2017 to January 2022, in the electronic databases SCIELO, PUBMED and LILACS, including work in Portuguese and English. The flow diagram was used as a tool for organizing and analyzing the articles. The works of interest were analyzed and then the results with their respective bibliographic data were organized in a frame. Results: Twelve randomized clinical trials were analyzed, of which 5 (42%) studies on canagliflozin, 4 (33%) studies on dapagliflozin, 2 (17%) on empagliflozin and only 1 (8%) study on ertugliflozin. Conclusion: SGLT-2 inhibitors are a new class of drugs that have been shown in several studies to reduce unfavorable renal outcomes, with few side effects, proving to be an important therapeutic tool in the treatment of the population of patients with renal disease.

**Keywords:** Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Chronic kidney failure; Type 2 diabetes mellitus.

### Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por un daño renal progresivo con una caída en la tasa de filtración glomerular por un período mayor a tres meses. Las principales causas de ERC en la población brasileña son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial sistémica (HAS). La terapia farmacológica con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) permite el control de la pérdida de la función renal y disminuye la necesidad de que los pacientes necesiten terapia de reemplazo renal como la hemodiálisis. Objetivo: Comprender los efectos de iSGLT-2 en la reducción del resultado renal, para conocer sus beneficios y eventos adversos. Metodología: Se trata de una revisión integrativa de la literatura de enero de 2017 a enero de 2022, en las bases de datos electrónicas SCIELO, PUBMED y LILACS, incluyendo trabajos en portugués y inglés. El diagrama de flujo se utilizó como herramienta para organizar y analizar los artículos. Se analizaron los trabajos de interés y luego se organizaron en una tabla los resultados con sus respectivos datos bibliográficos. Resultados: Se analizaron doce ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales 5 (42%) fueron estudios sobre canagliflozina, 4 (33%) estudios sobre dapagliflozina, 2 (17%) sobre empagliflozina y solo 1 (8%) estudio sobre ertugliflozina. Conclusión: Los inhibidores de SGLT2 son una nueva clase de fármacos que han demostrado en varios estudios reducir los resultados renales desfavorables, con pocos efectos secundarios, demostrando ser una importante herramienta terapéutica en el tratamiento de la población de pacientes con enfermedad renal.

**Palabras clave:** Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; Fallo renal crónica; Diabetes mellitus tipo 2.

## 1. Introdução

O diabetes mellitus (DM) é uma das doenças crônicas de grande prevalência no mundo (Souza, et al., 2020). No Brasil, estima-se que cerca de 15,7 milhões de pessoas convivam com a doença e a estimativa é que esse número seja de 19,2 milhões em 2030 (International Diabetes Federation, 2021).

O DM se caracteriza por hiperglicemia com capacidade de gerar complicações vasculares que podem ser tanto microvasculares, caracterizadas pela retinopatia, nefropatia e neuropatia, como complicações macrovasculares como as cerebrovasculares, coronariana e doença arterial periférica. Dentre as principais complicações do DM, destaque para as nefropatias e doenças coronarianas como de maiores repercussões ao paciente (Sales et al., 2016).

Tendo em vista as complicações do DM, a de maior repercussão é a doença renal crônica (DRC). A fim de evitar as diversas consequências do DM, o controle glicêmico por meio do tratamento medicamentoso associado à mudança no estilo de vida apresenta-se atualmente como a principal ferramenta para o controle desta patologia (Capellari & Figueiredo, 2020).

A DRC se configura pela perda progressiva da função renal e tem sido considerada há alguns anos como um problema de saúde pública na atualidade (Ferreira, et al., 2021). Frente a esse cenário, estima-se que entre 8% a 10% da população adulta do mundo tenha algum dano renal, além de milhares de mortes a cada ano por causa das complicações da DRC (Ferreira, et al., 2021; World kidney disease day, 2022). Além disso, no Brasil o número de pacientes com DRC vem crescendo a cada ano, sendo que mais de 140 mil pacientes se encontram em diálise no país (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2022). Entre as principais causas da DRC, o DM tem se apresentado como a principal etiologia da doença, e em seguida, a HAS (Ferreira, et al., 2021).

Devido às consequências da maioria dos medicamentos, como hipoglicemia e o ganho de peso, foi criada uma medicação anti-hiperglicêmica que atuasse a nível renal reduzindo o limiar para glicosúria (Cintra, et al., 2019; Gonzalez, et al., 2020). Os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT-2) são uma classe de medicamento recente, com

efeito anti-hiperglicemiante, usada para o controle do diabetes mellitus tipo 2. São considerados agentes que promovem glicosúria por meio da inibição do co-transportador sódio-glicose, proteína responsável pela reabsorção de sódio e glicose presente nos túbulos contorcidos proximais renais. Este co-transportador tipo 2 tem a função de promover a reabsorção de cerca de 90% da glicose nos túbulos renais, o que acaba promovendo uma excreção de 50%-60% de glicose, o que corresponderia a cerca de 60g-100g por dia (Sarafidis et al., 2020; Silva et al., 2015). Segundo Amaral et al, 2021, estratégias com foco na prevenção, avaliação, rastreamento e tratamento da DRC seriam imprescindíveis para controle da morbimortalidade causada pela DM.

