

UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA



LUCIANO PEREIRA DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 SOBRE O
PESO CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO
2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Salvador

2024

LUCIANO PEREIRA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 SOBRE O
PESO CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO
2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Mello Almada
Giuffrida

Linha de Pesquisa: Linha 02 - Avaliação de Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais e Sintéticos

Salvador

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Biblioteca Professor Edivaldo Machado Boaventura - UNEB – Campus I

Bibliotecária: Célia Maria da Costa – CRB5/918

O48a Oliveira, Luciano Pereira de

Avaliação do efeito dos inibidores de SGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática e metanálise / Luciano Pereira de Oliveira. – Salvador, 2024.

90 f.: il.

Orientador: Fernando de Mello Almada Giuffrida.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) – Universidade do Estado da Bahia.
Departamento Ciências da Vida. Campus I. Programa de Pós-Graduação Stricto
Senso em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, 2024.

Contém referências, apêndices, anexos.

FOLHA DE APROVAÇÃO

"AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 SOBRE O PESO CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA"

LUCIANO PEREIRA DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 5 de fevereiro de 2024, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:


Professor(a) Dr.(a) FERNANDO DE MELLO ALMADA GIUFFRIDA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica)
Universidade Federal de São Paulo


Professor(a) Dr.(a) GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Universidade do Estado da Bahia - UNEB
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia


Professor(a) Dr.(a) PABLO DE MOURA SANTOS
Universidade Federal da Bahia - UFBA
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

À minha esposa, aos meus pais, às
minhas amadas tias Jocely e Marinalva.
À minha avó Letícia, por todo amor
incondicional, e a toda minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda graça alcançada e a Santa Dulce dos Pobres, por todo exemplo de amor ao próximo.

A minha amada esposa, Jurene Veloso, por ser essa pessoa amiga, incentivadora, inspiradora, sempre ao meu lado com todo amor e carinho.

Aos meus pais, Marivaldo Pimentel e Maria das Graças (in memoriam), às minhas irmãs e ao meu irmão, por sempre acreditarem em mim e me incentivarem em ser uma pessoa melhor e um profissional de excelência.

Ao meu orientador, o professor doutor Fernando de Mello Almada Giuffrida, por me auxiliar na construção deste estudo.

Aos meus professores do curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA/UNEB), por compartilharem seus saberes e experiências, contribuindo para o meu amadurecimento e crescimento profissional.

A professora doutora Genoile Oliveira Santana Silva, e ao professor doutor Pablo de Moura Santos pelas contribuições dadas durante a banca de qualificação.

A Léia Omena, secretária do PPGFARMA, pela competência e paciência dispensadas a nós, mestrandos.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, torceram e contribuíram para a concretização deste sonho.

RESUMO

OLIVEIRA, L. P. **Avaliação do efeito dos inibidores de SGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2:** uma revisão sistemática e metanálise (dissertação). Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2024; 90p.

Introdução: Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose - 2 (iSGLT2) são uma nova classe de medicamentos hipoglicemiantes, que têm a função de tratar o diabetes mellitus 2, mas que também induzem a perda de peso. Esse estudo voltou-se à construção de revisão sistemática acerca da avaliação do efeito dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Objetivos:** O objetivo geral deste estudo foi o de investigar os efeitos dos iSGLT2 na perda de peso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Já quanto aos objetivos específicos, buscou-se: 1 – Fazer um levantamento da literatura que trata dos principais ensaios clínicos com pacientes que fazem uso dos iSGLT2; 2 - Identificar nos estudos os resultados do uso dos iSGLT2 na perda de peso corporal em pacientes com DM2; e, 3 - Avaliar os índices de perda de peso com o uso dos iSGLT2 em pacientes com DM2. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma Revisão Sistemática da literatura registrada no PROSPERO com o número CRD42023468618, que avaliou as evidências disponíveis acerca do efeito dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com DM2. Como bases de dados foram consultadas: PubMed, Embase e Cochrane, nas quais foram buscados ensaios clínicos randomizados (ECRs), publicados em língua inglesa, que incluíssem em seus registros pacientes com DM2 alocados para iSGLT2. O recorte temporal deu-se de janeiro de 2018 a junho de 2023. Seguiu-se o protocolo PRISMA e a estratégia PICOS na definição da pesquisa. Para a avaliação qualitativa dos estudos utilizou-se a ferramenta de avaliação do risco de viés Rob 2; uma metanálise foi feita para dar maior confiabilidade aos resultados no que se refere a homogeneidade dos estudos. **Resultados e Discussões:** Essa Revisão sistemática demonstrou que os ECRs analisados trazem em suas conclusões o aspecto positivo do uso dos inibidores por diabetes com DM2, principalmente no que se refere a perda de peso. Além disso, o uso prolongado de medicamentos com efeitos no ganho de peso também foi associado à baixa durabilidade do tratamento, o que é de fundamental importância para o tratamento do diabetes, pois a questão principal não é a obtenção do controle glicêmico, mas sim a manutenção a longo prazo da eficácia terapêutica. **Conclusões:** Com a investigação feita no que se refere aos iSGLT2 na perda de peso, é inegável que os iSGLT2 surgem como uma nova classe de medicamentos com benefícios que vão além da redução da glicose, por conta das suas características altamente seletivas. O levantamento da literatura feita nesse estudo evidencia sua redução no peso corporal. Com a metanálise comprovou-se que a perda de peso não é significativa clinicamente, mas é de grande importância estatística. Contudo, novas pesquisas se fazem necessárias a fim de avaliar aspectos que ainda não estão bem esclarecidos, bem como, reforçar aqueles já descobertos.

Palavras-chave: Obesidade; Inibidores de SGLT2; Diabetes tipo 2; Perda de peso.

ABSTRACT

OLIVEIRA, L. P. **Evaluation of the effect of SGLT2 inhibitors on body weight in patients with type 2 diabetes mellitus:** a systematic review and meta-analysis (dissertation). Salvador: Department of Life Sciences (DCV), State University of Bahia, 2024; 90p.

Introduction: Sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT2) inhibitors are a new class of hypoglycemic medications that treat diabetes mellitus 2, but also induce weight loss. This study focused on the construction of a systematic review on the evaluation of the effect of SGLT2 inhibitors on the body weight of patients with type 2 diabetes mellitus. **Objectives:** The general objective of this study was to investigate the effects of SGLT2 inhibitors on weight loss of weight in patients with type 2 diabetes mellitus. As for specific objectives, we sought to: 1 – Survey the literature that deals with the main clinical trials with patients who use sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT2) inhibitors; 2 - Identify in studies the results of the use of iSGLT2 in losing body weight in patients with DM2; and, 3 - Evaluate weight loss rates with the use of iSGLT2 in patients with DM2. **Materials and Methods:** This was a Systematic Review of the literature registered in PROSPERO with number CRD42023468618, which evaluated the available evidence about the effect of sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT2) inhibitors on the body weight of patients with DM2. The following databases were consulted: PubMed, Embase and Cochrane, in which randomized clinical trials were searched, published in English, that included patients with DM2 allocated to SGLT2 in their records. The time frame was from January 2018 to June 2023. The PRISMA protocol and the PICOS strategy were followed in defining the research. For the qualitative evaluation of the studies, the Rob 2 risk of bias assessment tool was used; a meta-analysis was carried out to give greater reliability to the results regarding the homogeneity of the studies. **Results and Discussions:** This systematic review demonstrated that the RCTs analyzed bring in their conclusions the positive aspect of the use of inhibitors for diabetes with DM2, especially with regard to weight loss. Furthermore, the prolonged use of medications with effects on weight gain was also associated with low treatment durability, which is of fundamental importance for the treatment of diabetes, as the main issue is not obtaining glycemic control, but rather the long-term maintenance of therapeutic efficacy. **Conclusions:** With the research carried out regarding iSGT2 in weight loss, it is undeniable that iSGLT2 emerge as a new class of medicines with benefits that go beyond glucose reduction, due to their highly selective characteristics. The literature survey carried out in this study shows its reduction in body weight. The meta-analysis proved that weight loss is not clinically significant, but is of great statistical importance. However, new research is necessary in order to evaluate aspects that are not yet well understood, as well as to reinforce those already discovered.

Keywords: Obesity; SGLT2 inhibitors; Type 2 diabetes; Weight loss.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Departamento de Ciências da Vida
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DM 2	Diabetes mellitus 2
ECR	Ensaio Clínicos Randomizados
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FID	Federação Internacional de Diabetes
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
iSGLT2	Inibidores do Cotransportador de sódio-glicose 2
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PICO	Problema Intervenção Controle Outcome
PPGFARMA	Programa de Pós-graduação <i>Stricto sensu</i> em Ciências Farmacêuticas
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic review</i>
PUBMED	Serviço da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos para acesso gratuito ao Medline
RoB 2	<i>Risk of Bias</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SGLT1	Cotransportador de sódio-glicose 1
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose 2

UFBA	Universidade Federal da Bahia
UNEB	Universidade do Estado da Bahia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismos fisiopatológicos do diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	20
Figura 2	Filtragem de glicose no sangue pelo glomérulo e reabsorção de glicose pelo túbulo contorcido proximal sob condições normais	25
Figura 3	Nexo de alterações metabólicas que contribuem para a redução da glicose plasmática e da adiposidade após a inibição do SGLT2	27
Figura 4	Estrutura química da canagliflozina	28
Figura 5	Estrutura química da dapagliflozina	28
Figura 6	Estrutura química da empagliflozina	29
Figura 7	Efeitos benéficos dos inibidores do SGLT2 em estudos clínicos e pré-clínicos.	31
Figura 8	Processo de seleção, número de artigos incluídos e excluídos a cada etapa e razões para exclusão, descritos de acordo com o modelo PRISMA	37
Figura 9	Forest Plot da utilização dos iSGLT2 que provocam uma perda de peso média de 2,44Kg quando comparada aos controles.	38
Figura 10	Sumarização do julgamento para cada item de risco de viés dos estudos incluídos.	39
Figura 11	Forest Plot da utilização dos iSGLT2 que provocam uma perda de peso média 2,44 kg maior quando comparada aos controles.	42

LISTA DE TABELA

Tabela – 1	Número de pacientes, média de perda de peso nos ISGLT2 e no controle com desvio padrão.	40
-------------------	---	-----------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 JUSTIFICATIVA.....	15
3 OBJETIVOS	17
3.1 GERAL	17
3.2 ESPECÍFICOS.....	17
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
4.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2	18
4.2 OS PACIENTES COM DM2 E O GERENCIAMENTO DA PERDA DE PESO	22
4.3 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR 2 DE SÓDIO-GLICOSE (ISGLT2)	24
4.4 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR 2 DE SÓDIO-GLICOSE (ISGLT2) NA PERDA DE PESO	30
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
5.1 TIPO DO ESTUDO	32
5.1.1 Critérios de inclusão dos estudos	32
5.1.2 Critérios de Exclusão dos Estudos	33
5.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	33
5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS	34
5.4 ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DE DADOS DA METANÁLISE	34
6 RESULTADOS.....	37
7 DISCUSSÕES	43
8 CONCLUSÕES.....	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE.....	58
ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que pode afetar, entre outras coisas, a forma como o corpo transforma alimentos em energia. O DM2 acontece quando o corpo não consegue produzir mais a insulina de maneira suficiente ou não consegue responder adequadamente à insulina. O DM2 é uma das formas de diabetes mellitus, mas temos outros tipos como o diabetes tipo 1 e o diabetes gestacional (Korsah; Agyeman-Yeboah, 2023).

O DM2 é um distúrbio metabólico, grave, crônico, que causa múltiplas complicações, caracterizado por hiperglicemia persistente que atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo (Garnica-Cuéllar *et al.*, 2022). No ano de 2021, a prevalência da diabetes no mundo foi estimada em 10,5%, com 536,6 milhões de pessoas que apresentavam a doença com um aumento projetado para 783,2 milhões até o ano de 2045. Os fatores de risco como obesidade, dieta hipercalórica e baixa atividade física são os maiores contribuintes para um risco aumentado de complicações crônicas e de incapacidade precoce ou mortalidade na população com diabetes (López *et al.*, 2023). O DM2 é considerado, em vários países, como um problema de saúde pública que é agravado por um contexto de envelhecimento populacional, maus hábitos alimentares, sedentarismo, sobrepeso e obesidade (Gonzalez; Foresto; Ribeiro, 2020).

O acúmulo de gordura, principalmente a gordura visceral, leva o corpo a uma redução da depuração de insulina com consequente neoglicogênese hepática. Com isso, a obesidade tem aumentado o risco de desenvolver DM2 e seu controle é de extrema importância para uma melhor qualidade de vida (Ribola *et al.*, 2017).

Para uma terapia inicial, as diretrizes internacionais recomendam mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta balanceada e saudável, controle no peso corporal, prática de exercícios físicos regulares, cessação do tabagismo e um bem-estar emocional, tudo isso para controle do diabetes. Para tratá-lo também são incluídas medidas terapêuticas e intervenções farmacológicas para controle glicêmico e ajudar as pessoas acima do peso a perderem peso (Pozo *et al.*, 2023).

Os agentes inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2) são uma nova classe de medicamentos para o tratamento do diabetes, possuindo potenciais benefícios, que vão além da redução da glicemia. Os iSGLT2 foram desenvolvidos a partir da descoberta da florizina, que é um produto natural, que foi

extraído da casca da macieira em 1835. Com o desenvolvimento dos iSGLT2 e novos estudos dos mecanismos de transporte de glicose, resultou na identificação de suas propriedades específicas, por volta das décadas de 1980 – 1990 (Saisho, 2020).

Com a inibição do SGLT2, ocorre um aumento da excreção urinária de glicose e, conseqüentemente, diminuição dos níveis de glicose sanguínea. Os iSGLT2: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, são medicamentos aprovados nos EUA e na Europa para o tratamento do DM2. Entre os anos de 2013 e 2015, tais medicamentos começaram a fazer parte da prática clínica, após diversos ensaios clínicos que demonstraram a sua eficácia e segurança na redução da glicose, na redução do peso e da pressão arterial (Vergara; Jacobs-Cachá; Soler, 2019).

Estima-se que a perda de peso gerada pelos iSGLT2 seja devida ao aumento da excreção de glicose urinária e à concomitante perda de calorias. Do mesmo modo, há evidências clínicas em estudos comprovando uma perda de peso maior entre pacientes com índice de massa corporal (IMC) mais alto. Esse achado também está associado ao benefício adicional de perda de peso (Lee; Ganguly; Goh, 2018).

Na literatura científica são cada vez mais frequentes os registros que afirmam que, por meio do uso dos iSGLT2, tem sido observada a ocorrência de perda de peso em pacientes que deles se utilizam, o que, conseqüentemente, pode representar melhora no quadro clínico desses indivíduos.

Em decorrência da gravidade do DM2, considera-se, neste estudo, que investigar as possibilidades clínicas advindas do uso dos iSGLT2 pode acarretar múltiplos benefícios para a saúde da população, em vários sentidos sociais.

Nesse caminho, o presente estudo propõe-se a responder à seguinte pergunta: Qual o efeito dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com DM2?

2 JUSTIFICATIVA

O diabetes mellitus (DM) é uma das patologias crônicas mais prevalentes no século XXI. Segundo a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation* - IDF), cerca de 415 milhões de adultos entre os 20 e 79 anos tinham DM em 2015 e, esse número tende a aumentar em 2040 para 642 milhões de pessoas, em 2015 o diabetes mellitus contribuiu para que cerca de 5 milhões de pessoas tenham morrido em todo o mundo. Diante disso, os cuidados e tratamentos com tal doença devem ser intensificados (Aguiar; Duarte; Carvalho, 2019).

O DM está associado ao excesso de peso e à obesidade, o que aumenta o risco de doenças cardiovasculares, doença renal, lesões neurológicas e outras comorbidades relacionadas ao peso (Vasquez-Rios; Nadkarni, 2020). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o sobrepeso e a obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde; um índice de massa corporal (IMC) acima de 25 kg/m² é considerado sobrepeso e acima de 30 kg/m² obesidade.

Ainda conforme a OMS, o número de doentes cresceu para proporções epidêmicas, com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano como resultado de sobrepeso ou obesidade, de acordo com a carga global de doenças. A OMS também destaca que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas. Desses, 650 milhões são adultos, 340 milhões adolescentes e 39 milhões são crianças e, infelizmente, esse número continua aumentando. A OMS estima que, até 2025, aproximadamente mais 167 milhões de pessoas estarão acima do peso ou obesas (OMS, 2022).

No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a proporção de obesos com idade de 20 anos ou mais dobrou entre 2003 e 2019, passando de 12,2% para 26,8%. Outro ponto a se destacar é que a obesidade feminina subiu de 14,5% para 30,2%, e a masculina passou de 9,6% para 22,8% (IBGE, 2022).

Também de acordo com o IBGE, em 2019, uma em cada quatro pessoas de 18 anos ou mais no Brasil estava obesa. Isso equivale a cerca de 41 milhões de pessoas. Com relação ao excesso de peso, 60,3% da população de 18 anos ou mais estavam acima do peso, correspondendo a 96 milhões de pessoas, dos quais 62,6% são mulheres e 57,5% homens (IBGE, 2022).

Os iSGLT2 têm variadas ações clínicas benéficas em pessoas com diabetes. Embora eles sejam indicados como agentes redutores da glicose, as consequências da redução do limiar renal para a glicosúria vão além da simples redução dos níveis de glicose no organismo e um desses benefícios é a redução de peso com a redução da reabsorção de glicose, o que promove vários benefícios para o usuário dessa classe de medicamento (Thomas; Cherney, 2018).

Nesse contexto, a relevância deste estudo se evidencia por realizar uma revisão sistemática, que traz um levantamento da literatura mais recente, publicada em forma de artigos científicos, acerca dos iSGLT2 na perda de peso de pacientes com DM2, o que pode contribuir para a promoção da saúde das pessoas.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Investigar os efeitos dos iSGLT2 na perda de peso em pacientes com DM2.

3.2 ESPECÍFICOS

- Fazer um levantamento da literatura que trata dos principais ensaios clínicos com pacientes que fazem uso dos iSGLT2;
- Identificar nos estudos os resultados do uso dos iSGLT2 na perda de peso corporal em pacientes com DM2;
- Avaliar os índices de perda de peso com o uso dos iSGLT2 em pacientes com DM2.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 DIABETES MELLITUS TIPO 2

O DM2 é uma doença crônica que influencia a forma como o corpo transforma alimentos em energia. Ela se estabelece a partir do momento em que o corpo já não é mais capaz de produzir insulina suficiente, no contexto de resistência à ação deste hormônio (Korsah; Agyeman-Yeboah, 2023).

Conforme informado pela OMS (2021), mais de 95% das pessoas com diabetes no mundo apresentam DM2, que causa um grande impacto, afetando a vida do indivíduo e lhe causando danos cardíacos, aos seus vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. Ademais, o diabetes mellitus de qualquer tipo pode contribuir para a ocorrência de complicações em diversas partes do corpo, aumentando o risco de morte prematura (OMS, 2020).

O DM2 é uma doença crônica considerada uma epidemia global e um crescente problema de saúde pública, atingindo todos os países. O DM2 quase sempre está associado ao sobrepeso e à obesidade, o que dificulta ainda mais o controle glicêmico e, conseqüentemente, aumenta o risco cardiovascular. Neste tipo de diabetes, os doentes não são dependentes de insulina, mas podem, eventualmente, ter a necessidade de fazer uso dela. Entretanto, na maioria dos casos, os antidiabéticos orais são a terapêutica de escolha (Mcmillin; Pham; Sherrill, 2021).

O DM2 é o tipo de diabetes mais comum, sendo prevalente em 90 a 95% dos casos encontrados, sua etiologia é complexa e multifatorial, relacionando-se a componentes genético e ambiental. É uma doença poligênica, de grande herança familiar, dentre outros aspectos relevantes. Normalmente, o DM2 acomete indivíduos a partir dos 40 anos de idade. Entretanto, tem sido registrado em vários países o aumento nos casos entre crianças e jovens (Lyra *et al.*, 2023).