A indicação terapêutica dos iSGLT- 2 até o presente momento seria no controle glicêmico do DM tipo 2. Segundo a Diretriz Brasileira da Sociedade de Diabetes 2019-2020, os medicamentos iSGLT-2 disponíveis no Brasil até o momento são dapagliflozina, canagliflozina e a empagliflozina, com administração por via oral, dose única diária e indicações similares para as medicações conhecidas desta classe terapêutica, mas apenas a dapagliflozina é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde, 2020). Atualmente, a Diretriz Luso-brasileira de Diabetes Mellitus Tipo 2 (2020) recomenda que os iSGLT-2 sejam usados em associação com a metformina, medicação está de primeira escolha para o tratamento de DM; entretanto, a mesma diretriz recomenda que avalie o perfil do paciente de acordo com as comorbidades cardiovasculares, sendo indicada o uso dos iSGLT-2 associado à metformina nesses pacientes.

Frente a esse cenário, justifica-se a realização deste trabalho pelo fato de que o tratamento da DM ser realizado por milhares de brasileiros e pouco se sabe ainda sobre os reais efeitos dos iSGLT-2 na redução dos desfechos renais (Gonzalez et al., 2020). Assim, conhecer os principais eventos adversos dos medicamentos desta classe, assim como identificar seus benefícios a longo prazo, foram fatores importantes para criação deste trabalho.

## 2. Metodologia

A base para construção deste estudo foi a elaboração de uma revisão integrativa da literatura, permitindo com isso a síntese de conhecimento e aplicabilidade dos resultados na prática clínica (Souza et al., 2010). Como forma de conduzir a pesquisa, foram tomadas como base cinco etapas: 1) Definir a pergunta principal e norteadora da pesquisa: “O uso dos inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 apresentam efeitos na redução das consequências a nível renal?; 2) Busca de trabalhos relacionados ao tema publicados no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022. Sempre em concordância aos critérios de inclusão e de exclusão; 3) Coleta de dados; 4) Análise crítica e seleção dos artigos relevantes e 5) Apresentação e discussão de resultados.

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Publicações Médicas (PUBMED) e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Para o processo de busca e análise dos artigos foi utilizado o diagrama flow (Page et al., 2021) (Figura 1). A seleção dos descritores aconteceu mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores considerados foram: “Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose”, “falência renal crônica”, “diabetes mellitus tipo 2”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Kidney Failure” e “type 2 diabetes mellitus” dos quais foram combinados de forma simples em trios e separados pela conjunção “AND”. Destes, foram selecionados trabalhos que abordavam iSGLT-2 e desfechos renais. Os critérios de inclusão foram apenas ensaios clínicos randomizados pela força que os mesmos possuem em responder às questões elaboradas sem viés de seleção, que estivessem acesso livre, completos na íntegra na língua portuguesa ou inglesa e que estivessem no período de janeiro de 2017 a janeiro 2022. Quanto aos critérios de exclusão, foram excluídos trabalhos incompletos e duplicados na base de dados.

Para realização da pesquisa, não foi necessária aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, por se tratar de pesquisa bibliográfica.

Ausência de trabalhos na língua portuguesa e disponibilidade de trabalhos em apenas uma base de dados foram fatores que limitaram a construção desse trabalho.

### 3. Resultados

Após buscas nas bases de dados selecionadas na pesquisa, foram encontrados apenas trabalhos na língua inglesa e disponíveis apenas na base de dados PubMed. Para melhor análise e busca dos estudos, os descritores da pesquisa foram combinados como apresentados na Tabela 1.