Os fatores ambientais influenciam especialmente na ocorrência do DM2, o controle do peso e a mudança no estilo de vida devem fazer parte da vida dos pacientes; tais cuidados vão auxiliar no tratamento medicamentoso e reduzir os níveis de glicose no sangue e, conseqüentemente, farão o organismo funcionar de maneira eficiente (Vargas; Santos; Barros, 2021).

Podemos dizer que o DM2 está entre as doenças crônicas que representam um paradigma de uma pequena e estreita associação entre fatores sociais e

ambientais. Ela hoje é considerada um problema de saúde pública com grande impacto no mundo, e com estimativas de crescimento exponencial. É um risco considerável e mundialmente reconhecido fator de crescimento nos números do diabetes causado pela ingestão desenfreada de alimentos calóricos e, infelizmente, a ingestão limitada de fibras, resultando assim, em um aumento do acúmulo de gordura, principalmente a gordura visceral, também um elevado IMC e a um aumento da circunferência abdominal (Altobelli *et al.*, 2020).

Segundo OMS, em 2014, tínhamos 422 milhões de pessoas com diabetes, destas, 90% tinham o DM2. Ainda, nesse sentido, e de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (FID), China, Índia, Estados Unidos, Brasil e México são, nessa ordem, os países com maiores número de pessoas com DM2 (Sánchez-Jiménez *et al.*, 2019).

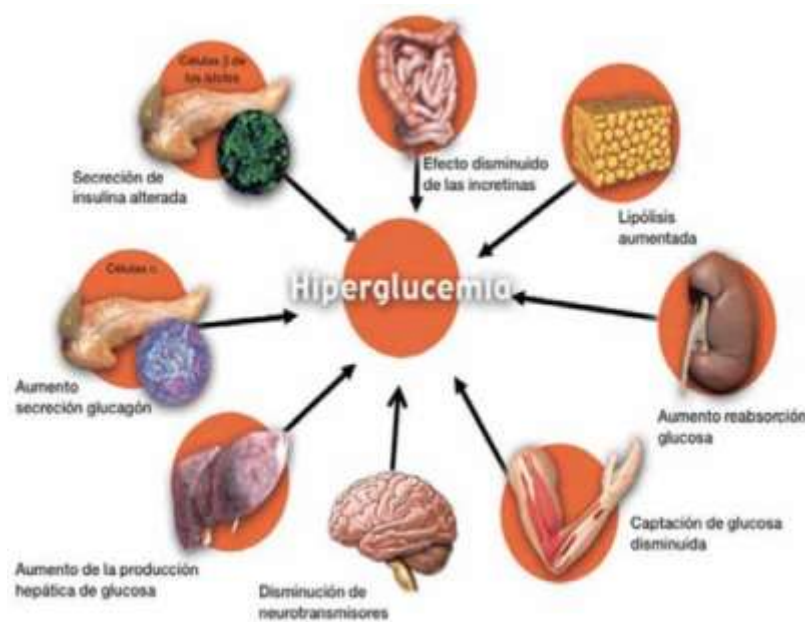
Classificada como uma epidemia, o DM2 está em curso em consequência do grande número de pessoas afetadas e que têm e desconhecem que têm a doença. O DM2 é, sem dúvida, uma das mais urgentes emergências mundiais de saúde pública desse século, mais de 415 milhões de adultos têm DM, e há 318 milhões de adultos com níveis de glicose alterada, aumentando a incidência futura dessa doença. Nos países com uma maior renda per capita, até 91% dos adultos com diabetes possuem DM2. Destes, cerca de 215,2 milhões são do sexo masculino e 199,5 milhões do sexo feminino (Lima *et al.*, 2018).

O DM2 é classificado como uma doença cardiometabólica, que normalmente causa complicações microvasculares e macrovasculares e afeta vários órgãos, tendo significativo aumento nas últimas décadas (Perel, 2018).

Diversas vias metabólicas estão relacionadas à fisiopatologia do DM2. Essa relação leva em conta não somente os mecanismos comuns, como por exemplo a exacerbação da produção hepática de glicose pelo fígado e a diminuição da captação da glicose pelo tecido muscular e adiposo, mas também o aumento da lipólise ou ainda a mudança na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Nesse sentido, ainda é possível destacar outros órgãos e mecanismos que também podem ter um papel de destaque nesse processo de alteração dos rins, isso devido ao índice aumentado de reabsorção de glicose. Também se destaca nesse ínterim, o intestino delgado que sofre uma diminuição do efeito da incretina, outrossim, as células alfa por seu índice aumentado de produção de glucagon e, por fim, a disfunção dos

neurotransmissores cerebrais, todo esse processo pode levar a uma hiperglicemia. Estes mecanismos podem ser vistos na figura abaixo.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).



Fonte: Perel, 2018

O uso conveniente de medicamentos antidiabéticos durante um período e uma mudança indicada no seu estilo de vida são de suma importância para o sucesso do controle glicêmico em indivíduos com DM2. Com a sua natureza progressiva, o diabetes faz com que, em muitos casos, os pacientes necessitem do uso de medicamentos complexos, regimes para alcançar ou manter o controle glicêmico. Outro fator importante a ser lembrado, é que, a maioria dos portadores de DM2 têm outras doenças crônicas, que exigem o uso de medicamentos também complexos (Ayele *et al.*, 2019).

A escolha do tratamento e dos medicamentos para o DM2 deve ser realizada levando-se em conta algumas características, tais como: mudanças no estilo de vida, como prática de exercícios físicos e dieta regular, mas também deve ser realizada com uso de medicamentos, como os hipoglicemiantes orais e outros. Esses medicamentos devem ser escolhidos a partir dos seguintes aspectos: mecanismos de

resistência à insulina, falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos e inflamação vascular, entre outros (Coelho; Silva; Guedes, 2021).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um dos maiores problemas e desafios para a saúde pública. Via de regra, para o tratamento do DM2, após confirmação do diagnóstico, feito através de avaliação clínica e exames laboratoriais, o médico costuma orientar o paciente a mudar o estilo de vida, tais como a educação em saúde, alimentação e prática de atividade física, além de normalmente prescrever um agente antidiabético oral (Lyra *et al.*, 2023).

Das prescrições feitas pelos médicos, via de regra, 15% dos pacientes necessitam de insulina e medicamentos antidiabéticos orais para tratar o DM2. Um fator que precisa ser destacado é com relação à baixa adesão aos medicamentos antidiabéticos prescritos, esse número pode chegar entre 30% a 50% das falhas de tratamento, levando, desse modo, a uma piora no quadro de tratamento o que, por sua vez, pode causar danos aos órgãos vitais. Outro ponto a ser observado, é que as dificuldades para implementação da terapia dos medicamentos podem ter um impacto negativo no entendimento dos pacientes com relação ao seu estado de saúde. Em 2010, o uso de cinco ou mais medicamentos prescritos aumentou 70% em comparação com a década anterior. Com isso, a adesão aos medicamentos pode ser influenciada por vários fatores, entre eles: condições socioeconômicas, idade, sexo e raça; também podemos estar relacionados alguns fatores do sistema de saúde como: alfabetização em saúde, conveniência da farmácia e complexidade do regime do medicamento (Ayele *et al.*, 2019).

É preciso também levar em consideração que a satisfação do paciente com o tratamento e a qualidade de vida relacionada à saúde são de suma importância para o sucesso da terapia do diabetes. É de conhecimento que a melhoria na qualidade de vida do paciente é proveniente de uma melhor adesão ao uso dos medicamentos e, consequentemente, a baixa adesão pode contribuir para um mau resultado no controle glicêmico. O tratamento medicamentoso ou não para o diabético é de longo prazo, por isso, os pacientes precisam administrar melhor as orientações terapêuticas de forma independente. Essa adesão é de suma importância para o tratamento, podendo até prejudicar a qualidade de vida e, consequentemente o tratamento dos pacientes (Nakajima *et al.*, 2018).

Como se observa, o tratamento do DM2 objetiva a prevenção das complicações da doença. É importante entender que o DM2 não controlado leva a complicações que

afetam a qualidade de vida e aumentam o risco de morbimortalidade. Por outro lado, tal conscientização pode ajudá-los a controlar os fatores associados a esses riscos; para tanto, é preciso reduzir o sedentarismo, o consumo de tabaco e o aumento do índice de massa corporal, bem como, utilizar de maneira correta os medicamentos prescritos pelos médicos (Gonzalez-Fishe *et al.*, 2021).

Por isso, é imprescindível alcançar o controle glicêmico em jejum e pós-prandial. O ideal é atingir metas de HbA1c <6,5 ou 7%. Essa meta pode ser alcançada com dieta adequada e sustentada pelas ações de fármacos do tipo antidiabéticos orais e/ou injetáveis. E, nesse sentido, devido ao seu mecanismo de ação na glicosúria, os iSGLT2 podem fornecer resultados interessantes na curva de glicose pós-prandial (Correa-Rotter *et al.*, 2022).

4.2 OS PACIENTES COM DM2 E O GERENCIAMENTO DA PERDA DE PESO

O acelerado desenvolvimento populacional, modernização, tecnologias, urbanização e o crescimento socioeconômico rápido favorecem para uma melhor qualidade de vida, com padrões mais acessíveis às modernidades, mas, paralelamente, isso traz um estilo de vida mais estressante, juntamente com o sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis na maior parte do mundo. Entretanto, para prevenir e tratar a obesidade e outras comorbidades que estão relacionadas, como o DM2, é preciso enfrentar outro problema mundial de saúde que cresce junto com a obesidade em uma velocidade alarmante e, já se configura como uma emergência mundial do século XXI (Ruze *et al.*, 2023).

O aumento substancial na incidência de DM2 traz um prognóstico futuro nada favorável. Amplia-se a prevalência da obesidade, a qual, por sua vez, contribui substancialmente para a resistência à insulina, o que se torna um parâmetro fisiopatológico chave percebido, especialmente em pessoas com risco aumentado. Com esses fatores em destaque, o papel da obesidade e do modo de vida sedentário estão intrinsecamente ligados à progressão do DM2, assim, o primeiro passo no tratamento do DM2 é a alteração no estilo de vida, exercícios e na perda de peso (Mukherjee; Roychoudhury; Majumder, 2020).

O DM2 e a obesidade são dois distúrbios metabólicos com alta prevalência, crescimento exponencial e morbimortalidade em altos índices. Esses distúrbios metabólicos são caracterizados por hiperglicemia, hiperlipidemia e insulina

resistência, eles podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares e morte prematura. Estima-se que, aproximadamente metade dos pacientes com DM2 são obesos e, esse número tende a aumentar também a incidência de diabetes, portanto, essas altas incidências de DM2, podem ser atribuídas à epidemia de obesidade (Hormozi *et al.*, 2023).

Devido à alta prevalência da obesidade e por se tratar de uma doença crônica que requer um tratamento em longo prazo, podemos afirmar que as complicações clínicas relacionadas à obesidade e às morbimortalidades, além dos custos elevados, são deveras substanciais para os portadores, suas famílias e a saúde pública de modo geral (Bergmann *et al.*, 2023).

Existem estudos epidemiológicos que fundamentam a existência de relação direta e independente entre os níveis sanguíneos de glicose e a doença cardiovascular (DCV). Desse modo, evidencia-se que a glicemia é uma variável contínua de risco, assim como os demais fatores de risco cardiovascular. Busca-se, então, no tratamento do DM2, alcançar níveis glicêmicos próximos ao nível normal, a fim de reduzir-se o risco de hiperglicemia (Vasquez-Rios; Nadkarni, 2020).

Conforme descrição encontrada nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023), a obesidade é caracterizada por índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para adultos e $> 27 \text{ kg/m}^2$ para idosos. Já, quando se trata de crianças, a obesidade é identificada a partir do diagnóstico clínico, por meio das curvas de crescimento de peso para a altura ou ainda de IMC para idade (Lyra *et al.*, 2023).

Além disso, existem outras medidas de ordem antropométricas e/ou de composição corporal que podem vir a ajudar a obtenção de diagnóstico referente à obesidade, trazendo assim, dados em torno da adiposidade corporal. No que remete ao sobrepeso e à obesidade prevalece, em geral, o IMC está acima de 25 kg/m^2 , no mundo todo, em cerca de 40% dos adultos. Registros informados nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes citam um estudo multicêntrico, internacional, realizado em população com DM2, tendo sido verificada a prevalência de 28,6% de sobrepeso e de 61,7% de obesidade (Lyra *et al.*, 2023).

Nessas mesmas diretrizes, um alerta é feito para os fatores que propiciam a obesidade e o sobrepeso e interferem na saúde das pessoas, especialmente os ligados aos maus hábitos alimentares, ao sedentarismo e ao maior consumo de alimentos calóricos.

Ainda, outro fator a se considerar é que, na população com diabetes ocorre o uso intensivo de terapia insulínica e a supervalorização das metas glicêmicas, o que tem contribuído para o aumento das taxas de hipoglicemia grave e para a predisposição ao aumento de peso (Lyra *et al.*, 2023).

Para os indivíduos adultos, portadores de DM2, com sobrepeso ou obesidade, é importante que se mantenha uma perda de peso modesta (em torno de 5% do peso inicial), resultando em controle glicêmico significativo e redução da necessidade de medicamentos antidiabéticos. É chamada a atenção, ainda, em relação ao fato de que é possível retardar a progressão de pré-diabetes por meio da perda de peso (Balk *et al.*, 2015).

O retardo da progressão de pré-diabetes é evidenciado com a manutenção da perda de peso. Ademais, ao tratar a obesidade, o foco principal é a perda de peso, a redução de gordura corporal e, especialmente, a diminuição de doenças cardiovasculares, que acabam matando milhares de pessoas em nível mundial (Lyra *et al.*, 2023).

4.3 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR 2 DE SÓDIO-GLICOSE (iSGLT2)

Estudos da década de 1930 já tratavam sobre a importância dos rins na homeostase de glicose, trazendo relatos que toda a glicose filtrada era reabsorvida pelos rins, sendo que, apenas cinquenta anos depois, dois sistemas de transporte dependente de sódio diferentes, SGLT1 e SGLT2, foram descritos e, denominados de cotransportadores de sódio-glicose (Heerspink *et al.*, 2016).

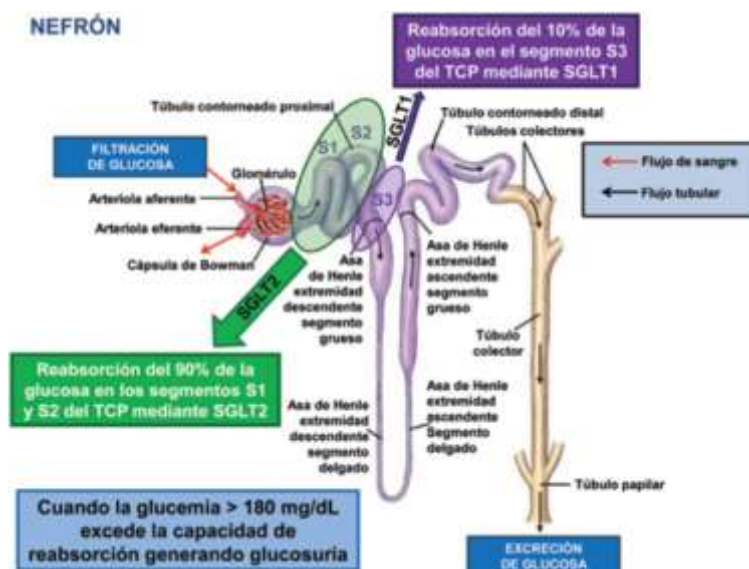
Os i SGLT2 são uma classe de medicamentos para tratamento de DM2, cujo mecanismo de ação é induzir glicosúria ao inibir o SGLT2 existente nos túbulos renais. Esse mecanismo de ação dos iSGLT2 é descrito através da diminuição do limiar de reabsorção renal de glicose e a diminuição do limiar da glicosúria, ou ainda da excreção de glicose pela urina (Silva *et al.*, 2015). São agentes antidiabéticos que obtêm seus efeitos com o bloqueio do cotransportador ligado à glicose de sódio de baixa afinidade e alta capacidade, essa ação é encontrada nos túbulos contorcidos proximais dos rins, levando a glicosúria renal (Mordi *et al.*, 2017).

Os iSGLT2 correspondem a uma nova classe de agentes hipoglicemiantes orais que provocam o aumento da excreção urinária de glicose, provocada pela supressão da reabsorção de glicose no túbulo proximal do rim. Esse aumento na

excreção de glicose pode trazer vários benefícios, a saber: indução da perda de peso e melhora de diversos parâmetros metabólicos (pressão arterial, perfil lipídico e hiperuricemia), dentre outros (Saisho, 2020).

Fisiologicamente, o SGLT2 reabsorve 90% da glicose filtrada pelo rim no segmento S1 e S2 do túbulo contorcido proximal. Em indivíduos saudáveis, os glomérulos renais filtram aproximadamente 180 g de glicose por dia. Praticamente toda a glicose filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais através dos cotransportadores de sódio e glicose SGLT2 e SGLT1 (Perel, 2018). Na figura abaixo, segue descrição da filtração de glicose no sangue pelo glomérulo e reabsorção de glicose pelo túbulo contorcido proximal, bem como, a quantidade de glicose que pode deixar de ser reabsorvida e a sua quantidade em mg/dL.

Figura 2: Filtração de glicose no sangue pelo glomérulo e reabsorção de glicose pelo túbulo contorcido proximal sob condições normais



Fonte: Perel, 2018.

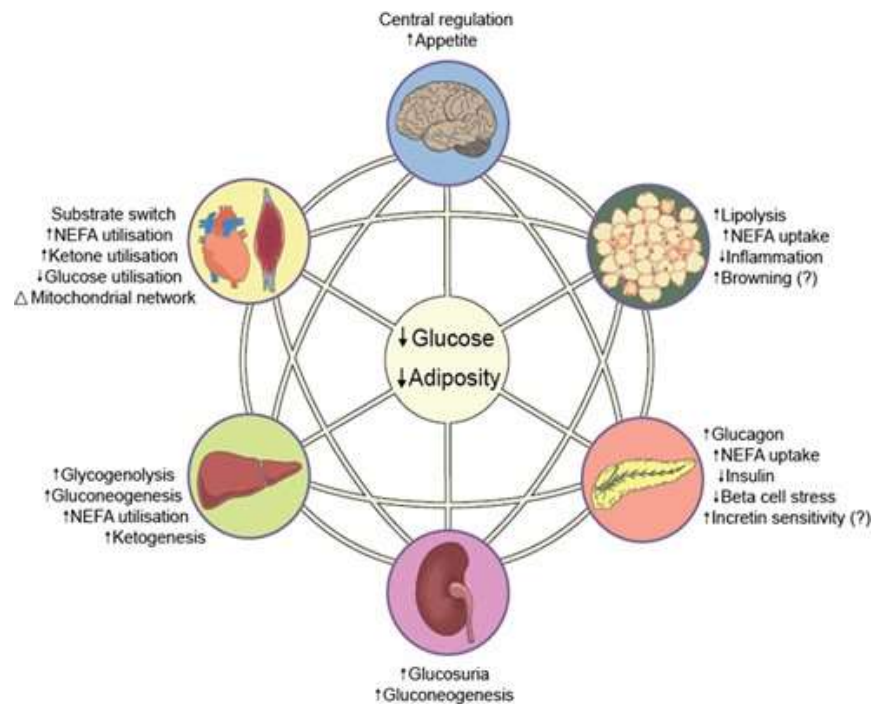
Entretanto, mesmo com um número grande de benefícios clínicos para os portadores de diabetes mellitus, os iSGLT2 são indicados especificamente como agentes redutores da glicose (Thomas; Cherney, 2018).

Nesse sentido, a necessidade crescente de se levar em consideração as abordagens farmacológicas no auxílio à perda de peso, em especial a partir do uso das classes de medicamentos mais novos, de forma concomitante, objetivam a perda

de peso e o controle glicêmico, sendo que, cada indivíduo responde de forma diversa, heterogênea ao uso dos inibidores (Brown *et al.*, 2019).

Thomas e Cherney, 2018, descrevem o nexo de alterações metabólicas que contribuem para a redução da glicose plasmática e adiposidade após inibição de SGLT2. Os iSGLT2 desencadeiam uma redução na proporção insulina:glucagon, o que aumenta a glicogenólise hepática e a gliconeogênese. Deste modo, a gliconeogênese renal também é modulada pela inibição do SGLT2, sendo que a utilização sem necessidade de glicose é restringida pelo aumento da oxidação periférica da gordura, facilitado pelo aumento da lipólise no tecido adiposo e aumento da captação de NEFA da circulação. Ainda, as cetonas também são geradas pelo fígado e atuam como substrato energético alternativo e eficiente para o metabolismo. Outro aspecto da eficácia no metabolismo energético periférico inclui alterações na homeostase da rede mitocondrial. Além disso, a inibição do SGLT2, aumenta a fome e modula a regulação central do controle da glicose e da adiposidade. No tocante ao tecido adiposo, a utilização alterada de gordura também pode diminuir a inflamação e ampliar o escurecimento da gordura. Como efeitos adicionais de longo prazo temos a redução do estresse das células beta no pâncreas e melhora da sensibilidade às incretinas. Essas e outras observações de Thomas e Cherney, podem ser vistas na figura que segue.

Figura 3: Nexos de alterações metabólicas que contribuem para a redução da glicose plasmática e da adiposidade após a inibição do SGLT2.



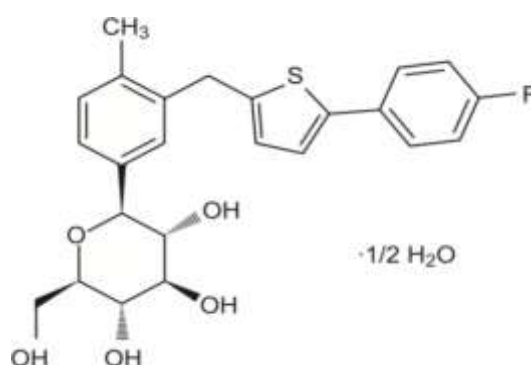
Fonte: Thomas; Cherney, 2018

Os iSGLT2 são medicamentos antidiabéticos orais que surgiram como uma alternativa para alcançar e manter o controle glicêmico, principalmente em adultos mais velhos e com sobrepeso e obesidade. Os iSGLT2 induzem a reabsorção da glicose, consequentemente reduzindo glicemia. O primeiro iSGLT2 a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) como agente anti-hiperglicêmico para pacientes com DM2 foi canagliflozina em 2013, depois a dapagliflozina e empagliflozina em 2014 e ertugliflozina em 2017. Os iSGLT2 estão sendo extensivamente estudados para além do diabetes, tendo demonstrado efeitos favoráveis em pacientes com outras patologias e inclusive a obesidade (Santulli *et al.*, 2023). No Brasil já foram aprovados pela Anvisa e são comercializados três iSGLT2, são eles: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

A ação de canagliflozina em aumentar a excreção de glicose na urina através da diminuição direta da glicemia é independente da insulina. A canagliflozina aumenta a oferta de sódio para o túbulo distal, bloqueando a reabsorção de glicose e de sódio dependentes do SGLT2, aumentando, então, o feedback tubuloglomerular, que está associado à redução da pressão intraglomerular e à diminuição da hiperfiltração em modelos pré-clínicos de diabetes e em estudos clínicos, com potencial para um efeito

protetor renal (Nauck, 2014). Abaixo vemos a figura 4, com a estrutura química da canagliflozina.

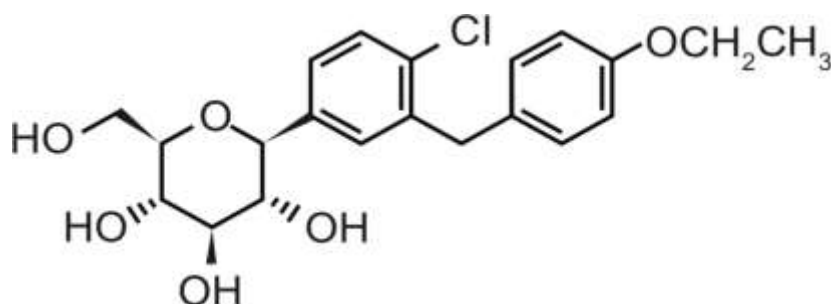
Figura 4. Estrutura química da canagliflozina.



Fonte: Nauck, 2014.

A dapagliflozina é um potente iSGLT2 que reduz a glicemia através de um mecanismo independente da insulina, com redução na reabsorção renal de glicose acompanhada por aumento na excreção urinária de glicose (Watada *et al.*, 2019). A dapagliflozina é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do SGLT2 que melhora o controle glicêmico em pacientes com DM2 reduzindo a reabsorção renal de glicose e levando à excreção do excesso dessa glicose na urina. A dapagliflozina é rapidamente absorvida após a administração oral e pode ser administrada na presença ou ausência de alimentos. As concentrações plasmáticas máximas de dapagliflozina são usualmente alcançadas dentro de 2 horas após a administração em jejum (Nauck, 2014). Apresentamos na Figura 5 a estrutura química da dapagliflozina.

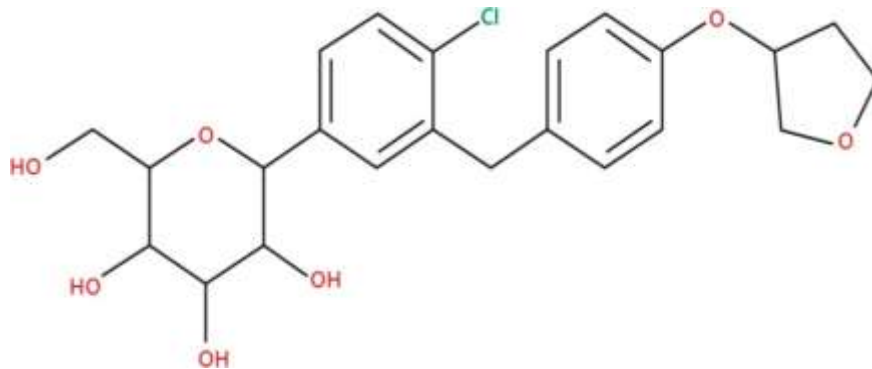
Figura 5. Estrutura química da dapagliflozina.



Fonte: Nauck, 2014.

Após a administração oral, a empagliflozina pode ser rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas ocorrendo em 1,5 h após a dose. A exposição sistêmica da empagliflozina pode aumentar de forma proporcional à dose. Os parâmetros farmacocinéticos de dose única e no estado de equilíbrio da empagliflozina foram semelhantes, sugerindo uma farmacocinética linear em função do tempo. Não houve diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética da empagliflozina entre voluntários saudáveis e em pacientes com DM2 (Nauck, 2014). A estrutura química da empagliflozina é vista abaixo.

Figura 6. Estrutura química da empagliflozina.



Fonte: Nauck, 2014.

Alguns ensaios clínicos indicam que os iSGLT2 produzem uma perda de peso entre 2 e 3 Kg, isso em pacientes com DM2, para terapia individual ou com outros agentes orais como a metformina, sulfonilureias, gliptinas e insulina (Brown *et al.*, 2019).

A associação americana de diabetes (*American Diabetes Association*) e a europeia (*European Association for the Study of Diabetes*) organizaram uma atualização acerca das declarações de posicionamentos publicados em 2012 e 2015, que tratavam sobre o manejo do DM2 em adultos. Para tanto, uma avaliação sistemática de literatura foi feita a partir de 2014, com novas recomendações, com foco no gerenciamento do estilo de vida, suporte para o autogerenciamento do diabetes e, para aqueles com obesidade, direcionamento voltado à perda de peso, podendo incluir medicamentos e intervenções cirúrgicas (Davies *et al.*, 2018).

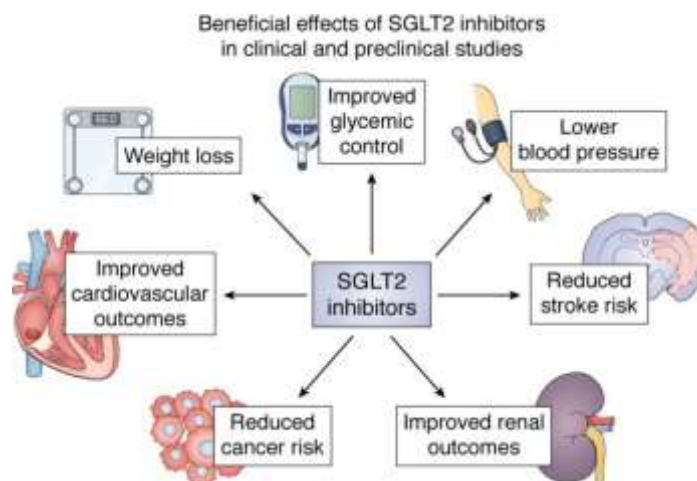
Com o uso dos iSGLT2, a redução de glicose é independente da insulina, nesse caso, a excreção de glicose induzida por iSGLT2 não necessita de insulina. Além disso, no DM2, as necessidades de insulina são pequenas após a inibição de SGLT2, já a glicosúria e a sensibilidade à insulina são melhoradas, isso como resultado da inibição de SGLT2, que também causa uma pequena queda na secreção de insulina endógena (Thomas; Cherney, 2018).

4.4 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR 2 DE SÓDIO-GLICOSE (iSGLT2) NA PERDA DE PESO

Para os pacientes com DM2, o tratamento é quase sempre acompanhado pela necessidade de uma redução de gordura corporal e peso, podendo se tornar uma estratégia importante para continuidade do tratamento. Essa estratégia proporcionaria um efeito benéfico adicional na fisiopatologia do DM2. Os iSGLT2 através do seu mecanismo de ação inibem a reabsorção de glicose no rim. Essa ação tem como resultado uma melhora da hiperglicemia independente da insulina com a promoção da excreção urinária de glicose e o aumento da lipólise (Kurinam *et al.*, 2018).

Abaixo temos uma figura que traz os efeitos benéficos dos inibidores do SGLT2 que foram observados em estudos clínicos e pré-clínicos. Estão em curso ensaios mecanísticos para explicar como estas melhorias podem ocorrer e como podem estar inter-relacionadas (Perry; Shulman, 2020).

Figura 7: Efeitos benéficos dos inibidores do SGLT2 em estudos clínicos e pré-clínicos.



Fonte: Perry; Shulman, 2020.

Com o aumento da excreção de glicose na urina, através da inibição da SGLT2 também se traduz em diurese osmótica, e o efeito diurético leva à redução da pressão arterial sistólica; o aumento da excreção da glicose na urina resulta em perda de calorias e, portanto, em redução do peso corporal, como foi demonstrado em alguns estudos em pacientes com DM2 (Pereira; Eriksson, 2019).

A conexão entre obesidade e DM2 já é reconhecida há muito tempo e justifica a alta prevalência da doença. A associação entre a obesidade e o DM2 também pode resultar em complicações vasculares. Dentre as complicações microvasculares temos a doença renal diabética, retinopatia e neuropatia e para as complicações macrovasculares podemos citar doenças arteriais coronárias, cerebrovasculares e vasculares periféricas. Com isso, os principais objetivos do tratamento em pacientes com DM2 seriam para alcançar o controle glicêmico ideal, uma redução no peso corporal, para com isso, prevenir danos vasculares e danos aos órgãos-alvo. Para tanto, novas terapias antidiabéticas, como os iSGLT2, podem fornecer uma nova abordagem para prevenir ou melhorar as complicações criadas pela resistência à insulina e pela hiperglicemia. Os iSGLT2 são medicamentos antihiperglicêmicos que, por inibirem a reabsorção de glicose nos túbulos proximais do rim, induzindo glicosúria, reduzindo o peso corporal através da perda de calorias (Szekeres *et al.*, 2023). Com isso, os iSGLT2 podem também ser eficazes em pacientes com DM2 e com obesidade (Kobayashia; Toyodab; Hatori, 2019).

A maior parte da redução de peso é devida à perda de gordura corporal, incluindo gordura visceral, e não de tecido magro ou perda de fluidos. O SGLT2 é expresso seletivamente nos rins; assim, não inibe outros transportadores importantes de glicose no que diz respeito ao transporte de glicose para os tecidos periféricos e é mais de 1400 vezes mais seletivo para SGLT2 versus SGLT1, o principal transportador no intestino para absorção de glicose (Devenny *et al.*, 2012).

Os pacientes que costumam ser mais suscetíveis ao ganho de peso, e que tenham tendência à hipoglicemia, hipertensão não controlada, os intolerantes à metformina, bem como os que sentem dificuldade em controlar seus níveis de glicemia, normalmente são os que mais se beneficiam desta classe de fármacos (Dionísio, 2015).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 TIPO DO ESTUDO

Este é um estudo de Revisão Sistemática da literatura registrado no PROSPERO com o número CRD42023468618, que avaliou as evidências disponíveis acerca do efeito dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com DM2.

Essa Revisão Sistemática foi planejada e está de acordo com o protocolo PRISMA “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA), em torno da seguinte pergunta de pesquisa: “Qual o efeito dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com DM2?” Esta pergunta foi elaborada de acordo com a estratégia PICOS, acrônimo usado para a formulação de estratégias de pesquisa bem definidas (Pagea *et al.*, 2021). Esta pesquisa não envolveu seres humanos; portanto, estava isenta de autorização ética. Utilizamos uma revisão sistemática para encontrar o efeito total dos iSGLT2 na perda de peso em pacientes com DM2.

As bases de dados eletrônicas utilizadas foram a National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information (PubMed), Embase e Cochrane. Nestas, foram buscados ensaios clínicos, publicados em língua inglesa, que incluíssem em seus registros pacientes com DM2 alocados para SGLT2.

No que concerne às produções acadêmico-científicas, foram analisados artigos publicados a partir de janeiro de 2018 a junho de 2023, na oportunidade, foram utilizados os seguintes descritores: ("SGLT2" OR "iSGLT2" OR "Sodium-Glucose Transporter 2" OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibitors" OR "canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "ipragliflozin" OR "tofogliflozin" OR "luseogliflozin" OR "sergliflozin" OR "remogliflozin" OR "ertugliflozin" OR "sotagliflozin") AND ("overweight" OR "obesity" OR "obese") AND ("diabetes" OR "type 2 diabetes" OR "T2D").

5.1.1 Critérios de inclusão dos estudos

Foram incluídos na pesquisa Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) com um mínimo de 10 participantes tratados para cada grupo ou como amostra, com pacientes com DM2. Foram considerados também, estudos a partir de 12 (doze) semanas de

tratamento. Os estudos que foram incluídos reportaram a média de perda de peso após o uso dos iSGLT2.

5.1.2 Critérios de Exclusão dos Estudos

Foram desconsiderados artigos que não fossem ECR, bem como os que não tratavam do desfecho peso no seu conteúdo, pacientes sem DM2, artigos fora do recorte temporal e revisões de qualquer natureza.

5.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Saliente-se que o presente estudo foi registrado no PROSPERO e, após a busca na base de dados, a pesquisa foi realizada em três fases, por dois revisores de forma independente (L.P.O. e R.M.S.), que avaliaram o risco de enviesamento dos estudos incluídos, de acordo com o Manual Cochrane para Revisão Sistemática de Intervenções. Qualquer desacordo entre os dois pesquisadores foi resolvido com uma discussão e na não obtenção de um consenso, um terceiro revisor foi consultado (S.S.S.S).

O período inicial da pesquisa representou um momento de adaptação entre os revisores, referente aos instrumentos de coleta de dados. O índice de concordância foi calculado por meio do valor do coeficiente Kappa (Perroca; Gaidzinski, 2003). Um índice maior 0,81 foi considerado como quase perfeita concordância. Valores entre 0,60 e 0,79 uma concordância boa e entre 0,40 e 0,60 uma concordância moderada. Valores inferiores a 0,40 foram considerados como uma grande discordância entre os pesquisadores. Para cada etapa das análises, o processo era retomado.

Após definição dos artigos, foram feitas três etapas de pesquisa, sendo elas: na primeira etapa foi feita a análise dos títulos, foi realizada para eliminar os títulos que não preencheriam as normas estabelecidas pelos critérios de inclusão do protocolo de pesquisa. Na segunda etapa realizou-se a avaliação dos resumos dos estudos inicialmente selecionados. Já na terceira etapa, consistiu na análise dos textos completos, sendo utilizado um formulário de extração de dados que serviu para verificação da elegibilidade do estudo com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Essa foi uma avaliação baseada no tipo de estudo, característica da população, intervenção e desfechos perda de peso, anteriormente estabelecidos no protocolo, eliminando-se os estudos não correspondentes aos mesmos. Os estudos, que após a leitura completa foram excluídos, tiveram o motivo de sua exclusão registrado.

5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade de todos os estudos incluídos foi conduzida de forma independente por dois revisores (L.P.O. e R.M.S.) utilizando a ferramenta de risco de viés Rob 2: Uma ferramenta revisada de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (McGuinness; Higgins, 2021). Cada estudo foi julgado como baixo, alto ou incerto risco de viés baseado em cinco domínios: processo de randomização; desvios das intervenções pretendidas; dados de resultados ausentes; medição do resultado e seleção do resultado relatado. O julgamento de cada item envolvia responder a uma pergunta, com respostas 'Sim' indicando baixo risco de viés, 'Não' indicando alto risco de viés e 'Não claro' indicando falta de informações ou incerteza sobre o potencial de viés.

5.4 ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE DE DADOS DA METANÁLISE

Para uma melhor qualidade na revisão sistemática, uma metanálise foi feita, tendo em vista que essa ferramenta tem por objetivo combinar os resultados de várias pesquisas independentes acerca de uma mesma questão ou tema, resultando, com isso, uma estimativa mais precisa.

Por meio do software R, versão 4.3.2 para Windows 11, pacote meta versão 7.0, foi possível realizar a metanálise em que se utilizou os resultados elegíveis provenientes da revisão sistemática retro.

Desse modo, foi realizada uma metanálise dos dados valendo-se do modelo de efeito aleatório, através da Diferença de Médias (DM) a um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e estatisticamente significativo com valor de p confinado a <0.05 .