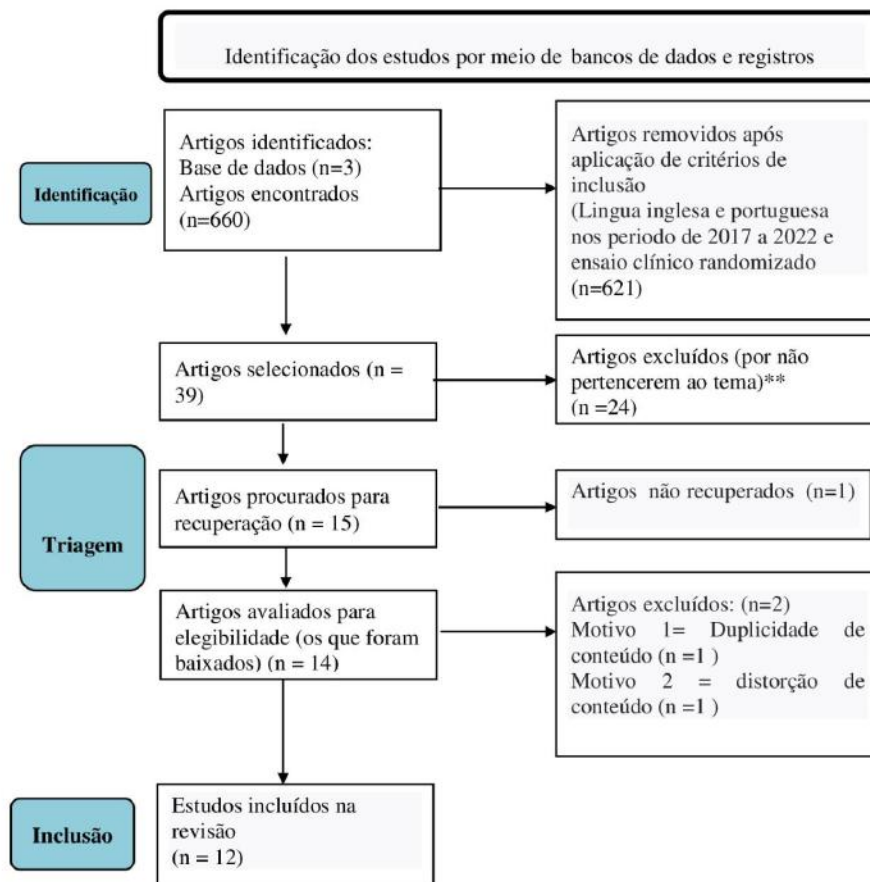
**Tabela 1** - Combinação dos descritores e os artigos encontrados em cada banco de dados utilizados na pesquisa.

COMBINAÇÃO DE DESCRITORES	SCIELO	PUBMED	LILACS	TOTAL GERAL
1 AND 2 AND 3	0	0	0	0
4 AND 5 AND 6	0	660	0	660
TOTAL	0	660	0	<b>660</b>

Legenda: inibidores do transportador 2 de sódio-glicose (descritor 1), falência renal crônica (descritor 2), diabetes mellitus tipo 2 (descritor 3), Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (descritor 4), Kidney Failure (descritor 5), type 2 diabetes mellitus (descritor 6). Fonte: Tabela construída pelos autores do trabalho. Dados obtidos nas bases SCIELO, PUBMED E LILACS. Fonte: Autores.

Para nortear o processo de seleção dos estudos, foi usado o diagrama de flow na revisão PRISMA 2020 (Figura 1), que permite simplificar a escolha dos trabalhos selecionados na presente pesquisa.

**Figura 1** – Processo de busca e análise dos trabalhos, baseado no diagrama flow de revisão PRISMA 2020 (Page et al., 2020).



Fonte: Autores.

A fim de sintetizar os pontos relevantes encontrados nos resultados e conclusões dos trabalhos selecionados, foi criado o Quadro 1, a seguir.