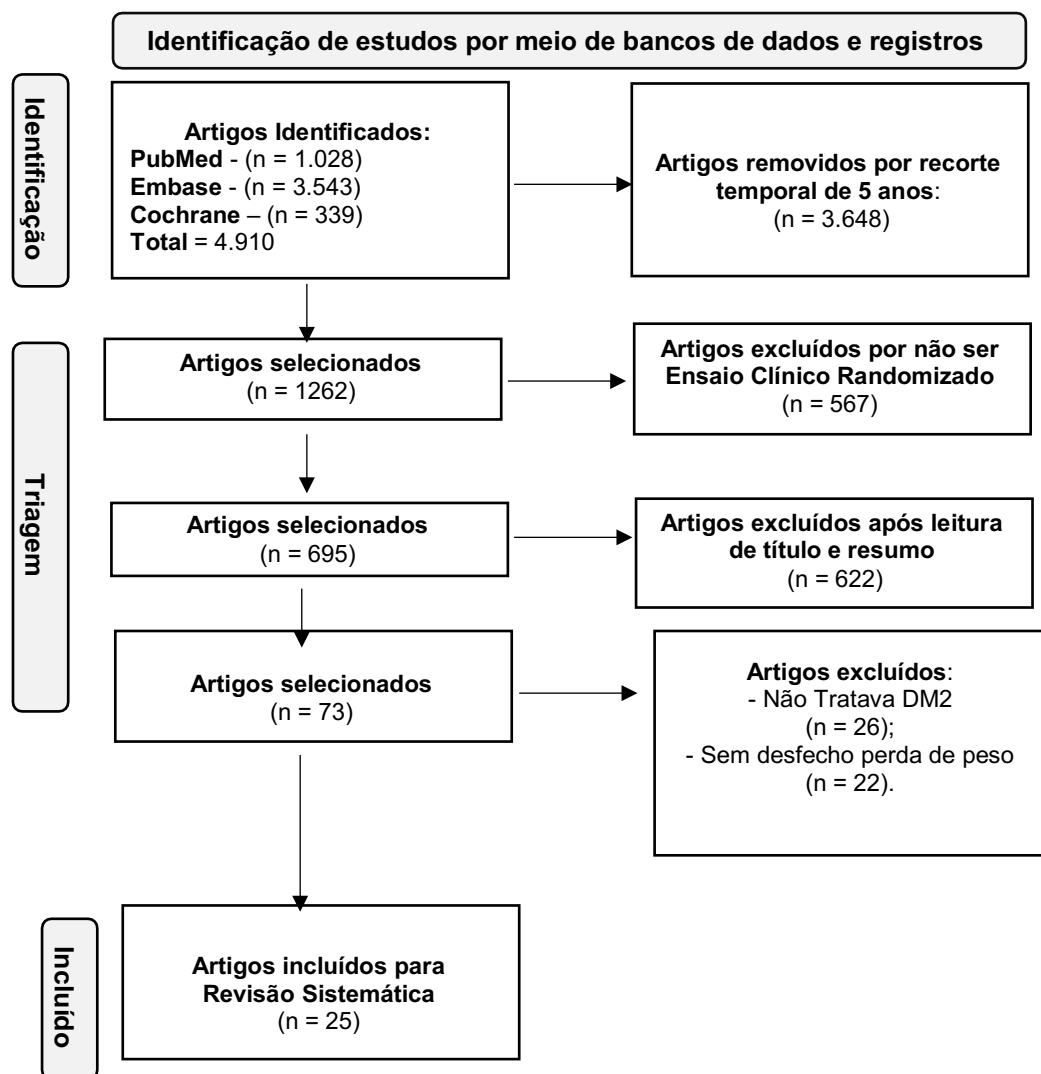
Ainda, a heterogeneidade foi avaliada utilizando-se a estatística I^2 , em que valores próximos de 0% indicam homogeneidade e valores acima de 75% demonstram alta heterogeneidade entre os estudos avaliados.

Para as análises apresentadas como Diferença de Médias, os seguintes métodos foram utilizados: *Inverse variance method*, *Restricted maximum-likelihood estimator for τ^2* , *Q-Profile method for confidence interval of τ^2 and τ* .

6 RESULTADOS

A busca pelos Ensaios Clínicos Randomizados resultou na identificação inicial de 4.910 artigos, oriundos das bases de dados PubMed, Embase e Cochrane. Uma segunda busca foi utilizada, dessa vez com um recorte temporal dos últimos 5 anos e seis meses, o que resultou em 1262 artigos, a partir daí, foram lidos os títulos e resumos, o que nos trouxe através dos critérios de exclusão ao número de 25 artigos elegíveis para a Revisão Sistemática. O fluxograma da figura abaixo, representa todo esse processo de busca e seleção dos artigos.

Figura 8. Processo de seleção, número de artigos incluídos e excluídos a cada etapa e razões para exclusão, descritos de acordo com o modelo PRISMA

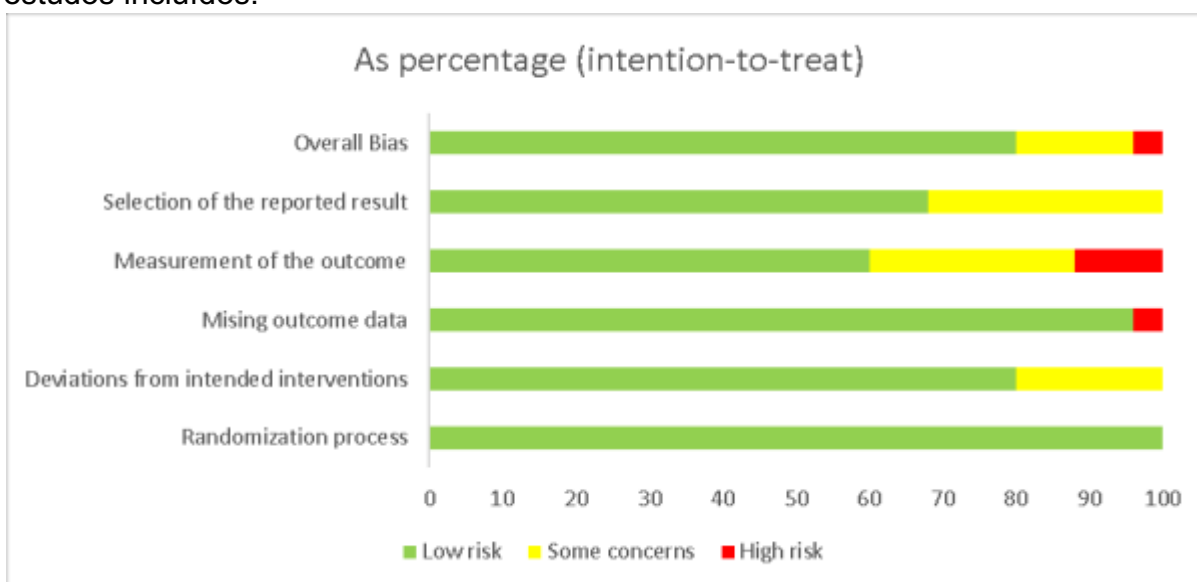


Nos estudos selecionados e trazidos nesta revisão sistemática, em número de 25 (vinte e cinco), foram caracterizados com autor e ano; título; tipo de estudo; tipo de iSGLT2, principal resultado e principal conclusão, essas caracterizações estão dispostas na Tabela 1, que se encontra nos documentos anexos.

Os iSGLT2, objeto dos estudos, seguem os seguintes números: canagliflozina 01 artigo; tofogliflozina 02 artigos; Ertugliflozina 03 artigos; empagliflozina 04 artigos; ipragliflozina 06 artigos e dapagliflozina 09 artigos. O número de nove artigos da dapagliflozina se justifica pelo fármaco ter sido o primeiro a ser lançado no mercado mundial.

O julgamento do risco de viés é uma síntese de evidências da totalidade de relevantes pesquisas, se tornando mais importante do que nunca para informar política numa gama cada vez mais ampla de campos. Avaliação do risco de viés, pode avaliar a validade interna de estudos incluídos em uma revisão sistemática, muitas vezes, na maioria das avaliações, ela constitui uma parte fundamental do processo de síntese de evidências. Essas ferramentas incluem a ferramenta RoB (Risk of Bias) 2 para análises aleatórias. A Figura 9 traz as informações acerca dos artigos selecionados com relação ao julgamento do risco de viés, de maneira global.

Figura 9. Gráfico do julgamento do risco de viés: porcentagens cruzadas de todos os estudos incluídos.



Com relação aos vieses dos artigos e, segundo o gráfico obtido com a ferramenta RoB 2, é possível afirmar que 100% dos artigos sofreram um processo de

randomização; cerca de 80% tiveram as intervenções pretendidas alcançadas; quase 100% não tiveram dados de resultados ausentes; 60% tiveram algum tipo de medição dos resultados; pouco mais de 80% tiveram a seleção dos resultados relatada e, por fim, de maneira geral, com pouco mais de 80%, os artigos não tiveram riscos de vieses nos artigos envolvidos nessa revisão sistemática.

Outro ponto a se destacar é a sumarização do julgamento para cada item. A Figura 10 traz de maneira detalhada essa sumarização, abordando cada artigo com os seus critérios.

Figura 10. Sumarização do julgamento para cada item de risco de viés dos estudos incluídos.

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Kitazawa et al., 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
Inoue et al., 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
Kitazawa et al., 2020	+	!	+	+	!	!	Some concerns
Lee et al., 2022	+	+	+	+	!	+	Low risk
Shestakova et al., 2018	+	+	+	!	!	+	Low risk
Tsurutani et al., 2018	+	!	-	-	!	!	Some concerns
Koshizaka et al., 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
López-Cano et al., 2022	+	!	+	-	!	!	Some concerns
Jiang et al., 2021	+	+	+	!	!	!	Some concerns
Cusi et al., 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
Ruiten et al., 2021	+	+	+	+	!	+	Low risk
Ruiten et al., 2022	+	+	+	!	+	+	Low risk
Park et al., 2023	+	!	+	-	!	-	High risk
Ito et al., 2021	+	+	+	!	+	+	Low risk
Müller-Wieland et al., 2018	+	+	+	+	+	+	Low risk
Frias et al., 2020	+	+	+	+	+	+	Low risk
Sone et al., 2020	+	+	+	+	+	+	Low risk
Ji et al., 2023	+	+	+	!	+	+	Low risk
Yoshikawa et al., 2019	+	!	+	+	+	+	Low risk
Pratley et al., 2018	+	+	+	!	+	+	Low risk
Han et al., 2020	+	+	+	+	+	+	Low risk
Gallo et al., 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
Horibe et al., 2022	+	+	+	+	+	+	Low risk
Ji et al., 2019	+	+	+	+	+	+	Low risk
Sargeant et al., 2022	+	+	+	!	+	+	Low risk

A Tabela 1 mostra os dados extraídos de cada um dos ECRs selecionados. Podemos notar que em todos os estudos houve perda de peso significativa no grupo

tratado com iSGLT2, sendo que na maioria dos casos podemos notar diferença significativa em relação ao grupo controle, visto que não há sobreposição entre os intervalos de confiança de ambos.

Tabela 1 – Número de pacientes, média de perda de peso nos ISGLT2 e no controle com desvio padrão.

Primeiro autor, ano de publicação	iSGLT2			CONTROLE		
	n	Perda de peso (kg) - média (IC 95%)	Fármaco	n	Perda de peso (kg) - média (IC 95%)	Fármaco
Pratley et al., 2018	248	-3.7 (-3.81 - -3.59)	Ertugliflozina	247	-0.7 (-0.81 - -0.59)	Sitagliptina
Shestakova et al., 2018	69	-1.65 (-1.76 - -1.54)	Ipragliflozina	55	-1.06 (-1.15 - -0.97)	Placebo
Tsurutani et al., 2018	49	-2.2 (-2.68 - -1.72)	Ipragliflozina	52	-0.17 (-0.24 - -0.1)	Sitagliptina
Müller-Wieland et al., 2018	311	-2.4 (-2.57 - -2.23)	Dapagliflozina	309	-0.2 (-0.23 - -0.17)	Glimepirida
Inoue et al., 2019	24	-2.07 (-2.18 - -1.96)	Ipragliflozina	24	-0.01 (-0.12 - 0.1)	Insulina
Koshizaka et al., 2019	48	-2.88 (-3.82 - -1.94)	Ipragliflozina	50	-0.74 (-1.01 - -0.47)	Metformina
Cusi et al., 2019	26	-7 (-8.58 - -5.42)	Canagliflozina	30	-3.5 (-3.79 - -3.21)	Placebo
Yoshikawa et al., 2019	16	-2.72 (-2.97 - -2.47)	Empagliflozina	22	-1.5 (-1.69 - -1.31)	Empagliflozina
Gallo et al., 2019	205	-3.63 (-3.67 - -3.59)	Ertugliflozina	209	-0.18 (-0.22 - -0.14)	Placebo
Kitazawa et al., 2020	32	-2 (-2.1 - -1.9)	Tofogliflozina	29	-1.6 (-2.18 - -1.02)	Glimepirida
Frias et al., 2020	227	-3.1 (-3.14 - -3.06)	Dapagliflozina	216	1 (0.96 - 1.04)	Glimepirida
Sone et al., 2020	90	-1.74 (-2 - -1.48)	Empagliflozina	90	0.12 (0.08 - 0.16)	Placebo
Han et al., 2020	30	-1 (-1.11 - -0.89)	Ipragliflozina	15	0.7 (0.04 - 1.36)	Pioglitazona
Kitazawa et al., 2021	44	-2.9 (-3.49 - -2.31)	Ipragliflozina	48	-0.5 (-1.09 - 0.09)	Sitagliptina
Jiang et al., 2021	19	-5.83 (-6.77 - -4.89)	Dapagliflozina	10	-1.06 (-1.32 - -0.8)	Placebo
Ruiten et al., 2021	16	-4.1 (-5.03 - -3.17)	Dapagliflozina	17	1.4 (1.07 - 1.73)	Placebo
Ito et al., 2021	11	-2.1 (-3.81 - -0.39)	Dapagliflozina	10	-1.2 (-2.44 - 0.04)	Sitagliptina
Ji et al., 2021	169	-3.2 (-3.58 - -2.82)	Ertugliflozina	166	-1.2 (-1.43 - -0.97)	Placebo
Lee et al., 2022	30	-0.94 (-1.62 - -0.26)	Dapagliflozina	30	-0.65 (-1.53 - 0.23)	Sitagliptina
López-Cano et al., 2022	24	-6.6 (-7 - -6.2)	Dapagliflozina	25	1.5 (1.19 - 1.81)	Exenatide
Ruiten et al., 2022	16	-2.5 (-2.75 - -2.26)	Dapagliflozina	16	-1.4 (-1.65 - -1.16)	Placebo

Horibe et al., 2022	26	-2.4 (-3.22 - -1.58)	Dapagliflozina	24	-0.68 (-1.38 - 0.02)	Placebo
Sargeant et al., 2022	17	-2.23 (-3.25 - -1.21)	Empagliflozina	17	-1.52 (-1.88 - -1.16)	Placebo
Park et al., 2023	56	-2.38 (-2.48 - -2.28)	Dapagliflozina	56	1.26 (1.17 - 1.35)	Glimepirida
Ji et al., 2023	73	-1.32 (-1.77 - -0.87)	Empagliflozina	73	0.01 (0 - 0.02)	Placebo

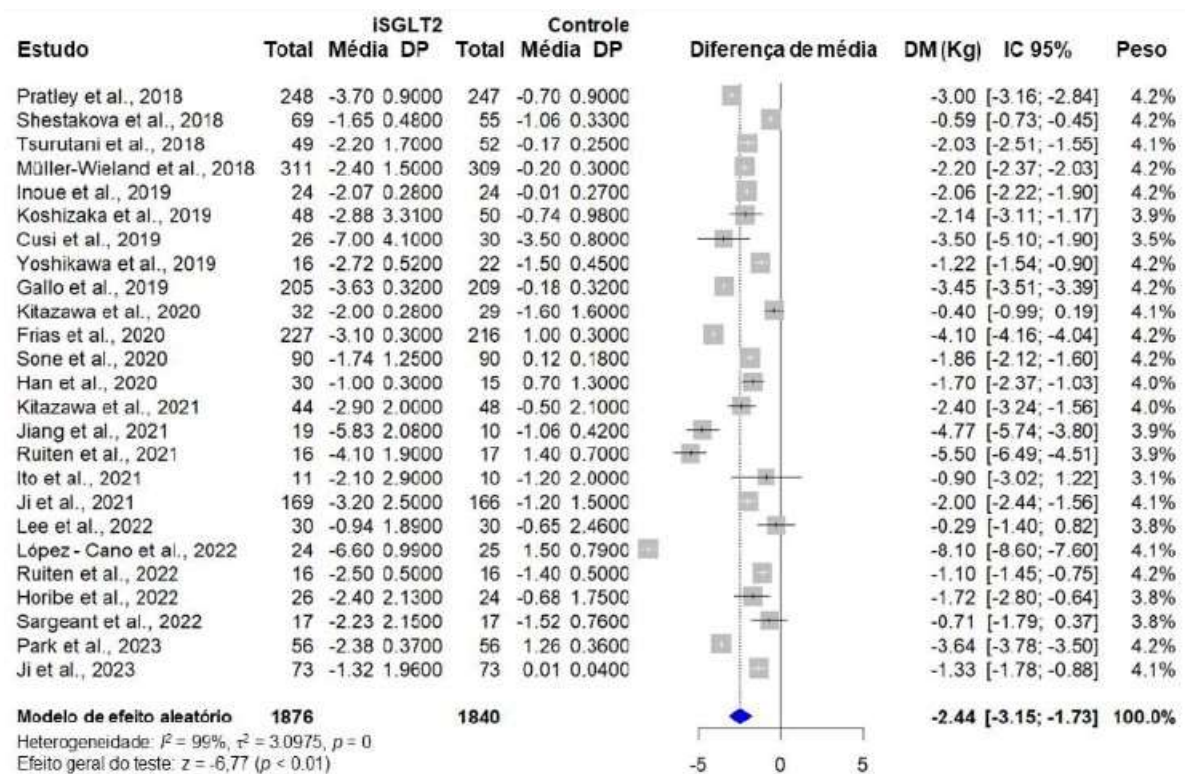
iSGLT2: inibidores de SGLT2; IC: intervalo de confiança.

Após verificação dos dados acima descritos, procedeu-se à metanálise, a qual busca agregar os resultados de estudos individuais para alcançar conclusões mais robustas e confiáveis do que seria possível com estudos isolados, sendo aplicada quando os estudos individuais têm amostras pequenas, variabilidade nos resultados ou quando há discrepâncias entre os estudos. Ao combinar os dados de múltiplos estudos, é possível obter uma visão mais ampla e geral sobre o efeito de uma intervenção, tratamento, exposição ou fenômeno, permitindo aos pesquisadores chegar a conclusões mais sólidas e informadas (Deeks; Higgins; Altman, 2022).

Os estudos aqui analisados exploraram, entre outros resultados, os efeitos do iSGLT2 em pacientes com DM2. A metanálise indicou que a intervenção com os iSGLT2 diminui o peso corporal de pacientes com DM2, resultados esses que demonstram uma alta heterogeneidade.

A utilização dos iSGLT2 provocou uma perda de peso em média de 2,44 kg a mais quando comparada aos controles (diferença de médias -2.44 kg; IC 95% -3.15; -1.73 – $p < 0.01$). A estatística I^2 indicou alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 99\%$). Os pesos dos estudos tiveram uma variabilidade entre 3,1% a 4,2%. Por ter uma heterogeneidade significativa, foi utilizado o modelo de efeito aleatório. Outrossim, com relação ao efeito geral do teste foi feito utilizando o escore Z ($z = 6,77$; $p < 0,01$), que ratifica que o resultado do modelo aleatório é estatisticamente significativo, demonstrando que a perda de peso obtida pelos iSGLT2 poderia ser reproduzida em outras populações. Os resultados da metanálise encontram-se representados na Figura 11.

Figura 11 – Forest Plot da utilização dos iSGLT2 que provocam uma perda de peso média 2,44 kg maior quando comparada aos controles.



7 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática demonstrou que os iSGLT2 reduziram o peso corporal em indivíduos com DM2, em comparação com outros tratamentos. Este achado é de potencial importância no tratamento do diabetes, uma vez que a obesidade está diretamente associada tanto à inflamação crônica quanto à resistência à insulina. Estes processos estão associados ao aumento da morbimortalidade vista no DM2. Além disso, a obesidade também causa dificuldades no tratamento do DM2; em particular, suspeita-se que o acúmulo de gordura visceral esteja correlacionado com a deterioração do metabolismo, bem como o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares, entre outras (Yoshida *et al.*, 2019).

Os iSGLT2 são a mais recente classe de agentes antidiabéticos a receber aprovação do FDA, constituindo-se como uma classe de antidiabéticos que bloqueiam a reabsorção tubular renal de glicose. Deste modo, apresentam efeitos metabólicos e hemodinâmicos, além da excreção urinária de glicose, que têm papel direto na diminuição de hemoglobina glicada (HbA1c), peso e glicemia de jejum. Os iSGLT2, devido à diurese osmótica, podem também fornecer maior redução da pressão arterial, sem grandes alterações na frequência cardíaca dos pacientes (Garnica-Cuellar *et al.*, 2022).

Dados dos ECRs avaliados nesta revisão sistemática sugerem que os iSGLT2 produzem uma perda de peso média de aproximadamente 2 kg em pacientes com DM2 e em uso dos iSGLT2, independentemente do tratamento ser feito com monoterapia, tratamento complementar a outros agentes orais ou placebo. O grau de perda de peso varia ligeiramente dependendo do fármaco utilizado. Outrossim, a combinação dos iSGLT2 a outros medicamentos, que funcionam com diferentes mecanismos, podem ser uma estratégia bastante eficaz para a potencialização e o sinergismo no combate ao ganho de peso (Pratama *et al.*, 2022). Outro ponto a ser destacado é a média do número de pacientes utilizados nos ensaios clínicos, que foi de 75 pacientes aproximadamente.

Todos os artigos analisados trazem em suas conclusões efeito significativo dos iSGLT2 sobre o peso corporal de pacientes com DM2. Entretanto, evidenciaram a necessidade da realização de mais estudos, para que seja possível comprovar seus achados de modo mais significativo.

Sone e colaboradores, em um ECR publicado em 2020 que teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da empagliflozina como complemento à insulina em pacientes japoneses com DM2, destacam as melhorias significativas na glicemia de jejum e no peso corporal com o uso de empagliflozina 10 mg e 25 mg em comparação com placebo. Da mesma forma, Ji *et al.*, 2023, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, multicêntrico de fase III, têm como resultado a diminuição expressiva em relação ao valor basal na HbA1c nos grupos de empagliflozina 10 e 25 mg, respectivamente, com ambas as doses de empagliflozina do que com placebo.

Yoshikawa *et al.*, 2019, em um estudo prospectivo, randomizado, aberto, cego, de grupo paralelo, comparativo, com participantes que foram elegíveis e distribuídos aleatoriamente em números iguais de dois grupos: um grupo intermitente (10 mg/d de empagliflozina tomado de forma intermitente) e um grupo regular (10 mg/d de empagliflozina tomado regularmente), destacam que o peso corporal diminuiu (-2,72 e - 1,50 kg, respectivamente) e a qualidade de vida relacionada ao tratamento do diabetes aumentou significativamente em relação ao valor basal em ambos os grupos. Utilizando também a empagliflozina, Sargeant e colaboradores, em um ECR publicado em 2022, destacam que o uso do fármaco na dose de 25 mg uma vez ao dia ocasionou uma redução de peso de 2,23 kg (Sargeant *et al.*, 2022).

Para além do tratamento da DM2, os iSGLT2, que são uma classe de terapia redutora da glicose no DM2, podem também promover a glicosúria, com uma diminuição da energia resultante do aumento da excreção urinária de glicose, que por sua vez sustentam as propriedades de redução de peso. Em um ECR de 52 semanas de Ipragliflozina ou sitagliptina no diabetes tipo 2 combinada com metformina, Kitazawa e colaboradores, destacam em um dos seus resultados que o peso corporal, o IMC e a circunferência da cintura foram alterados de maneira significativa e favoravelmente no grupo da ipragliflozina. Com isso, os autores concluem que nas 52 semanas, em comparação com o grupo da sitagliptina, o grupo da ipragliflozina apresentou melhoria no estado metabólico, como colesterol HDL, peptídeo C, IMC e circunferência da cintura (Kitazawa *et al.*, 2021).

Da mesma forma, Inoue e colaboradores, destacam o bom resultado na perda de peso com o uso da ipragliflozina, eles dizem que a alteração do peso corporal foi significativamente maior no grupo ipragliflozina do que no grupo controle (-2,78 vs - 0,22 kg, $P < 0,0001$), também a massa gorda total foi reduzida uniformemente nos

braços, membros inferiores e tronco no grupo ipragliflozina, outro destaque é com relação a massa muscular total e o conteúdo mineral ósseo que foram mantidos, mas a massa muscular nos braços pode ter sido afetada pelo tratamento com ipragliflozina, segundo os autores (Inoue *et al.*, 2019).

Ainda com relação a utilização da ipragliflozina, Shestakova e colaboradores destacam em seu estudo de fase 3, duplo-cego e randomizado, que foi realizado entre os meses de maio de 2016 e junho de 2017 em 14 locais na Rússia, reduções significativas na HbA1c e no peso corporal. Isso ocorreu desde o início da pesquisa até a semana 12, a ipragliflozina teve uma diferença média ajustada em relação ao placebo de: -0,3 % (-3 mmol/mol), $P = 0,048$ e -1,34 kg, $P < 0,001$, respectivamente)(Shestakova *et al.*, 2018). Já Tsurutan e colaboradores, tiveram como método um trabalho de estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto e com controle ativo que foi realizado em seis locais no Japão entre agosto de 2014 e março de 2017; foi observado pelos autores que o peso corporal, os níveis de alanina aminotransferase e os níveis de ácido úrico diminuíram no grupo da ipragliflozina em comparação com o grupo da sitagliptina ($P < 0,0001$, $P = 0,0010$ e $P < 0,0001$, respectivamente) (Tsurutan *et al.*, 2018).

Nos achados de Koshizaka que realizou um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, cego, randomizado e controlado e que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento com ipragliflozina versus metformina para redução de gordura visceral e controle glicêmico entre pacientes japoneses com diabetes tipo 2, o principal resultado foi a alteração na área de gordura visceral medida após 24 semanas de terapia. Já os resultados secundários foram os efeitos no metabolismo da glicose e no metabolismo lipídico. Eles também destacam a redução percentual média na área de gordura visceral que foi significativamente maior no grupo da ipragliflozina do que no grupo da metformina (Koshizaka *et al.*, 2019).

Ainda com relação ao uso da ipragliflozina, ela reduziu significativamente o IMC, a área de gordura subcutânea, a circunferência da cintura, a insulina em jejum e resistência à avaliação do modelo homeostático (HOMA) e aumento dos níveis de colesterol HDL. Esses achados corroboram com os resultados obtidos por Han e colaboradores, em um estudo randomizado, de 24 semanas, controlado, paralelo e aberto. Os autores destacam que a terapia complementar com ipragliflozina, dentre outros benefícios, pode reduzir a gordura visceral de todo o corpo, proporção entre gordura visceral e gordura subcutânea, alteração na gordura visceral abdominal,

relação entre gordura abdominal visceral e gordura subcutânea (Han *et al.*, 2020). Desse modo, fica evidente que os autores constataram que o tratamento com ipragliflozina melhora significativamente a esteatose hepática e reduz o excesso de gordura em pacientes euglicêmicos com diabetes tipo 2.

Há relatos na história e na literatura que, a partir do início do século XXI, vários inibidores do SGLT2 foram desenvolvidos sinteticamente como análogos da florizina, entre eles o primeiro foi a dapagliflozina em 2008. Esse fármaco representa um marco importante na história para o tratamento do diabetes. A dapagliflozina foi objeto de estudo de vários pesquisadores no mundo, entre eles Lee e colaboradores, que em um estudo randomizado, aberto e controlado por comparador ativo envolvendo 60 pacientes com DM2, destacam em seus resultados que a dapagliflozina levou a melhorias significativas no peso corporal, circunferência da cintura, parâmetro de atenuação controlada e rigidez hepática, isso em comparação a sitagliptina. Com isso os autores concluíram que o tratamento com dapagliflozina por 24 semanas foi capaz de reduzir significativamente a adiposidade, atenuou a doença hepática gordurosa e melhorou a funcionalidade do HDL. Em um ECR de 12 semanas, aberto, de centro único e controlado por ativos, Ito e colaboradores 2021, destacam que o peso corporal foi significativamente reduzido apenas no grupo dapagliflozina (-2,1kg [-2,7%], $P = 0,047$). Além disso, a dapagliflozina melhorou significativamente os níveis séricos de adiponectina (Lee *et al.* 2022).

Em um estudo de 16 semanas, unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, desenhado para avaliar o efeito da dapagliflozina em monoterapia e em combinação com e exenatida, os autores destacam que as alterações correspondentes no peso corporal foram -0,4 kg (IC 95% -1,4 a 0,7) no grupo placebo, -1,7 kg (IC 95% -2,7 a -0,7; $P = 0,067$ vs. placebo) no grupo exenatida, -2,8 (IC 95% -3,9 a -1,8; $P = 0,001$ vs. placebo) no grupo dapagliflozina e -3,0 (IC 95% -4,1 a -1,9; $P < 0,001$ vs. placebo) no grupo combinado exenatida e dapagliflozina, o que reforça o bom desempenho da dapagliflozina no que se refere a perda de peso (López-Cano *et al.*, 2022).

Em um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de 16 semanas, participantes obesos com DM2 foram randomizados para dapagliflozina 10 mg com placebo compatível com exenatida, exenatida 10µg duas vezes ao dia com placebo compatível com dapagliflozina, dapagliflozina e exenatida ou placebo duplo. Ao longo de 16 semanas de tratamento, em comparação com o placebo, a

dapagliflozina e a exenatida reduziram o peso corporal em $-2,5 \pm 0,5\text{kg}$ ($P < 0,001$) e $-1,4 \pm 0,5\text{ kg}$ ($P = 0,008$) respectivamente, ainda nesse sentido, a perda de peso foi maior no grupo combinado ($-2,8 \pm 0,5\text{ kg}$; $P < 0,001$) em comparação com placebo (Ruiten *et al.*, 2022).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por ativos de 52 semanas, Müller-Wieland e colaboradores, tiveram como objetivo comparar a eficácia e segurança da dapagliflozina e dapagliflozina mais saxagliptina versus glimepirida como complemento à metformina em pacientes com DM2. Em seus achados eles destacam que as alterações no peso corporal e na pressão arterial sistólica foram significativamente maiores com dapagliflozina associado a saxagliptina e dapagliflozina em monoterapia do que com glimepirida e concluem que o uso de dapagliflozina diminuiu o peso corporal e a PAS, com uma menor incidência de hipoglicemia em comparação com a glimepirida (Müller-Wieland *et al.*, 2018).

Da mesma forma, Frias e colaboradores, em um estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, com controle ativo, de 52 semanas, avaliaram a eficácia e segurança de dapagliflozina mais saxagliptina em comparação com glimepirida em pacientes com DM2. As alterações em relação ao valor basal no peso corporal e na pressão arterial sistólica foram de, respectivamente, $-3,1\text{ kg}$ e $-2,6\text{ mmHg}$ com dapagliflozina mais saxagliptina versus $+1,0\text{ kg}$ ($P < 0,001$) e $+1,0\text{ mmHg}$ ($P = 0,007$) com glimepirida. Eles concluem que em comparação com glimepirida, a adição simultânea de dapagliflozina mais saxagliptina melhorou de maneira significativa o controle glicêmico, o peso corporal e outros parâmetros metabólicos (Frias *et al.*, 2020).

Para Jiang e colaboradores, em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que pesquisou pessoas com DM2, observaram que os níveis de peso corporal, IMC, HbA1c, entre outros diminuíram, enquanto o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) aumentou após o tratamento com dapagliflozina em comparação com placebo, isso levou os pesquisadores a concluir que os iSGLT2 podem melhorar os glicolipídios e o peso em pacientes com DM2 (Jiang *et al.* 2021).

É importante observar que, a ação dos SGLT2, expressados nos túbulos proximais renais, tem como função principal a reabsorção da glicose filtrada do lúmen tubular. Para os pacientes com diabetes a reabsorção renal elevada da glicose pode contribuir para uma concentração maior e persistente dessa glicose. Através da

inibição da SGLT2 é possível reduzir a reabsorção da glicose filtrada e, com isso, reduzir o limiar renal para a glicose, e, assim, aumentar a excreção de glicose na urina. Essa excreção elevada de glicose na urina e o efeito diurético, resultam na redução do peso corporal, como foi demonstrado nos estudos em pacientes com DM2.

8 CONCLUSÕES

Após a investigação acerca dos efeitos dos iSGLT2 na perda de peso em pacientes com DM2, demonstramos que os iSGLT2 ocasionam perda de peso estatisticamente significativa. Entretanto, no contexto do tratamento da obesidade associada ao DM2, a diferença observada não apresenta significância clínica pronunciada.

Os resultados principais comprovaram que os iSGLT2 estão associados de maneira direta a essa redução de peso corporal, além dos índices de pressão arterial, glicose, entre outros. Ademais, ficou constatado por pesquisadores que esses efeitos podem melhorar o tratamento de pacientes com DM2 que, em sua maioria, apresentam sobrepeso ou obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica.

A avaliação dos índices de perda de peso, após a administração dos iSGLT2, em pacientes com DM2, tanto de maneira individual como em associação, ratifica os achados nos ECR elencados nesse estudo. Nesse sentido, destaca-se que a glicosúria induzida pelos iSGLT2 está associada à perda calórica e redução do peso, sendo a maior parte da redução de peso devida à perda de gordura corporal, incluindo a gordura visceral.

A metanálise serviu para demonstrar que os iSGLT2 podem causar uma perda de peso sem grande significância clínica, entretanto, apresenta relevância estatística, evidenciando a necessidade de uma maior quantificação na literatura, a fim de que se possibilite um conhecimento mais avançado sobre os efeitos do medicamento na população com DM2.

Isto posto, esta Revisão Sistemática com metanálise reafirma que os benefícios dos inibidores SGLT2 estão para além do propósito inicial de reduzir a glicemia, superando em grande parte os riscos no tratamento da DM 2. Contudo, faz-se necessário realizar novas pesquisas para avaliar aspectos que ainda não estão bem esclarecidos, bem como, reforçar os já descobertos.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Carlos; DUARTE, Rui; CARVALHO, Davide. **Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular**. Revista Portuguesa de Cardiologia Portuguese Journal of Cardiology. Volume 38, Issue 1, January 2019, Pages 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2018.03.013>. 2019.

ALTOBELLI, Emma. **Lifestyle Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus and National Diabetes Care Systems in European Countries**. Nutrients 2020, 12, 2806; <http://doi:10.3390/nu12092806>. 2020.

AYELE et al., 2019. **Medication regimen complexity and its impact on medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in an Ethiopian general hospital**. BMJ Open Diab Res Care 2019;7:e000685. <http://doi:10.1136/bmjdr-2019-000685>. 2019.

BALK EM et al. **Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among people at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force**. Ann Intern Med. 2015 September 15; 163(6): 437–451. <http://doi:10.7326/M15-0452>. 2015.

Bergmann, Natasha Chidekel *et al.* **Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review**. Diabetes Obes Metab. 2023;25:18–35. <http://doi:10.1111/dom.14863>. 2023.

BROWN, Emily et al. **Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP—1receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. mechanistic possibilities**. Comments on obesity. 2019;20: 816-828. <https://doi.org/10.1111/obr.12841>. 2019.

CUSI, Kenneth *et al.* **Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes**. Diabetes Obes Metab. 2019;21:812–821. <http://doi:10.1111/dom.13584>. 2019.

COELHO, Julia Ferreira; SILVA, Maria Dayane Santana da; GUEDES, João Paulo de Melo. **A importância do farmacêutico no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2**. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, e573101422352, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22352>. 2021.

CORREA-ROTTER, Ricardo *et al.* **Documento de consenso sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes**. GACETA MÉDICA DE MÉXICO. <http://doi:10.24875/GMM.M21000595>. 2022.

DAVIES, Melanie J *et al.* **Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and theEuropeanAssociation for the 36 Study of Diabetes (EASD)**. Diabetes Care. 2018;41:2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>. 2018.

Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li

T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: from www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 15 de junho de 2022.

DEVENNY, James J *et al.* Weight Loss Induced by Chronic Dapagliflozin Treatment Is Attenuated by Compensatory Hyperphagia in Diet-Induced Obese (DIO) Rats. Obesity. <http://www.nature.com/doi/doi:10.1038/oby.2012.59>. 2012.

DIONÍSIO, Lília Maria Correia. **Inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2: uma nova classe terapêutica para o controle de glicemia na diabetes.** [Dissertação de Mestrado]. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, 2015.

FRIAS, Juan P *et al.* **Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozina plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable dose of metformin: Results from a 52-week, randomized, active-controlled trial.** Diabetes Obes Metab. 2020;22:1083–1093. <http://doi:10.1111/dom.13997>. 2020.

GALLO, Silvina *et al.* **Long-term efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: 104-week VERTIS MET trial.** Diabetes Obes Metab. 2019;21:1027–1036. <http://doi:10.1111/dom.13631>. 2019.

GARNICA-CUÉLLAR, Juan C *et al.* **Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** Gac Med Mex. 2022;158(M1):1-14. <http://doi:10.24875/GMM.M21000596>. 2022.

GONZALEZ-FISHER, Ricardo F *et al.* **Community-level screening for type 2 diabetes risk in Mexicans living in Colorado: detección a nivel comunitario de riesgo de diabetes tipo 2 em mexicanos que viven en Colorado.** ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas. Volumen 46 número 2 año. <http://doi:10.11565/arsmed.v4>. 2021.

GONZALEZ, Diego Ennes; FORESTO, Gonzalez Renato Demarchi; RIBEIRO, Artur Beltrame. SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection. REV ASSOC MED BRAS 2020; 66(SUPPL 1):S17-S24. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.17>. 2020.

HAN, Eugene *et al.* **Ipragliflozin Additively Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Controlled with Metformin and Pioglitazone: A 24-Week Randomized Controlled Trial.** J. Clin. Med. 2020, 9, 259. <http://doi:10.3390/jcm9010259>. 2020.

HEERSPINK, Hiddo J L *et al.* **Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications.** Circulation. 2016;134:752–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887>. 2016.

HORIBE, Kayo *et al.* **Metabolic changes induced by dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes treated by oral anti-diabetic agents: A randomized, clinical trial.** Diabetes Research and Clinical Practice 186 (2022) 109781. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109781>. 2022.

HORMOZI, Shima Abbasi *et al.* **How much obesity and diabetes do impair male fertility?** Reproductive Biology and Endocrinology (2023). <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01034-w>. 2023.

IBGE. Pesquisa IBGE. 2022. **Saúde no Brasil.** Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/10/pesquisa-do-ibge-mostra-aumento-da-obesidade-entre-adultos>. 2022.

INOUE, Hideka *et al.* **Ipragliflozin, a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial.** J Diabetes Investig Vol. 10 No. 4 July 2019. <http://doi:10.1111/jdi.12985>. 2019.

ITO, Daisuke *et al.* **Effects of Dapagliflozin Compared with Sitagliptin and Metformin in Drug-Naïve Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A 12-Week, Open-Label, Randomized, Active-Controlled Trial.** Diabetes Ther (2021) 12:3201–3215. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01176-x>. 2021.

JIANG, Aijun *et al.* **Effect of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors on the levels of serum asprosin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.** Diabetology & Metabolic Syndrome. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00652-5>. 2021.

JI Linong *et al.* **Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia.** Diabetes Obes Metab. 2019;21:1474–1482. <http://doi:10.1111/dom.13681>. 2019.

Ji, Linong *et al.* **Efficacy and safety of empagliflozin in combination with insulin in Chinese patients with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study.** Diabetes Obes Metab. 2023;25:1839–1848. <http://doi:10.1111/dom.15041>. 2023.

KITAZAWA, Masaru *et al.* **A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: The N-ISM study.** Diabetes Obes Metab. 2021;23:811–821. <http://doi:10.1111/dom.14288>. 2021.

KITAZAWA, Toru *et al.* **Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB).** Diabetes Obes Metab. 2020;22:1659–1663. <http://doi:10.1111/dom.14059>. 2020.

KOBAYASHIA, Kazuo; TOYODAB Masao; HATORIC, Nobuo. **Clinical comparison of tofogliflozin and empagliflozin based on an analysis of 24-h accumulated urine in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus**. Obesity Medicine 14 (2019) 100088. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100088>. 2019.

KORSAH, Kwadwo Ameyaw; AGYEMAN-YEBOAH. **Narratives of type 2 diabetes mellitus patients regarding the influence of social issues on diabetes self-management: Implications for patient care**. Nursing Open, 10, 5741–5748. <https://doi.org/10.1002/nop2.1825>, 2023.

KOSHIZAKA, Masaya *et al.* **Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study)**. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1990–1995. <http://doi:10.1111/dom.13750>. 2019.