**Quadro 1** - Síntese dos trabalhos publicados sobre os inibidores do co-transportador sódio-glicose (iSGLT-2).

Autor	Título	Tipo de estudo	Resultados	Conclusão
(Fioretto et al., 2018)	Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study	Estudo clínico duplo-cego randomizado	Foram randomizados 321 pacientes, 160 do grupo da dapagliflozina 10mg e 161 do grupo placebo. O grupo da dapagliflozina reduziu significativamente a taxa de filtração glomerular (-1,2 mmol/L vs -0,3 mmol/L). Redução da PAS sustentada com a dapagliflozina (-4,8 mm Hg vs 1,7 mmHg). Redução na HbA1c, peso corporal e PAS foram demonstrados com o uso da dapagliflozina 10mg, sem aumento dos efeitos adversos (EAs) ou EAs graves.	Os resultados suportam os efeitos positivos da dapagliflozina em pacientes com DM2 e DRC estágio 3A, mesmo com redução inicial na taxa de filtração glomerular.
(Takashima et al., 2018)	Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label	Ensaio clínico internacional multicêntrico, randomizado, duplo-cego, Controlado por placebo	Amostra com 40 pacientes, 20 grupo canagliflozina e 20 grupo placebo. A relação albumina-creatinina urinária (UACR) diminuiu significativamente de 139 na linha de base para 38 no grupo canagliflozina e inalterado no grupo placebo, com valores de 159 para 194 durante 52 semanas. Observada redução na HbA1c de 7,5% para 7,1% no grupo canagliflozina e inalterada no grupo placebo. O Grupo canagliflozina teve redução do IMC, PA e nos níveis de AST e ALT.	A canagliflozina melhora parâmetros renais, albuminúria e marcadores túbulo intersticiais. Além de melhora na PA e redução de peso corporal.
(Scott et al., 2018)	A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study	Ensaio clínico controlado randomizado	Pesquisa com 2770 participantes, destes 614 foram randomizados, 307 com sitagliptina e 307 com dapagliflozina. O estudo durou 24 semanas. O grupo sitagliptina apresentou alteração no nível médio de HbA1c (0,51% vs 0,36%) comparado ao grupo da dapagliflozina. O grupo da sitagliptina também apresentou menos ligações telefônicas associadas à preocupação de saúde pessoal comparado com o grupo da dapagliflozina (6,8% vs. 11,8%, respectivamente)	Pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal leve apresentaram melhora terapêutica quando tratados com sitagliptina quando comparada com dapagliflozina, obtendo melhor meta glicêmica e bom perfil de segurança.
(Dekkers et al., 2018)	Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers	Ensaio clínico controlado randomizado	Participaram 33 pacientes com DM2 que estivessem usando IECA ou BRA. Os participantes foram designados a dois períodos, um com dapagliflozina de 10mg por dia e outro com placebo. A dapagliflozina diminuiu a depuração fracionada de IgG e IgG4 em 28,4% e 34,6% respectivamente, reduziu a excreção urinária de KIM-1 em 22,6% além da redução da excreção urinária de IL-6 em 23,5%.	Terapia por 6 semanas com 10mg de dapagliflozina diminuiu a excreção tubular de KIM-1 e da IL-6, marcador inflamatório, sugerindo que o efeito de redução da albuminúria com o uso da dapagliflozina possa ser resultado da melhora da integridade das células do túbulo proximal.
(Perkovic et al., 2019)	Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy	Ensaio clínico randomizado	Participaram 4401 pacientes durante 2,62 anos. 2202 receberam uma dose diária de 10mg de canagliflozina e 2199 do grupo placebo. O grupo da canagliflozina reduziu em 20% o desfecho primário composto renal específico de doença renal terminal, duplicação do nível de creatinina ou morte por causas renais foi menor em 34% e risco relativo de doença renal terminal. O grupo da canagliflozina também apresentou menor risco de eventos cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e hospitalização por insuficiência cardíaca. Não houve diferença de risco para amputação ou fratura. Cetoadicose diabética esteve mais presente no grupo da canagliflozina.	A canagliflozina pode ser uma opção eficaz para proteção renal e cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
(Mahaffey et al., 2019)	Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. Results from the randomized CREDENCE trial	Ensaio clínico controlado randomizado	Participaram da pesquisa 4.401 participantes de 34 países durante 2,62 anos. Foram 2.181 participantes da prevenção primária (pessoas sem doença cardiovascular prévia) e 2220 participantes da prevenção secundária (pessoas com doença cardiovascular prévia). Canagliflozina reduziu os desfechos renais sem diferença nos grupos de prevenção primária e secundária.	A canagliflozina se mostrou eficaz na redução de eventos cardiovasculares maiores e insuficiência renal em pacientes com DM2 e doença renal crônica, inclusive em pacientes sem doença cardiovascular prévia.
(Kraus et al., 2021)	Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate 'dip' upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial	Ensaio clínico controlado randomizado	Participaram da pesquisa 7.020 pacientes randomizados para empagliflozina 10 mg, 25 mg ou placebo. Redução na taxa de filtração glomerular (TFG) inicial foi observado em 28,3% nos pacientes que usaram empagliflozina contra 13,4% dos participantes tratados com placebo.	A empagliflozina mostrou-se eficaz na redução de eventos cardiovasculares e renais, sem aumentos de eventos adversos, mesmo com a redução inicial na TFG em pacientes com DM2 e doenças cardiovasculares.

(Oshima et al., 2021)	Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice	Ensaio clínico controlado randomizado	Foram incluídos na análise 4.289 pacientes (2.144 no grupo da canagliflozina e 2.145 no grupo placebo). 45% dos participantes do grupo da canagliflozina apresentaram queda aguda na TFG >10%, redução >30% foi raro (89 dos participantes da canagliflozina).	Mesmo com redução da TFG>10% com uso da canagliflozina, seus benefícios ainda foram observados em comparação com o grupo placebo e reduções de até 30% na TFG não é motivo para parada da medicação, devendo a taxa ser apenas monitorada.
-----------------------	---	---------------------------------------	--	--