KURINAMI, Noboru *et al.* **Clinical Factors Associated with Initial Decrease in Body-Fat Percentage Induced by Add-on Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus**. Clin Drug Investig (2018) 38:19–27. <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0580-6>. 2018.

LEE, Chi-Ho *et al.* **Comparison of Serum Ketone Levels and Cardiometabolic Efficacy of Dapagliflozin versus Sitagliptin among Insulin-Treated Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**. Received: Nov. 15, 2021; Accepted: Feb. 16, 2022. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0319>. 2021.

LEE, P. C.; GANGULY, S.; GOH, S.-Y. **Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms**. obesity reviews. <https://doi.org/10.1111/obr.12755>. 2018.

LIMA, Alisson Padilha de. **Conhecimento e atitude sobre a diatebes tipo 2 em idosos: estudo de base populacional**. <http://doi:10.1590/1413-81232020252.14662018>. 2018.

LÓPEZ-CANO, Carolina *et al.* **Dapagliflozin plus Exenatide on patients with type 2 diabetes awaiting bariatric surgery in the DEXBASU study**. Scientific Reports | (2022) 12:3236. <http://doi.org/10.1038/s41598-022-07250-z>. 2022.

LÓPEZ, Lubia Velázquez *et al.* **Inadequate diabetes knowledge is associated with poor glycemia control in patients with type 2 diabetes**. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102604>. 2023.

Lyra R, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia M, Valente F, Bertoluci M. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: 10.29327/557753.2022-10, ISBN: 978-85-5722-

906-8. <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/#citacao>. 2023.

MA, Hong et al. **Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis**. *BMJ Open* 2023;13:e061807. <http://doi:10.1136/bmjopen-2022-061807>. 2023

MCGUINNESS, Luke A; Higgins, JULIAN P. T. **Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments**. *Res Syn Meth*. 2021;12:55–61. <http://doi:10.1002/jrsm.1411>. 2021.

MCMILLIN, Sara M.; PHAM, Mimi L.; SHERRILL, Christina H. **Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on appetite markers in patients with type 2 diabetes mellitus**. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. Volume 31, edição 8, p2507-2511, 22 de julho de 2021. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.05.005>. 2021.

MORDI, Natalie A et al. **Renal and Cardiovascular Effects of sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition in combination with loop Diuretics in diabetic patients with Chronic Heart Failure (RECEDE-CHF): protocol for a randomised controlled double-blind cross-over trial**. *BMJ Open*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018097>. 2017.

MUKHERJEE, Poulomi; ROYCHOUDHURY, Soumyabrata; MAJUMDER, Anirban. **A real-world retrospective evaluation of glycaemic control and weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin 100 mg and canagliflozin 300 mg in an Indian setting**. *Clinical Diabetology* 2020, 9; 5: 300–305. <http://doi:10.5603/DK.2020.0031>. 2020.

MÜLLER-WIELAND, Dirk *et al.* **Efficacy and safety of dapagliflozin or dapagliflozina plus saxagliptin versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes**. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2598–2607. <http://doi:10.1111/dom.13437>. 2018.

Nakajima *et al.*, 2018. **Dapagliflozin improves treatment satisfaction in overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a patient reported outcome study (PRO study)**. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0313-x>. 2018.

NAUCK, Michael A. **Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes**. Dovepress REVIEW open access to scientific and medical research Open Access Full Text Article. <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S50773>. 2014.

Organização Mundial da Saúde. (2022).

PAGEA, Matthew J *et al.* **Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement**. *Page et al. Systematic Reviews* (2021) 10:89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>. 2021.

PARK, Hyeong Kyu *et al.* **Effects of dapagliflozin compared with glimepiride on body composition in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: The BEYOND study.** *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:2743–2755. <http://doi:10.1111/dom.15164>. 2023.

PEREIRA, Maria J.; ERIKSSON, Jan W. **Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity.** *Drugs* (2019) 79:219–230
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-1057-0>. 2019.

PEREL, Cecilia. **Insuficiencia cardíaca y diabetes Nuevos tratamientos para la diabetes.** *INSUFICIENCIA CARDIACA Insuf Card* 2018;13(4):155-169.

PERRY, Rachel J.; SHULMAN, Gerald I. **Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks.** *J. Biol. Chem.* (2020) 295(42) 14379–14390.
<http://doi:10.1074/jbc.REV120.008387>. 2020.

POZO, Antonio Hormigo *et al.* **Approach to patients with diabetes and obesity in primary care.** The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102807>. 2023.

PRATAMA, KG; TANDARTO, K; HENGKY, A. **WEIGHT LOSS EFFECT OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 (SGLT2) INHIBITORS IN PATIENTS WITH OBESITY WITHOUT DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW.** *Acta Endocrinologica (Buc)*, vol. XVIII, no. 2, p. 216-224, 2022.
<http://doi:10.4183/aeb.2022.216>. 2022.

PRATLEY, Richard *et al.* **Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial.** *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:1111–1120. <http://doi:10.1111/dom.13194>. 2018.

RIBOLA, F.A. *et al.* **Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017.

RUITEN, Charlotte C. van *et al.* **Effect of exenatide twice daily and dapagliflozin, alone and in combination, on markers of kidney function in obese patients with type 2 diabetes: A prespecified secondary analysis of a randomized controlled clinical trial.** *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:1851–1858.
<http://doi:10.1111/dom.14410>. 2021.

RUITEN, Charlotte C. van *et al.* **Effects of Dapagliflozin and Combination Therapy With Exenatide on Food-Cue Induced Brain Activation in Patients With Type 2 Diabetes.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022, Vol. 107, No. 6. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac043>. 2022.

RUZE, Rexiati *et al.* **Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in**

epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Frontiers in Endocrinology*. <http://doi10.3389/fendo.2023.1161521>. 2023.

SAISHO, Yoshifumi. **SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?** *Diseases* 2020, 8, 14. <http://doi:10.3390/diseases8020014>. 2020.

SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, Bernarda. *et al.* **Detection of risk for type 2 diabetes and its relationship with metabolic alterations in nurses.** *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2019;27:e3161. <http://doi:10.1590/1518-8345.3002.3161>. 2019.

SANTULLI, Gaetano *et al.* **Functional and Clinical Importance of SGLT2-inhibitors in Frailty: From the Kidney to the Heart.** *Hypertension*. 2023;80:1800–1809. <http://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.20598>. 2023.

SARGEANT, Jack A *et al.* **The effects of empagliflozin, dietary energy restriction, or both on appetite-regulatory gut peptides in individuals with type 2 diabetes and overweight or obesity: The SEESAW randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Diabetes Obes Metab*. 2022;24:1509–1521. <http://doi:10.1111/dom.14721>. 2022.

SHESTAKOVA, Marina V *et al.* **A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus.** *Diabetes Research and Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.10.018>. 2018.

SONE, Hirohito *et al.* **Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:417–426. <http://doi:10.1111/dom.13909>. 2020.

SZEKERES, Zsolt *et al.* **Clinical Study of Metabolic Parameters, Leptin and the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin among Patients with Obesity and Type 2 Diabetes.** <https://doi.org/10.3390/ijms24054405>. 2023.

THOMAS, Merlin C.; CHERNEY, David Z. I. **The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure.** Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018. *Diabetologia* (2018) 61:2098–2107. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>. 2018.

TSURUTANI, Yuya *et al.* **Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study.** *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2675–2679. <http://doi:10.1111/dom.13421>. 2018.

VARGAS, Jefferson Souza; SANTOS, Tayanne Andrade dos; BARROS, Mariana de França. **Avaliação da manutenção de níveis glicêmicos em pacientes portadores de diabetes tipo 2, correlacionando com seus hábitos de vida.**

Research, Society and Development, v. 10, n. 7, e38710716857, 2021.
<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16857>. 2021.

VASQUEZ-RIOS, George; NADKARNI. **SGLT2 Inhibitors: Emerging Roles in the Protection Against Cardiovascular and Kidney Disease Among Diabetic Patients**. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2020;13:281–296. <http://doi.org/10.2147/IJNRD.S268811>. 2020.

VERGARA, Ander; JACOBS-CACHÁ, Conxita; SOLER, Mari Jose. **Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control**. Clinical Kidney Journal, 2019, vol. 12, no. 3, 322–325. <http://doi:10.1093/ckj/sfz019>. 2019.

WATADA, Hirotaka *et al.* **Superior HbA1c control with the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with a maximum dose of 50 units of insulin degludec in Japanese individuals with type 2 diabetes in a phase 3, double-blind, randomized trial**. Diabetes Obes Metab. 2019;21:2694–2703. <http://doi:10.1111/dom.13859>. 2019.

YOSHIDA, Akihiro *et al.* **Attenuation of Weight Loss Through Improved Antilipolytic Effect in Adipose Tissue Via the SGLT2 Inhibitor Tofogliflozin**. J Clin Endocrinol Metab, September 2019, 104(9):3647–3660. <http://doi:10.1210/jc.2018-02254>. 2019.

YOSHIKAWA, Fukumi *et al.* **Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial**. Diabetes Obes Metab. 2019;21:303–311. <http://doi:10.1111/dom.13524>. 2019.

APÊNDICE

Apêndice A. Caracterização dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor Ano	Título do Artigo	Tipo de Estudo	SGLT2	Principais Resultados	Conclusão
Pratley et al., 2018	Ertugliflozina mais sitagliptina versus qualquer agente individual durante 52 semanas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com metformina: ensaio randomizado VERTIS FACTORIAL	Estudo fatorial randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de 52 semanas.	Ertugliflozina	O peso corporal e a pressão arterial sistólica (PAS) diminuíram significativamente com E5/S100 e E15/S100 vs S100 sozinhos. O controle glicêmico, o peso corporal e os efeitos da ertugliflozina na PAS foram mantidos até a semana 52.	Em pacientes com diabetes tipo 2 não controlada durante o uso de metformina, a coadministração de ertugliflozina e sitagliptina proporcionou um controle glicêmico mais eficaz durante 52 semanas em comparação com os agentes individuais.
Shestakova et al., 2018	Um ensaio clínico randomizado de fase 3, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança da ipragliflozina como terapia complementar à metformina em pacientes russos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada	Estudo de fase 3, duplo-cego e randomizado	Ipragliflozina	Foram observadas reduções significativas na HbA1c e no peso corporal desde o início até a Semana 12 em favor da ipragliflozina (diferença média ajustada em relação ao placebo: -0,3% (-3 mmol/mol), P = 0,048 e -1,34 kg, P < 0,001, respectivamente).	A ipragliflozina 50 mg/dia adicionada à metformina reduziu significativamente a HbA1c e o peso corporal após 12 semanas e mostrou um perfil de segurança comparável ao placebo.
Tsurutani et al., 2018	Estudo comparativo dos efeitos da ipragliflozina e da sitagliptina em múltiplas variáveis metabólicas em pacientes japoneses com diabetes tipo 2: um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto e controlado por ativos	Estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto e com controle ativo	Ipragliflozina	As diminuições na avaliação do modelo homeostático de resistência à insulina, percentual de gordura corporal e índice de massa muscular esquelética, e aumentos nos ácidos graxos livres, concentração de corpos cetônicos e níveis de colesterol HDL foram maiores no grupo da ipragliflozina.	A ipragliflozina teve efeitos benéficos na redução de gordura, na resistência à insulina e no metabolismo lipídico, enquanto a sitagliptina teve efeitos benéficos na função das células β.

Müller-Wieland et al., 2018	Eficácia e segurança de dapagliflozina ou dapagliflozina mais saxagliptina versus glimepirida como complemento à metformina em pacientes com diabetes tipo 2	Estudo de fase 4, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, duplo simulado, controlado por ativo	Dapagliflozina	As alterações no peso corporal (-3,2 kg e -3,5 kg vs +1,8 kg) e na pressão arterial sistólica (PAS; -6,4 mm Hg e -5,6 mm Hg vs -1,6 mm Hg) foram significativamente maiores com dapagliflozina mais saxagliptina e dapagliflozina do que com glimepirida.	Ambos os regimes de dapagliflozina diminuíram o peso corporal e a PAS, com uma menor incidência de hipoglicemia em comparação com a glimepirida.
Inoue et al., 2019	A ipragliflozina, um inibidor do cotransportador sódio/glicose 2, reduz o peso corporal e a massa gorda, mas não a massa muscular, em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 tratados com insulina: um ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico comparativo, randomizado, aberto, de grupos paralelos	Ipragliflozina	A alteração do peso corporal foi significativamente maior no grupo ipragliflozina do que no grupo controle (-2,78 vs -0,22 kg, $P < 0,0001$). A massa gorda total foi reduzida uniformemente nos braços, membros inferiores e tronco no grupo ipragliflozina. A massa muscular total e o conteúdo mineral ósseo foram mantidos, mas a massa muscular nos braços pode ter sido afetada pelo tratamento com ipragliflozina.	O tratamento com ipragliflozina por 24 semanas resultou em redução do peso corporal, principalmente pela perda de massa gorda. A massa muscular e o conteúdo mineral ósseo foram mantidos.
Koshizaka et al., 2019	Comparando os efeitos da ipragliflozina versus metformina na redução da gordura visceral e na disfunção metabólica em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 tratados com sitagliptina: um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, cego, randomizado e controlado (estudo PRIME-V)	Estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, cego, randomizado e controlado	Ipragliflozina	A redução percentual média na área de gordura visceral foi significativamente maior no grupo da ipragliflozina do que no grupo da metformina (-12,06% vs. -3,65%, $P = 0,040$). A ipragliflozina também reduziu significativamente o IMC, a área de gordura subcutânea, a circunferência da cintura, a insulina em jejum e resistência à avaliação do modelo homeostático (HOMA) e aumento dos níveis de colesterol HDL.	A ipragliflozina foi superior em termos de redução da gordura visceral, melhora da hiperinsulinemia e baixo colesterol HDL.

Cusi et al., 2019	Efeito do tratamento com canagliflozina no conteúdo de triglicerídeos hepáticos e no metabolismo da glicose em pacientes com diabetes tipo 2	O estudo foi um ensaio duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo	Canagliflozina	Em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (n = 37), a diminuição no IHTG foi de -6,9% (-9,5; -4,2) versus -3,8% (-6,3; -1,3; P = 0,05), e fortemente correlacionado com a magnitude da perda de peso (r = 0,69, P < 0,001). Ocorreu perda de peso corporal ≥5% com uma redução relativa ≥30% no IHTG mais frequentemente com canagliflozina (38% vs. 7%, P = 0,009).	A canagliflozina melhora a sensibilidade hepática à insulina e a secreção e depuração de insulina em pacientes com DM2. O IHTG diminui proporcionalmente à magnitude do peso corporal perda, que tendeu a ser maior e a ocorrer mais frequentemente com a canagliflozina.
Yoshikawa et al., 2019	Eficácia da suplementação intermitente de empagliflozina no autogerenciamento dietético e controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 mal controlado: um ensaio clínico randomizado de 24 semanas	Esse estudo foi um estudo prospectivo, randomizado, aberto, cego, de grupo paralelo, comparativo	Empagliflozina	O peso corporal diminuiu (-2,72 - 0,52 e - 1,50 - 0,45 kg, respectivamente) e a qualidade de vida relacionada ao tratamento do diabetes aumentou significativamente em relação ao valor basal em ambos os grupos. A ingestão energética, no entanto, diminuiu significativamente apenas no grupo intermitente (-221,0 - 108,3 kcal/d).	A suplementação intermitente de empagliflozina é uma opção terapêutica útil que permite a autogestão dietética, melhora o controle glicêmico e é acompanhada pela perda de peso corporal e um aumento na qualidade de vida relacionada ao tratamento do diabetes em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlado.
Gallo et al., 2019	Eficácia e segurança a longo prazo da ertugliflozina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com monoterapia com metformina: ensaio VERTIS MET de 104 semanas	Estudo de Fase III, randomizado, duplo-cego, de 104 semanas	Ertugliflozina	A ertugliflozina reduziu a glicose plasmática em jejum (GPJ), o peso corporal e a pressão arterial sistólica (PAS) desde o início até a semana 104.	A ertugliflozina manteve melhorias desde o início do estudo na HbA1c, GPJ, peso corporal e PAS até à semana 104. A ertugliflozina foi bem tolerada, com alterações não clinicamente relevantes na DMO. Em comparação com placebo/glimepirida, a ertugliflozina aumentou o IMG feminino, mas reduziu a incidência de hipoglicemia sintomática.

Kitazawa <i>et al.</i> , 2020	Comparação de tofogliflozina versus glimepirida como o terceiro agente oral adicionado à metformina mais um inibidor da dipeptidil peptidase-4 em pacientes japoneses com diabetes tipo 2: um ensaio randomizado, aberto, controlado e de 24 semanas (STOP-OB)	Ensaio multicêntrico, randomizado, aberto e de grupos paralelos	Tofogliflozina	O percentual de gordura corporal não mudou em relação ao valor basal em nenhum dos grupos. A massa gorda foi reduzida pela tofogliflozina, mas aumentada pela glimepirida (em $-2,0 \pm 1,7$ kg e $+1,6 \pm 1,6$ kg, $P = .002$). A massa magra também foi reduzida pela tofogliflozina e aumentada pela glimepirida (em $-1,3 \pm 1,3$ kg e $+0,9 \pm 2,0$ kg, $P < .001$).	Estes dados fornecem novas informações úteis para a seleção do terceiro agente oral para pacientes cujo diabetes é inadequadamente controlado com metformina mais terapia dupla com DPP-4i.
Frias <i>et al.</i> , 2020	Eficácia e segurança da terapia complementar dupla com dapagliflozina mais saxagliptina versus glimepirida em pacientes com diabetes tipo 2 mal controlado em dose estável de metformina: resultados de um ensaio clínico randomizado e controlado com duração de 52 semanas	Estudo de fase 3b, multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego, com controle ativo	Dapagliflozina	As alterações em relação ao valor basal no peso corporal e na pressão arterial sistólica foram de $-3,1$ kg e $-2,6$ mmHg com DAPA + SAXA versus $+1,0$ kg ($P < 0,001$) e $+1,0$ mmHg ($P = 0,007$) com GLIM.	Em comparação com GLIM, a adição simultânea de DAPA + SAXA melhorou significativamente o controle glicêmico, o peso corporal e outros parâmetros metabólicos em pacientes inadequadamente controlados com metformina.
Sone <i>et al.</i> , 2020	Eficácia e segurança da empagliflozina como complemento à insulina em pacientes japoneses com diabetes tipo 2: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Estudo de fase 4, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos	Empagliflozina	Às 52 semanas, melhorias significativas na glicemia de jejum (diferença média ajustada $-27,62$ mg/dL [IC 95% $-36,15$, $-19,08$] e $-31,99$ mg/dL [IC 95% $-40,35$, $-23,62$]) e no peso corporal ($-1,78$ kg [IC 95% $-2,46$, $-1,10$] e $-1,92$ kg [IC 95% $-2,58$, $-1,25$]) também foram observados com empagliflozina 10 mg e 25 mg em comparação com placebo (todos $P < 0,0001$).	Em pacientes japoneses com DM2 insuficientemente controlada, a adição de 10 mg ou 25 mg de empagliflozina ao tratamento com insulina foi associada a reduções clinicamente significativas na HbA1c às 16 semanas e foi geralmente bem tolerada.