(Wheeler et al., 2021)	A prespecified analysis of the DAPA-CKD Trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy	Ensaio clínico controlado randomizado	Participantes com diagnóstico de nefropatia por IgA que usaram dapagliflozina apresentaram apenas 4% de desfecho composto primário (declínio sustentado na taxa de filtração glomerular de 50% ou mais, doença renal em estágio terminal ou morte por causa cardiovascular ou relacionada à doença renal) contra 20% dos que usaram placebo.	Pacientes com diagnóstico de nefropatia por IgA têm benefícios na redução da progressão para DRC quando adicionada dapagliflozina a terapêutica IECA/BRA.
(Mozawa et al., 2021)	Empagliflozin confers reno-protection in acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus	Ensaio clínico controlado randomizado	Participaram 96 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio (IAM) e DM2, sendo 46 do grupo da empagliflozina e 50 do grupo placebo. No grupo placebo foi observado aumento da creatinina sérica e diminuição da TFG e inalterado no grupo empagliflozina, nesse grupo os valores de ácido úrico melhoraram de 5,8 para 4,9 e permaneceram inalterados no grupo placebo.	O uso da empagliflozina preveniu o declínio da função renal dos pacientes com IAM e DM2, seu uso precoce é desejado para proteção renal.
(Dagogo-Jack et al., 2021)	Glycemic efficacy and safety of the SGLT-2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: an analysis from the VERTIS CV randomized trial	Ensaio clínico controlado randomizado	Amostra com 8.246 pacientes, sendo 1.776 pacientes com DRC estágio 3, 1.319 pacientes no estágio 3A, 457 pacientes no estágio 3B. Foram usadas doses de 5mg e 15mg de ertugliflozina. Após 18 semanas, foram observadas redução de HbA1c de -0,28% com 5mg e -0,19% com 15mg de ertugliflozina. Efeitos adversos não diferiram entre os dois grupos.	No grupo de pacientes com DRC em estágio 3A, houve redução do peso corporal, PAS, manutenção da taxa de filtração glomerular e queda da HbA1c, semelhante no subgrupo 3B, sendo que neste houve resposta atenuada da HbA1c com a dose de 15mg.
(Wada et al., 2022)	Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in East and South-East Asian countries: Results from the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial	Ensaio clínico controlado randomizado	Do total de 4.401 participantes do estudo CREDENCE, 604 eram de países do sudeste asiático (SA). Dos pacientes tratados com placebo, os eventos renais ocorreram mais nos pacientes do SA. Os pacientes tratados com canagliflozina tiveram resultados semelhantes aos pacientes que não eram da região leste e sudeste asiático e apresentaram perfil semelhante de eventos adversos.	A canagliflozina reduziu de forma consistente eventos renais e cardiovasculares (CV), incluindo o resultado composto primário de DRC, DoSC ou morte renal ou CV, em participantes do leste e sudeste asiático no estudo CREDENCE, sem quaisquer efeitos adversos adicionais.

Fonte: Autores.

Os estudos selecionados e analisados na pesquisa mostraram-se unânimes no que diz respeito à redução dos desfechos renais, tais como doença renal terminal e insuficiência renal, além dos impactos positivos na prevenção de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio.

Dos estudos analisados de inibidores de SGLT-2, a canagliflozina foi avaliada em 5 trabalhos, seguido da dapagliflozina com 4, empagliflozina com 2 e ertugliflozina com apenas 1 trabalho. Os estudos usaram pacientes com DM tipo 2 e doença renal crônica já estabelecida. Eventos adversos como amputação e fratura não foram significativos em comparação com o grupo placebo, mas estiveram mais presentes nos pacientes com DM em estudos que comparam com pacientes sem diabetes (Wheeler et al, 2020). Cetoacidose diabética esteve mais relacionada com o uso da canagliflozina em comparação com o grupo placebo, como mostrado no trabalho de Perkovic e colaboradores (2019).

A empagliflozina e a canagliflozina mostraram-se eficazes na redução da mortalidade cardiovascular, bem como em todas as causas de morte por DCV já estabelecidas, com destaque especial para a empagliflozina (Mozawa et al, 2021). Quanto à administração desta, as literaturas recomendam que seu uso seja iniciado em pacientes com TFG em 30 e 45 mg/mL/m<sup>2</sup> com dose diária de 10mg (Ministério da Saúde, 2020).

Os inibidores de SGLT-2 apresentam poucos efeitos colaterais, podem ser usados de forma segura e com benefícios comprovados por estudos relevantes e de grande impacto (Dagogo-Jack et al., 2021; Fioretto et al., 2018; Kraus et al., 2021; Oshima et al., 2021; Takashima et al., 2018a; Wada et al., 2022).

Além disso, os inibidores de SGLT-2 apresentaram redução da TFG no início da medicação com percentual acima de 10% e, raramente, com valores a mais dos 30% na TFG, mas a TFG se manteve constante ao longo do tempo sem muitos riscos renais quando comparado ao placebo (Oshima et al, 2021).