Han et al., 2020	A ipragliflozina melhora aditivamente a doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com diabetes tipo 2 controlados com metformina e pioglitazona: Um ensaio clínico randomizado de 24 semanas	Estudo randomizado, de 24 semanas, controlado, paralelo e aberto	Ipragliflozina	Na semana 24, os pacientes no grupo de adição de ipragliflozina exibiram conteúdo reduzido de gordura hepática (índice de fígado gorduroso: $-9,8 \pm 1,9$, $p=0,002$; Pontuação de gordura hepática NAFLD: $-0,5 \pm 0,2$, $p=0,049$; BONE: $-8,2 \pm 7,8$ dB/m ² , $p=0,133$). A terapia complementar com ipragliflozina também reduziu a gordura visceral de todo o corpo e a proporção entre gordura visceral e gordura subcutânea (alteração na gordura visceral de todo o corpo: $-69,6 \pm 21,5$ g; alteração na gordura visceral abdominal: $-26,2 \pm 3,7$ centímetros ² ; relação entre gordura abdominal visceral e gordura subcutânea: $-0,15 \pm 0,04$; todos $p < 0,05$).	o tratamento com ipragliflozina melhora significativamente a esteatose hepática e reduz o excesso de gordura em pacientes euglicêmicos com diabetes tipo 2 e DHGNA que tomam metformina e pioglitazona.
Kitazawa et al., 2021	Um ensaio clínico randomizado de 52 semanas de ipragliflozina ou sitagliptina no diabetes tipo 2 combinada com metformina: o estudo N-ISM	Estudo prospectivo, randomizado e aberto	Ipragliflozina	As melhorias no IMC, no peptídeo C e O efeito de redução da HbA1c às 24 no colesterol de lipoproteína de alta densidade foram maiores com a sitagliptina do que com a ipragliflozina, mas sem diferença na eficácia relacionada com a Eventos adversos ocorreram em 17 HbA1c e o peso corporal às 52 pacientes com ipragliflozina e em 10 semanas. No entanto, alguns fatores de pacientes com sitagliptina ($P=0,11$). risco de DCVA melhoraram com a ipragliflozina.	

Jiang et al., 2021	Efeito dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 nos níveis séricos de asprosin em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 recém-diagnosticado	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Dapagliflozina	Os níveis de peso corporal, IMC, HbA1c, FPG e triglicerídeos (TG) diminuíram, enquanto o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) aumentou após o tratamento com inibidores de SGLT2 dapagliflozina em comparação com placebo ($P < 0,05$ para todos). Os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e colesterol total (CT) permaneceram inalterados no grupo de inibidores de SGLT2 e no grupo de placebo. Nenhuma correlação estatística foi encontrada entre os níveis séricos de asprosin e peso corporal, IMC, HbA1c, FPG e níveis lipídicos durante o tratamento com o inibidor de SGLT2 dapagliflozina.	Esses achados indicaram que os inibidores do SGLT2 podem reduzir os níveis séricos de asprosin e melhorar os glicolipídios e o peso em pacientes com DM2 recém-diagnosticado, o que pode beneficiar o sistema cardiovascular.
Ruiten et al., 2021	Efeito da exenatida duas vezes ao dia e dapagliflozina, isoladamente e em combinação, sobre marcadores de função renal em pacientes obesos com diabetes tipo 2: uma análise secundária pré-especificada de um ensaio clínico randomizado controlado	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Dapagliflozina	A combinação exenatida-dapagliflozina levou a uma redução de 6,1 mmHg (IC 95% -12,6 a 0,4) na pressão arterial sistólica em comparação com o placebo ($P = 0,065$). Finalmente, a combinação também reduziu o peso corporal mais do que o tratamento único ou o placebo. As alterações correspondentes no peso corporal foram -0,4 kg (IC 95% -1,4 a 0,7) no grupo placebo, -1,7 kg (IC 95% -2,7 a -0,7; $P = 0,067$ vs. placebo) no grupo exenatido, -2,8 (IC 95% -3,9 a -1,8; $P = 0,001$ vs. placebo) no grupo dapagliflozina e -3,0 (IC 95% -4,1 a -1,9; $P < 0,001$ vs. placebo) no grupo combinado exenatida-dapagliflozina.	Esta análise secundária pré-especificada sugere que a terapia combinada com exenatida e dapagliflozina pode ter efeitos sinérgicos nos marcadores da função renal em comparação com a terapia isolada ou com placebo em pacientes obesos com diabetes tipo 2.

Ito <i>et al.</i> , 2021	Efeitos da dapagliflozina em comparação com sitagliptina e metformina em pacientes japoneses sem uso de medicamentos com diabetes tipo 2: um ensaio de 12 semanas, aberto, randomizado e com controle ativo	Este foi um ensaio randomizado, de 12 semanas, aberto, de centro único e controlado por ativos.	Dapagliflozina	O peso corporal foi significativamente reduzido apenas no grupo dapagliflozina (-2,1kg [-2,7%], $P=0,047$). Além disso, a dapagliflozina melhorou significativamente os níveis séricos de adiponectina ($P=0,003$). No entanto, não houve diferenças significativas nas alterações destes parâmetros glicêmicos e metabólicos entre os três grupos de estudo.	A dapagliflozina exerceu efeitos benéficos semelhantes aos da sitagliptina e da metformina nos parâmetros glicêmicos. Além disso, a dapagliflozina reduziu significativamente o peso corporal e os níveis de AUC da insulina e melhorou os níveis séricos de adiponectina.
Ji <i>et al.</i> , 2021	Segurança e eficácia da ertugliflozina em pacientes asiáticos com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com monoterapia com metformina: VERTIS Asia	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego.	Ertugliflozina	A ertugliflozina reduziu significativamente a GPJ, o peso corporal e a PAS. As reduções na PAD com ertugliflozina não foram significativas. Na semana 26, 16,2%, 38,2% e 40,8% dos pacientes apresentaram HbA1c <7,0% com placebo, ertugliflozina 5 e 15 mg, respectivamente. 59,3%, 56,5% e 53,3% dos pacientes apresentaram eventos adversos com placebo, ertugliflozina 5 e 15 mg, respectivamente. A incidência de hipoglicemia sintomática foi maior com ertugliflozina 15 mg versus placebo. Os resultados na subpopulação da China foram consistentes.	A ertugliflozina melhorou significativamente o controle glicêmico e reduziu o peso corporal e a PAS em pacientes asiáticos com DM2. A ertugliflozina foi geralmente bem tolerada.
Lee <i>et al.</i> , 2022	Comparação dos níveis séricos de cetonas e eficácia cardiometabólica da dapagliflozina versus sitagliptina entre pacientes chineses tratados com insulina com diabetes mellitus tipo 2	Este foi um estudo randomizado, aberto e controlado por comparador ativo	Dapagliflozina	Apesar da redução semelhante da glicose, a dapagliflozina levou a melhorias significativas no peso corporal ($P=0,006$), circunferência da cintura ($P=0,028$), HDL-C ($P=0,041$), CEC ($P=0,045$), parâmetro de atenuação controlada ($P=0,007$) e rigidez hepática ($P=0,022$).	Entre os pacientes com DM2 tratados com insulina e diabetes de longa duração, em comparação com a sitagliptina, a dapagliflozina aumentou modestamente os níveis de cetonas e foi associada a benefícios cardiometabólicos.

López-Cano <i>et al.</i> , 2022	Dapagliflozina mais exenatida em pacientes com diabetes tipo 2 aguardando cirurgia bariátrica no estudo DEXBASU	O estudo DEXBASU é um estudo piloto, fase II, randomizado, não cego.	Dapagliflozina	Os participantes do Grupo A apresentaram uma redução absoluta no peso corporal e no IMC de 8,1 kg (95%IC: - 11,0 para - 5,2) e 3 kg/m ² (IC 95%: - 4,5 a - 2,2), respectivamente (p < 0,001 para ambos em comparação com o Grupo B). Uma porcentagem maior de participantes do Grupo A atingiu um IMC < 35 kg/m ² (45,8 vs 12,0%) e perderam > 10% do peso corporal inicial (20,8 vs 0%) em relação ao Grupo B.	A combinação de exenatido mais dapagliflozina aparece como uma opção estratégica para reduzir a lista de espera para cirurgia bariátrica, especialmente naqueles pacientes com diabetes tipo 2.
Ruiten <i>et al.</i> , 2022	Efeitos da dapagliflozina e da terapia combinada com exenatida na ativação cerebral induzida por estímulo alimentar em pacientes com diabetes tipo 2	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Dapagliflozina	Após 16 semanas de tratamento em comparação com placebo, dapagliflozina e exenatida reduziram o peso corporal em $-2,5 \pm 0,5$ kg (P < 0,001) e $-1,4 \pm 0,5$ kg (P = 0,008), respectivamente. Após 16 semanas de tratamento, a perda de peso foi maior no grupo de combinação ($-2,8 \pm 0,5$ kg; P < 0,001) comparado com placebo. A gordura corporal e a circunferência da cintura foram reduzidas em todos os grupos após 16 semanas de tratamento em comparação com placebo, com o maiores reduções no grupo de combinação.	O aumento precoce da ativação do SNC com dapagliflozina pode contribuir para a discrepância entre a perda de peso observada e esperada. Na terapia combinada, o exenatido atenuou o aumento da ativação do SNC observado com a dapagliflozina. Estas descobertas fornecem informações adicionais sobre os mecanismos de redução de peso dos agonistas dos receptores SGLT2i e GLP-1.
Horibe <i>et al.</i> , 2022	Alterações metabólicas induzidas por dapagliflozina, um inibidor de SGLT2, em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 tratados por agentes antidiabéticos orais: um ensaio clínico randomizado	Ensaio clínico randomizado, de 24 semanas, aberto, de grupos paralelos.	Dapagliflozina	A mudança na massa corporal foi significativamente maior no grupo Dapa do que no grupo Con, com uma diferença na mudança média de - 1,72 kg (95% CI: - 2,85, - 0,59; P=0,004) entre os grupos. A massa gorda total foi reduzida pelo tratamento com dapagliflozina, mas a massa livre de gordura foi mantida.	O tratamento com dapagliflozina causa redução da MC principalmente pela redução da massa gorda.

Sargeant <i>et al.</i> , 2022	Os efeitos da empagliflozina, restrição calórica alimentar ou ambos nos peptídeos intestinais reguladores do apetite em indivíduos com diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade: o estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo SEESAW	Estudo de fase 4 de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Empagliflozina	A média de perda de peso em cada grupo em 24 semanas foi de 0,44, 1,91, 2,22 e 5,74 kg, respectivamente. A mudança da linha de base para 24 semanas no PYY total pós-prandial foi semelhante entre os grupos experimentais e placebo apenas (diferença média [95% CI]: -8,6 [-28,6 a 11,4], 13,4 [-6,1 a 33,0] e 1,0 [-18,0 a 19,9] pg/ml nos grupos placebo mais dieta, empagliflozina somente e empagliflozina mais dieta, respectivamente [todos $P \geq .18$]). Da mesma forma, não houve padrão consistente de diferença entre os grupos para GLP-1 total pós-prandial, grelina acilada e percepções subjetivas de apetite.	Em pessoas com DM2 e sobrepeso ou obesidade, as alterações nos peptídeos intestinais reguladores do apetite pós-prandial podem não sustentar a perda de peso menor do que a prevista observada com a terapia com empagliflozina.
Park <i>et al.</i> , 2023	Efeitos da dapagliflozina em comparação com a glimepirida na composição corporal em pacientes asiáticos com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com metformina: o estudo BEYOND	Estudo de Fase IV de 52 semanas, multicêntrico, randomizado, de grupo paralelo, aberto	Dapagliflozina	O grupo dapagliflozina apresentou as seguintes diferenças em relação ao grupo da glimepirida: -2,59 kg de massa de gordura corporal, -1,94% de gordura corporal, -17,55 cm ² Área de IVA, -18,39 cm ² Área SAT, -0,46% de hemoglobina glicada, -18,25 mg/dl glicemia em jejum, Peso 3,7 kg, circunferência da cintura 2,21 cm, 1,37 kg/m ² índice de massa corporal, - pressão arterial sistólica de 6,81 mmHg e +657,71 ng/ml de adiponectina; todos foram estatisticamente significativos.	A dapagliflozina reduziu a massa total de gordura corporal, as áreas abdominais VAT e SAT e apresentou melhor controle glicêmico que a glimepirida.

Ji <i>et al.</i> , 2023	Eficácia e segurança da empagliflozina em combinação com insulina em pacientes chineses com diabetes tipo 2 e controle glicêmico insuficiente: um estudo paralelo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicêntrico de fase III.	Empagliflozina	Houve também reduções significativamente maiores em relação ao valor basal na glicemia plasmática em jejum, glicemia pós-prandial de 2 horas e peso corporal com ambas as doses de empagliflozina do que com placebo.	Em pacientes chineses com DM2, a empagliflozina combinada com insulina ± ADOs melhorou o controle glicêmico e foi bem tolerada, sem aumento do risco de hipoglicemia.
-------------------------	--	---	----------------	---	---

ANEXOS

ANEXO A: Comprovante de submissão do artigo

From: Ciência & Saúde Coletiva onbehalf@manuscriptcentral.com
Subject: Ciência & Saúde Coletiva - Manuscript ID CSC-2024-0131
Date: 29 January 2024 at 16:43
To: fernando.giuffrida@me.com
Cc: farmaceuticolucianooliveira@gmail.com, lucianofarmaciaunef@gmail.com, robertom.silva@hotmail.com, fernando.giuffrida@me.com



29-Jan-2024

Dear Dr. GIUFFRIDA:

Your manuscript entitled "AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 SOBRE O PESO CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Ciência & Saúde Coletiva.

Your manuscript ID is CSC-2024-0131.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Ciência & Saúde Coletiva.

Sincerely,
Ciência & Saúde Coletiva Editorial Office

ANEXO B: Artigo submetido

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 SOBRE O PESO
CORPORAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Luciano Pereira de Oliveira^a, Roberto Menezes da Silva^a, Fernando M. A. Giuffrida^{a*}.

^aUniversidade do Estado da Bahia - UNEB, Departamento de Ciências da Vida.
Salvador - BA, Brazil.

*Corresponding author: Fernando M. A. Giuffrida

Fernando M. A. Giuffrida, MD, PhD

Universidade do Estado da Bahia - Departamento de Ciências da Vida

Rua Silveira Martins, 2555, Cabula. Salvador-BA. CEP: 41.150-000.

Phone/fax: +55 71 3117 2339

e-mail: fgiuffrida@uneb.br

Word count: 4.010 / Table: 1 / Figure: 1

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos dos inibidores de SGLT2 na perda de peso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Materiais e Métodos:** Revisão Sistemática da literatura registrado no PROSPERO com o número CRD42023468618, que avaliou as evidências disponíveis acerca do efeito dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2) sobre o peso corporal de pacientes com DM2. Como bases de dados foram consultadas: PubMed, Embase e Cochrane, nas quais foram buscados ensaios clínicos, publicados em língua inglesa, que incluíssem em seus registros pacientes com DM2 alocados para SGLT2. O recorte temporal deu-se de janeiro de 2018 a junho de 2023. Seguiu-se o protocolo PRISMA e a estratégia PICOS na definição da pesquisa. Para a avaliação qualitativa dos estudos utilizou-se a ferramenta de avaliação do risco de viés Rob 2. **Resultados e Discussão:** Comprovou-se que os inibidores do SGLT-2 reduziram o peso corporal. Além disso, o uso prolongado de medicamentos com efeitos no ganho de peso também foi associado à baixa durabilidade do tratamento. Isso é de fundamental importância para o tratamento da diabetes, a questão principal não é a obtenção do controle glicêmico, mas a manutenção a longo prazo da eficácia terapêutica. **Conclusões:** O desfecho perda de peso foi encontrado (com variação de índices) nos ensaios clínicos estudados até o momento. O benefício da perda de peso tem também ótimos resultados na redução da hemoglobina glicada, melhoras nos parâmetros metabólicos (pressão arterial, perfil lipídico e hiperuricemia) e nas doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Obesidade; Inibidores de SGLT2; Diabetes tipo 2; Perda de peso.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica que pode afetar a forma como o corpo transforma alimentos em energia. O DM2 acontece quando o corpo não consegue produzir mais a insulina de maneira suficiente ou não consegue responder adequadamente à ação da mesma. O diabetes mellitus tipo 2 é uma das formas de diabetes mellitus, mas temos outros tipos como o diabetes tipo 1 e o diabetes gestacional¹.

O DM2 é uma doença de distúrbio metabólico, grave, crônico, que causa múltiplas complicações, caracterizado por hiperglicemia persistente e que atingiu proporções epidêmicas em todo o mundo². No ano de 2021, a prevalência da diabetes no mundo foi estimada em 10,5%, com 536,6 milhões de pessoas apresentando a doença. O aumento projetado em sua prevalência é de 783,2 milhões até o ano de 2045. Os fatores de risco como obesidade, dieta hipercalórica e baixa atividade física, são os maiores contribuintes para um risco aumentado de complicações crônicas e de incapacidade precoce ou mortalidade na população com diabetes³.

O DM2 é considerado, em vários países, como um problema de saúde pública que é agravado por um contexto de envelhecimento populacional, maus hábitos alimentares, sedentarismo, sobrepeso e obesidade⁴.

O acúmulo de gordura, principalmente a gordura visceral, leva o corpo a uma redução da capacidade de utilização de insulina com consequente neoglicogênese hepática. Com isso, a obesidade tem aumentado o risco de desenvolver DM2 e seu controle é de extrema importância para uma melhor qualidade de vida⁵.

Para uma terapia inicial, as diretrizes internacionais recomendam mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta balanceada e saudável, controle no peso corporal,

prática de exercícios físicos regulares, não fumar e um bem-estar emocional, tudo isso para controle do diabetes. Para tratar o diabetes também são incluídas medidas terapêuticas e intervenções farmacológicas para controle glicêmico e ajudar as pessoas acima do peso e/ou obesas a perderem peso⁶.

Os agentes inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2 (iSGLT2) são uma nova classe de medicamentos para o tratamento do diabetes, possuindo potenciais benefícios, que vão além da redução da glicemia. Os iSGLT2 foram desenvolvidos a partir da descoberta da florizina, que é um produto natural extraído da casca da macieira em 1835. O desenvolvimento dos iSGLT2 e novos estudos sobre os mecanismos de transporte de glicose resultaram na identificação de suas propriedades específicas, por volta das décadas de 1980 – 1990⁷.

Com a inibição do SGLT2, ocorre um aumento da excreção urinária de glicose, consequentemente, acontece a diminuição dos níveis de glicose sanguínea. Os iSGLT2: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina, são medicamentos aprovados nos EUA e na Europa para o tratamento do DM2. Entre os anos de 2013 e 2015, tais medicamentos começaram a fazer parte da prática clínica, após diversos ensaios clínicos que demonstraram a sua eficácia e segurança na redução da glicose, na redução do peso e da pressão arterial⁸.

Estima-se que a perda de peso gerada pelos iSGLT2 seja devida ao aumento da excreção de glicose urinária e concomitantemente à perda de calorias. Do mesmo modo, há evidências clínicas em estudos comprovando uma perda de peso maior entre pacientes com IMC mais alto. Esse achado também está associado ao benefício adicional de perda de peso⁹.

Na literatura científica são cada vez mais frequentes os registros que afirmam que, por meio do uso dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2),

tem sido observada perda de peso em pacientes que deles se utilizam, o que, consequentemente, pode representar melhora no quadro clínico desses indivíduos.

Nesse caminho, investigar as possibilidades clínicas advindas do uso dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2) pode acarretar múltiplos benefícios para a saúde da população, em vários sentidos sociais. Desse modo, o objetivo deste artigo é avaliar os efeitos dos inibidores de SGLT2 na perda de peso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática da literatura registrado no PROSPERO com o número CRD42023468618, que avaliou as evidências disponíveis acerca do efeito dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2) sobre o peso corporal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Essa Revisão Sistemática foi planejada e está de acordo com o protocolo PRISMA “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA), em torno da seguinte pergunta de pesquisa: “Qual o efeito dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (iSGLT2) sobre o peso corporal de pacientes com diabetes mellitus tipo 2? Esta pergunta foi elaborada de acordo com a estratégia PICOS, acrônimo usado para a formulação de estratégias de pesquisa bem definidas¹⁰.

As bases de dados eletrônicas utilizadas foram a *National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information* (PubMed), Embase e Cochrane. Nestas, foram buscados ensaios clínicos, publicados em língua inglesa, que incluíssem em seus registros pacientes com DM2 alocados para SGLT2.