Os iSGLT-2 mostraram-se eficazes no tratamento de outras enfermidades a nível renal, como na nefropatia por IgA, com benefícios na redução da progressão para DRC quando adicionada dapagliflozina à terapêutica IECA/BRA (Wheeler et al, 2021).

#### 4. Discussão

Entre os iSGLT-2, a canagliflozina foi a medicação com maior número de estudos publicados. Essa medicação chamou atenção para redução de eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio e na redução de desfechos renais como doença renal terminal ou morte renal (Mahaffey et al., 2019; Perkovic et al., 2019). Foi observado com o uso da canagliflozina, uma redução da TFG e, também, diminuição em alguns parâmetros a nível renal com a queda da TFG maior que 10% observada, além de diminuição na relação albumina-creatinina, redução nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), perda de peso com queda do IMC e melhores níveis de pressão arterial (Oshima et al., 2021; Takashima et al., 2018). Segundo Oshima et al., 2021, mesmo com queda inicial na TFG, o uso da medicação não deve ser interrompido, uma vez que seus benefícios superam essa diminuição.

No que se refere aos efeitos adversos da canagliflozina, estudo como de Perkovic et al., 2019, mostrou que eventos como fratura e amputação de membros inferiores foram semelhantes entre os grupos canagliflozina e placebo. Já o estudo de Oshima et al., 2021, ressaltou que eventos adversos renais como lesão renal aguda e hipercalemia foram observados com maior frequência em pacientes que apresentaram TFG > 30%, quando tratados com canagliflozina.

A dapagliflozina foi à segunda medicação mais encontrada nos estudos analisados. Presente como medicação importante na prevenção do declínio sustentado da TFG de 50% ou mais, de doença renal em estágio terminal ou morte por causa cardiovascular ou relacionada a desfecho renal em pacientes com nefropatia por IgA (Wheeler et al., 2021a). Além disso, foi notado que a dapagliflozina é capaz de promover redução de fatores que contribuem para a evolução do processo de insuficiência renal com queda dos marcadores relacionados com o processo de inflamação e lesão isquêmica renal (Dekkers et al., 2018). Assim como a canagliflozina, a dapagliflozina apresentou um discreto declínio da TFG, mas também queda da pressão arterial, da HbA1c e do peso corporal (Fioretto et al., 2018).

Quanto aos eventos adversos, infecções do trato urinário e genitais nos grupos da dapagliflozina e placebo tiveram porcentagens semelhantes, assim como casos de hipovolemia ou quadros de hipoglicemia, e casos de fraturas e amputações não foram relatados (Fioretto et al., 2018)

Quando comparada a sitagliptina com a dapagliflozina, o inibidor da DPP-4 tem mais destaque na redução da HbA1c em pacientes com DM tipo 2 e insuficiência renal moderada a grave, já que os iSGLT-2 têm efeito reduzido em pacientes com insuficiência renal moderada e é contraindicada em paciente com insuficiência renal grave. O mesmo estudo também evidenciou que efeitos adversos estiveram mais presentes no grupo tratado com dapagliflozina que no grupo sitagliptina, destaque para infecções micóticas genitais tanto em homens como em mulheres (Scott et al., 2018).

Estudos com empagliflozina e placebo mostraram redução da TFG inicial em pacientes tratados com empagliflozina, porém, mostraram segurança na administração e eficácia na capacidade de reduzir eventos cardiovasculares e renais, mesmo com redução inicial da TFG (Kraus et al., 2021). Em comparação com a empagliflozina, o placebo mostrou aumento da creatinina e diminuição da TFG, enquanto a empagliflozina foi capaz de reduzir os níveis de ácido úrico, todos esses achados indicando proteção renal desse iSGLT-2 (Mozawa et al., 2021).

A ertugliflozina teve apenas um estudo com doses diferentes (ertugliflozina 5mg vs ertugliflozina 10 mg) em pacientes com DRC estágio 3. Os efeitos mais relevantes como redução da HbA1c, perda de peso corporal, da pressão arterial sistólica e manutenção da TFG foram observados quando os participantes eram tratados com a menor dose da medicação

(Dagogo-Jack et al., 2021). O mesmo trabalho também ressalta que eventos adversos como infecções do trato urinário foram semelhantes com a ertugliflozina e o grupo placebo, bem como os efeitos relacionados ao rim.

A atuação principal dos iSGLT-2 é o bloqueio da reabsorção de glicose, determinando glicosúria, fato este que permite efeito natriurético pela perda de sódio, redução da hiperfiltração glomerular, melhora nos níveis pressóricos e perda de peso, uma vez que o paciente está perdendo energia por meio da urina. Tais efeitos promovem a conservação da função renal em longo prazo e, conseqüentemente, reduzem doenças cardiovasculares, o que explica a ação dos medicamentos aqui estudados (Gonzalez et al., 2020).

Os estudos analisados são considerados de grande impacto para mudança de conduta no ambiente médico, visto que foram usadas grandes amostras na maioria dos estudos.

## 5. Conclusão

Os medicamentos iSGLT-2 são eficazes, seguros e demonstraram poucos efeitos adversos. Seu uso deve ser estimulado e incentivado pelos médicos aos pacientes com diagnóstico de DM. Mesmo com os estudos existentes comprovando sua efetividade, a comunidade científica necessita de mais estudos que permitam comparar os iSGLT-2 com outros medicamentos usados no tratamento do DM2, que visem melhora na qualidade de vida dos pacientes com o controle da glicemia e das possíveis complicações renais e cardiovasculares observadas nos medicamentos iSGLT-2.

A canagliflozina foi a medicação com mais estudos encontrados e com benefício de prevenção cardiovascular e renal. As medicações da classe dos iSGLT-2 analisadas na pesquisa tiveram capacidade de prevenir a evolução dos pacientes com DRC para doença renal terminal com necessidade de hemodiálise. Entretanto, o tema necessita de mais estudos com diferentes populações e, principalmente, trabalhos brasileiros com a população do país, a fim de que possamos entender de forma mais direcionada os efeitos dos iSGLT-2 nos pacientes com DM2 e DRC que residem no Brasil.

O conhecimento dos efeitos dos iSGLT-2 para a comunidade científica e profissionais da saúde é fundamental para a condução do tratamento de pacientes com DM2 e até mesmo outras enfermidades como a nefropatia por IgA, permitindo que seu uso seja incrementado de forma mais assertiva na prevenção de complicações geradas pelo DM2, como as doenças cardiovasculares e renais. Permitir que trabalhos como esse sejam desenvolvidos ajuda a reforçar a necessidade de setores públicos a realizarem maiores investimentos para que todas as drogas iSGLT-2 estejam disponíveis no âmbito do SUS e acessível para todos os brasileiros.

Para produções futuras, recomendam-se mais pesquisas com a população brasileira e com o grupo mais jovem com diferentes comorbidades, além do diabetes tipo 1, a fim de entender como essas drogas podem ser usadas nesse público e quais os benefícios a longo prazo.

## Referências

- Amaral, T. L. M. et al (2021). Doença renal crônica em adultos de Rio Branco, Acre: inquérito de base populacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(1), 339–350.
- Bertoluci, M., Salles, J., Moreira, R., Pedrosa, H., Carvalho, D., Valente, F., Silva-Nunes, J., Moura, F., Hohl, A., Trujillo, F., Valerio, C., Príncipe, R., & Trujillo, T. (2020). Diretriz luso brasileira. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00551-1>
- Capellari, C., & Figueiredo, A. E. P. L. (2020). Conhecimento e Atitude: Perfil de pessoas com diabetes em diálise [Knowledge and attitude: profile of diabetics in dialysis] [Conocimiento y actitud: perfil de personas con diabetes en diálisis]. *Revista Enfermagem UERJ*, 28(0), 45261. <https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.45261>
- Cintra, R., Moura, F. A., Carvalho, L. S. F. de, Barreto, J., Tambascia, M., Pecoito-Filho, R., & Sposito, A. C. (2019). Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in the elderly: Clinical and mechanistic insights into safety and efficacy. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 65(1), 70–86. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.1.70>
- Dagogo-Jack, S., Pratley, R. E., Cherney, D. Z. I., McGuire, D. K., Cosentino, F., Shih, W. J., Liu, J., Frederich, R., Mancuso, J. P., Raji, A., & Gantz, I. (2021). Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in patients with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease: An analysis from the VERTIS CV randomized trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1), e002484. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002484>

- Dekkers, C. C. J., Petrykiv, S., Laverman, G. D., Cherney, D. Z., Gansevoort, R. T., & Heerspink, H. J. L. (2018). Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(8), 1988–1993. <https://doi.org/10.1111/dom.13301>
- Ferreira, B. E., Batista, L. C. B., Silva, D. A. V. da, & Ramalho, A. da C. A. (2021). Comorbidades associadas à doença renal crônica em adultos submetidos a hemodiálise. *Gep News*, 5(1), 135–138.
- Fioretto, P., Del Prato, S., Buse, J. B., Goldenberg, R., Giorgino, F., Reyner, D., Langkilde, A. M., Sjöström, C. D., & Sartipy, P. (2018). Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(11), 2532–2540. <https://doi.org/10.1111/dom.13413>
- Gonzalez, D. E., Foresto, R. D., & Ribeiro, A. B. (2020). SGLT-2 inhibitors in diabetes: A focus on renoprotection. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(1), 17–24. doi:10.1590/1806-9282.66
- International Diabetes Federation. IDF (2021). Diabetes Atlas. Brazil, diabetes report 2000-2045. <https://diabetesatlas.org/data/en/country/27/br.html>
- Kraus, B. J., Weir, M. R., Bakris, G. L., Mattheus, M., Cherney, D. Z. I., Sattar, N., Heerspink, H. J. L., Ritter, I., von Eynatten, M., Zinman, B., Inzucchi, S. E., Wanner, C., & Koitka-Weber, A. (2021). Characterization and implications of the initial estimated glomerular filtration rate ‘dip’ upon sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Kidney International*, 99(3), 750–762. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.031>
- Mahaffey, K. W., Jardine, M. J., Bompont, S., Cannon, C. P., Neal, B., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Capuano, G., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Sun, T., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ... Perkovic, V. (2019). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation*, 140(9), 739–750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>
- Ministério da Saúde (2020). Relatório de Recomendação: Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabete Melito Tipo 2. 565. ed. Brasília-DF: [s. n.], 2020. 131 p. [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113\\_Relatorio\\_PCDT\\_565\\_Diabete\\_Melito\\_Tipo\\_2.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_PCDT_565_Diabete_Melito_Tipo_2.pdf).
- Ministério da Saúde (2020). Portaria nº 16, de 29 de abril de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-16-de-29-de-abril-de-2020-254919928>> Acesso em 31 ago 2022.
- Mozawa, K., Kubota, Y., Hoshika, Y., Tara, S., Tokita, Y., Yodogawa, K., Iwasaki, Y., Yamamoto, T., Takano, H., Tsukada, Y., Asai, K., Miyamoto, M., Miyuchi, Y., Kodani, E., Maruyama, M., Tanabe, J., & Shimizu, W. (2021). Empagliflozin confers reno-protection in acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *ESC Heart Failure*, 8(5), 4161–4173. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13509>
- 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>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, 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>.
- Sales, P., Halpern, A., Cercato, C (2016). O essencial em endocrinologia. 1. Ed. Rio de Janeiro: Roca.
- Sarafidis, P., Loutradis, C., Ferro, C. J., & Ortiz, A. (2020). SGLT-2 Inhibitors to Treat Hyponatremia Associated with SIADH: A Novel Indication? *American Journal of Nephrology*, 51(7), 553–556. doi.org/10.1159/000509082
- Scott, R., Morgan, J., Zimmer, Z., Lam, R. L. H., O’Neill, E. A., Kaufman, K. D., Engel, S. S., & Raji, A. (2018). A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20(12), 2876–2884. <https://doi.org/10.1111/dom.13473>
- Silva, D. G. da, Rodrigues, B. F. B., Brito, J. da S., Afonso, D. M., & Amato, A. A. (2015). Inibidores do cotransportador de sódio e glicose do tipo 2: efeitos além da glicosúria. *Brasília Médica*, 52(3–4). <https://doi.org/10.5935/2236-5117.2015v52n3/4a05>
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). Tratamento combinado: drogas orais e insulina no diabetes mellitus tipo 2. In: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2022. [S. l.: s. n.]. <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>
- Sociedade Brasileira de Nefrologia. (2022). Saúde dos rins para todos: educando sobre a doença renal: Preenchendo a lacuna de conhecimento para o melhor cuidado renal. In: Preenchendo a lacuna de conhecimento para o melhor cuidado renal. Online. [S. l.]. <https://www.sbn.org.br/dia-mundial-do-rim/dia-mundial-do-rim-2022/>
- Souza, C. P., Valentim, M. C. P., Ferreira, A. D., Abdalla, P. P., Silva, L. S. L. da, Carvalho, A. dos S., & Júnior, J. R. G. (2020). Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, hábitos alimentares e de atividade física numa estratégia de saúde da família de Presidente Prudente – SP. *ConScientiae Saúde*, 19(1), 18221. <https://doi.org/10.5585/conssaude.v19n1.18221>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: What is it? How to do it?, *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

Takashima, H., Yoshida, Y., Nagura, C., Furukawa, T., Tei, R., Maruyama, T., Maruyama, N., & Abe, M. (2018). Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 15(5), 469–472. <https://doi.org/10.1177/1479164118782872>

Wada, T., Mori-Anai, K., Kawaguchi, Y., Katsumata, H., Tsuda, H., Iida, M., Arakawa, K., & Jardine, M. J. (2022). Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in East and South-East Asian countries: Results from the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(1), 54–64. <https://doi.org/10.1111/jdi.13624>

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>

World Kidney Disease Day. (2022). Chronic Kidney Disease: Kidney Diseases are Common, Harmful and often Treatable. In: Chronic Kidney Disease. <https://www.worldkidneyday.org/facts/chronic-kidney-disease/>