No que concerne às produções acadêmico-científicas, foram analisados artigos publicados a partir de janeiro de 2018 a junho de 2023, na oportunidade, foram utilizados os seguintes descritores: ("SGLT2" OR "iSGLT2" OR "Sodium-Glucose Transporter 2" OR "sodium glucose cotransporter 2 inhibitors" OR "canagliflozin" OR "dapagliflozin" OR "empagliflozin" OR "ipragliflozin" OR "tofogliflozin" OR "luseogliflozin" OR "sergliflozin" OR "remogliflozin" OR "ertugliflozin" OR "sotagliflozin") AND ("overweight" OR "obesity" OR "obese") AND ("diabetes" OR "type 2 diabetes" OR "T2D").

O período inicial da pesquisa representou um momento de adaptação entre os revisores, referente aos instrumentos de coleta de dados. O índice de concordância foi calculado por meio do valor do coeficiente Kappa. Um índice maior 0,81 foi considerado como quase perfeita concordância. Valores entre 0,60 e 0,79 uma concordância boa e entre 0,40 e 0,60 uma concordância moderada. Valores inferiores a 0,40 foram considerados como uma grande discordância entre os pesquisadores. Para cada etapa das análises, o processo era retomado. Após definição dos artigos, foram feitas três etapas de pesquisa, sendo elas: na primeira etapa foi feita a análise dos títulos, foi realizada para eliminar os títulos que não preencheriam as normas estabelecidas pelos critérios de inclusão do protocolo de pesquisa. Na segunda etapa realizou-se a avaliação dos resumos dos estudos inicialmente selecionados. Já na terceira etapa, consistiu na análise dos textos completos, sendo utilizado um formulário de extração de dados que serviu para verificação da elegibilidade do estudo com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Essa foi uma avaliação baseada no tipo de estudo, característica da população, intervenção e desfechos perda de peso, anteriormente estabelecidos no protocolo, eliminando-se os estudos não correspondentes aos mesmos. Os estudos, que após a leitura completa foram excluídos, tiveram o motivo de sua exclusão registrado, a fim de serem mencionados nos resultados da revisão.

A avaliação da qualidade de todos os estudos incluídos foi conduzida de forma independente por dois revisores (L.P.O e R.M.S.) utilizando a ferramenta de risco de viés Rob 2, dos ECR, elaborado de acordo com as determinações do manual Cochrane. Cada estudo foi julgado como baixo, alto ou incerto risco de viés baseado em cinco domínios: processo de randomização; desvios das intervenções pretendidas; dados de resultados ausentes; medição do resultado e seleção do

resultado relatado. O julgamento de cada item envolvia responder a uma pergunta, com respostas 'Sim' indicando baixo risco de viés, 'Não' indicando alto risco de viés e 'Não claro' indicando falta de informações ou incerteza sobre o potencial de viés.

RESULTADOS

Foram encontrados 25 ECRs com a estratégia de busca utilizada. A avaliação da probabilidade de viés está ilustrada na Figura 1. Dados detalhados da perda de peso apresentada em cada estudo pelos grupos iSGLT2 e controle estão descritos na Tabela 1.

Em todos os estudos selecionados, podemos notar perda de peso significativa no grupo iSGLT2, conforme demonstrado pelos intervalos de confiança da variação de peso, que em nenhum dos estudos intercepta o valor neutro (zero). Comparando-se os grupos iSGLT2 e controle, praticamente todos os estudos mostraram diferença significativa entre os dois braços do estudo. Em apenas 3 deles (Ito 2021, Lee 2022 e Sargeant 2022) houve sobreposição entre os ICs de ambos os braços, demonstrando que a diferença entre ambos não foi significativa.

DISCUSSÃO

A obesidade está diretamente associada a um estado de inflamação crônica que, de maneira direta, induz resistência à insulina, dessa maneira, esse processo pode ser considerado o primeiro passo para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, de maneira que, a perda de peso está associada diretamente a melhora das comorbidades do diabetes e pode ajudar em média 34% a 70% dos participantes a obter a remissão do DM2¹¹.

A obesidade é um problema de saúde que está associado ao desenvolvimento de resistência à insulina que, conseqüentemente, pode levar ao aumento da morbimortalidade. A obesidade também causa dificuldades no tratamento do DM2; em particular, suspeita-se que o acúmulo de gordura visceral esteja correlacionado com a deterioração do metabolismo, bem como o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares, entre outras¹².

Os iSGLT2 são a mais recente classe de agentes antidiabéticos a receber aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*), eles são uma classe de antidiabéticos que bloqueiam a reabsorção tubular renal de glicose, beneficiando, com isso, os efeitos metabólicos e hemodinâmicos, além da excreção urinária de glicose, que tem uma consequência direta na diminuição de hemoglobina glicada (HbA1c), peso e glicemia de jejum. Os iSGLT2, devido à diurese osmótica, podem também fornecer maior redução da pressão arterial, sem grandes alterações na frequência cardíaca dos pacientes².

Dados de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) sugerem que os iSGLT2 produzem uma perda de peso média de aproximadamente 2 kg em pacientes com DM2 e em uso dos iSGLT2, independentemente do tratamento com: monoterapia,

tratamento complementar a outros agentes orais ou placebo, como demonstrado no quadro 1. O grau de perda de peso varia ligeiramente dependendo do fármaco utilizado. Outrossim, a combinação dos iSGLT2 a outros medicamentos, que funcionam com deferentes mecanismos, podem ser uma estratégia bastante eficaz para a potencialização e o sinergismo no combate ao ganho de peso¹³. Outro ponto a ser destacado é a média do número de pacientes utilizados nos ensaios clínicos, que foi de 75 pacientes aproximadamente.

Os iSGLT2 são agora amplamente usados para tratar o diabetes, tendo um efeito benéfico na supressão de eventos cardiovasculares e auxiliando na redução da gordura corporal. Sone *et al.*¹⁴, em um ECR que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da empagliflozina como complemento à insulina em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 (DT2), destacam as melhorias significativas na glicemia de jejum e no peso corporal com o uso de empagliflozina 10 mg e 25 mg em comparação com placebo. Da mesma forma, Ji *et al.*¹⁵, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupo paralelo, multicêntrico de fase III, tiveram como resultado a diminuição expressiva em relação ao valor basal na HbA1c nos grupos de empagliflozina 10 e 25 mg, respectivamente, com ambas as doses de empagliflozina do que com placebo.

Yoshikawa *et al.*¹⁶, em um estudo prospectivo, randomizado, aberto, cego, de grupo paralelo, comparativo, com participantes que foram elegíveis e distribuídos aleatoriamente em números iguais de dois grupos: um grupo intermitente (10 mg/d de empagliflozina tomado de forma intermitente) e um grupo regular (10 mg/d de empagliflozina tomado regularmente), destacam que o peso corporal diminuiu (-2,72 e - 1,50 kg, respectivamente) e a qualidade de vida relacionada ao tratamento do diabetes aumentou significativamente em relação ao valor basal em ambos os grupos.

Utilizando também a empagliflozina, Sargeant *et al.*¹⁷, em um ECR, destacam que o uso do fármaco empagliflozina (25 mg uma vez ao dia), restrição energética dietética, ou ambos combinados, nos peptídeos reguladores do apetite circulantes em pessoas com diabetes tipo 2 (DM2) e sobrepeso ou obesidade, houve uma redução na média de perda de peso em cada grupo em 24 semanas de 0,44, 1,91, 2,22 e 5,74 kg, respectivamente.

Para além do tratamento da DM2, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2is), que são uma classe de terapia redutora da glicose no diabetes tipo 2, podem também promover a glicosúria, com uma diminuição da energia resultante do aumento da excreção urinária de glicose que, por sua vez, sustentam as propriedades de redução de peso. Em um Ensaio Clínico Randomizado de 52 semanas de Ipragliflozina ou sitagliptina no DM2 combinado com metformina, Kitazawa *et al.*¹⁸, destacam em um dos seus resultados que o peso corporal, o IMC e a circunferência da cintura foram alterados de maneira significativa e favoravelmente no grupo da ipragliflozina. Com isso, os autores concluem que nas 52 semanas, em comparação com o grupo da sitagliptina, o grupo da ipragliflozina apresentou melhoria no estado metabólico, como colesterol HDL, peptídeo C, IMC e circunferência da cintura.

Da mesma forma, Inoue *et al.*¹⁹ destacam o bom resultado na perda de peso com o uso da ipragliflozina, sendo que a alteração do peso corporal foi significativamente maior no grupo ipragliflozina do que no grupo controle (-2,78 vs -0,22 kg, $P < 0,0001$), também a massa gorda total foi reduzida uniformemente nos braços, membros inferiores e tronco no grupo ipragliflozina. Outro destaque é com relação à massa muscular total e ao conteúdo mineral ósseo que foram mantidos, mas

a massa muscular nos braços pode ter sido afetada pelo tratamento com ipragliflozina, segundo os autores.

Ainda com relação à utilização da ipragliflozina, Shestakova *et al.*²⁰ destacam em seu estudo de fase 3, duplo-cego e randomizado, realizado entre os meses de maio de 2016 e junho de 2017 em 14 locais na Rússia, que foram observadas reduções significativas na HbA1c e no peso corporal. Isso ocorreu desde o início da pesquisa até a semana 12; a ipragliflozina teve uma diferença média ajustada em relação ao placebo de: -0,3 % (-3 mmol/mol), $P = 0,048$ e -1,34 kg, $P < 0,001$, respectivamente). Já Tsurutan *et al.*²¹ tiveram como método um trabalho de estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, aberto e com controle ativo que foi realizado em seis locais no Japão entre agosto de 2014 e março de 2017; foi observado pelos autores que o peso corporal, os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e os níveis de ácido úrico diminuíram no grupo da ipragliflozina em comparação com o grupo da sitagliptina ($P < 0,0001$, $P = 0,0010$ e $P < 0,0001$, respectivamente).

Nos achados de Koshizaka *et al.*²², em que foi realizado um estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, cego, randomizado e controlado e que teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento com ipragliflozina versus metformina para redução de gordura visceral e controle glicêmico entre pacientes japoneses com diabetes tipo 2, o principal resultado dos autores foi a alteração na área de gordura visceral medida após 24 semanas de terapia. Já os resultados secundários foram os efeitos no metabolismo da glicose e no metabolismo lipídico. Eles também destacam a redução percentual média na área de gordura visceral que foi significativamente maior no grupo da ipragliflozina do que no grupo da metformina.

Ainda com relação ao uso da ipragliflozina, ela reduziu significativamente o IMC, a área de gordura subcutânea, a circunferência da cintura, a insulina em jejum e

resistência à avaliação do modelo homeostático (HOMA) e aumento dos níveis de colesterol HDL. Esses achados corroboram com os resultados obtidos por Han *et al.*²³, em um estudo randomizado, de 24 semanas, controlado, paralelo e aberto. Os autores destacam que a terapia complementar com ipragliflozina, dentre outros benefícios, pode reduzir a gordura visceral de todo o corpo, proporção entre gordura visceral e gordura subcutânea, alteração na gordura visceral abdominal, relação entre gordura abdominal visceral e gordura subcutânea. Desse modo, fica evidente que os autores constataram que o tratamento com ipragliflozina melhora significativamente a esteatose hepática e reduz o excesso de gordura em pacientes euglicêmicos com diabetes tipo 2.

CONCLUSÕES

Diante do que foi pesquisado nesta Revisão Sistemática, resta evidente que os iSGLT2 são medicamentos para o tratamento do diabetes mellitus 2, e que apresentam vários outros benefícios para a saúde dos usuários. Assim, com o benefício da perda de peso é possível atingir outros desfechos benéficos para a saúde, a saber: redução na hemoglobina glicada (HbA1c), melhora nos parâmetros metabólicos (pressão arterial, perfil lipídico e hiperuricemia) e doença cardiovascular, dentre outros. Outrossim, o desfecho perda de peso foi encontrado (com variação de índices) nos Ensaios Clínicos Randomizados e, de maneira assertiva, respondeu à pergunta de pesquisa inicial deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1 Korsah KA, Agyeman-Yeboah J. **Narratives of type 2 diabetes mellitus patients regarding the influence of social issues on diabetes self-management: Implications for patient care.** *Nursing Open*, 10, 5741–5748.
<https://doi.org/10.1002/nop2.1825>, 2023.
- 2 Garnica-Cuéllar JC, Fernando J. L, José A M et al. **Documento de consenso sobre el uso de los iSGLT2 en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.** *Gaceta Médica de México*. 2022;158(M1). 2022.
- 3 López, L V, Torres AVM 2, Bravo PGM 3, de la Peña JE 4 *et al.* **Inadequate diabetes knowledge is associated with poor glycemia control in patients with type 2 diabetes.** Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102604>. 2023.
- 4 Gonzalez, DE, ForestO, GRD; Ribeiro, AB. **SGLT-2 inhibitors in diabetes: a focus on renoprotection.** *Rev Assoc Med Bras* 2020; 66(Suppl 1):S17-S24.
Disponível em: Acesso em: 10 mar. 2022.
- 5 Ribola FA, Cançado FB, Schoueri JHM, de toni VF, Medeiros VHR, Feder D. **Effects of SGLT2 inhibitors on weight loss in patients with type 2 diabetes mellitus.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2017; 21: 199-211. Disponível em: Acesso em: 10 mar. 2022.
- 6 POZO AH, Ortega DO, Ruiz AJG3, Serrano JE 4, Cobalea ME5, Soler NG. **Approach to patients with diabetes and obesity in primary care.** The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC

BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102807>. 2023.

7 SAISHO Y. SGLT2 Inhibitors: The Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?

Diseases 2020, 8, 14; doi:10.3390/diseases8020014. Disponível em: Acesso em: 10 mar. 2022.

8 VERGARA A, JACOBS-CACHÁ C, SOLER MJ. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: beyond glycaemic control. Clinical Kidney Journal, 2019, vol. 12, no. 3, 322–325. <http://doi:10.1093/ckj/sfz019>. 2019.

9 LEE PC, GANGULY S, GOH SY. Weight loss associated with sodiumglucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. obesity reviews. Disponível em: Acesso em: 10 mar. 2022.

10 PAGEA MJ, McKENZIEA J E, BOSSUYT PM et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003>. 0895-4356/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved. Disponível em: Acesso em: 16 jun. 2022

11 Ma H; Huang YL, Lin YH, Dai LZ, Lin C, Liu S. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2023;13:e061807. <http://doi:10.1136/bmjopen-2022-061807>. 2023.

12 Yoshida A, Matsubayashi Y, Nojima T et al. Attenuation of Weight Loss Through Improved Antilipolytic Effect in Adipose Tissue Via the SGLT2 Inhibitor Tofogliflozin. Clin Endocrinol Metab, September 2019, 104(9):3647–3660. Disponível em: Acesso em 02 jul. 2022.

13 Pratama KG; Tandarto K; Hengky A. Weight loss effect of sodium-glucose cotransporter-2 (sglt2) inhibitors in patients with obesity without diabetes: a

systematic review. Acta Endocrinologica (Buc), vol. XVIII, no. 2, p. 216-224, 2022.
2022.

14 Sone H, Kaneko T, Shiki K, achibana Y, Pfarr E, Lee J, Tajima N. **Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Diabetes Obes Metab. 2020;22:417–426. 2020.

15 Ji L, Lu Y, Li Q et al. **Efficacy and safety of empagliflozin in combination with insulin in Chinese patients with type 2 diabetes and insuficiente glycaemic control: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study.** Diabetes Obes Metab. 2023;25:1839–1848. 2023.

16 Yoshikawa F, Kumashiro N, Shigiyama F et al. **Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A 24-week randomized controlled trial.** Diabetes Obes Metab. 2019;21:303–311. 2019.

17 Sargeant JA, King JA, Yates T et al. **The effects of empagliflozin, dietary energy restriction, or both on appetite-regulatory gut peptides in individuals with type 2 diabetes and overweight or obesity: The SEESAW randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Diabetes Obes Metab. 2022;24:1509–1521. 2022.

18 Kitazawa M, Katagiri T, Suzuki H et al. **A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: The N-ISM study.** Diabetes Obes Metab. 2021;23:811–821. 2021.

19 INOUE H, MORINO K, Satoshi U et al. **Ipragliflozin, a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized**

clinical trial. J Diabetes Investig Vol. 10 N°. 4 July 2019. Disponível em: Acesso em: 07 set. 2022.

20 Shestakova MA, Wilding JPH, Wilpshaar W, Tretter R, Orlova VL, Verbovoy AF. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. Diabetes Research and clinical practice 146 (2018) 240-250.

21 Tsurutani Y, Nakai K, Inoue K et al. Comparative study of the effects of ipragliflozin and sitagliptin on multiple metabolic variables in Japanese patients with type 2 diabetes: A multicentre, randomized, prospective, open-label, active-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2018;20:2675–2679. 2018.

22 Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). Diabetes Obes Metab. 2019;21:1990–1995. 2019.

23 Han E, Lee Y, Lee B; Kang ES; Cha B. Ipragliflozin Additively Ameliorates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Controlled with Metformin and Pioglitazone: A 24-Week Randomized Controlled Trial. J. Clin. Med. 2020, 9, 259. 2020.

Tabela 1 – Comparação da média de perda de peso entre os grupos de intervenção e controle em cada um dos estudos randomizados controlados encontrados.

Primeiro autor, ano de publicação	iSGLT2			CONTROLE		
	Perda de peso			Perda de peso		
	(kg) - média (IC 95%)			(kg) - média (IC 95%)		
	n		Fármaco	n		Fármaco
Pratley et al., 2018	248	-3.7 (-3.81 – -3.59)	Ertugliflozina	247	-0.7 (-0.81 – -0.59)	Sitagliptina
					-1.06 (-1.15 – -	
Shestakova et al., 2018	69	-1.65 (-1.76 – -1.54)	Ipragliflozina	55	0.97)	Placebo
Tsurutani et al., 2018	49	-2.2 (-2.68 – -1.72)	Ipragliflozina	52	-0.17 (-0.24 – -0.1)	Sitagliptina
Müller-Wieland et al., 2018	311	-2.4 (-2.57 – -2.23)	Dapagliflozina	309	-0.2 (-0.23 – -0.17)	Glimepirida
Inoue et al., 2019	24	-2.07 (-2.18 – -1.96)	Ipragliflozina	24	-0.01 (-0.12 – 0.1)	Insulina
					-0.74 (-1.01 – -	
Koshizaka et al., 2019	48	-2.88 (-3.82 – -1.94)	Ipragliflozina	50	0.47)	Metformina
Cusi et al., 2019	26	-7 (-8.58 – -5.42)	Canagliflozina	30	-3.5 (-3.79 – -3.21)	Placebo
Yoshikawa et al., 2019	16	-2.72 (-2.97 – -2.47)	Empagliflozina	22	-1.5 (-1.69 – -1.31)	Empagliflozina
					-0.18 (-0.22 – -	
Gallo et al., 2019	205	-3.63 (-3.67 – -3.59)	Ertugliflozina	209	0.14)	Placebo
Kitazawa et al., 2020	32	-2 (-2.1 – -1.9)	Tofogliflozina	29	-1.6 (-2.18 – -1.02)	Glimepirida
Frias et al., 2020	227	-3.1 (-3.14 – -3.06)	Dapagliflozina	216	1 (0.96 – 1.04)	Glimepirida
Sone et al., 2020	90	-1.74 (-2 – -1.48)	Empagliflozina	90	0.12 (0.08 – 0.16)	Placebo
Han et al., 2020	30	-1 (-1.11 – -0.89)	Ipragliflozina	15	0.7 (0.04 – 1.36)	Pioglitazona
Kitazawa et al., 2021	44	-2.9 (-3.49 – -2.31)	Ipragliflozina	48	-0.5 (-1.09 – 0.09)	Sitagliptina
Jiang et al., 2021	19	-5.83 (-6.77 – -4.89)	Dapagliflozina	10	-1.06 (-1.32 – -0.8)	Placebo
Ruiten et al., 2021	16	-4.1 (-5.03 – -3.17)	Dapagliflozina	17	1.4 (1.07 – 1.73)	Placebo
Ito et al., 2021	11	-2.1 (-3.81 – -0.39)	Dapagliflozina	10	-1.2 (-2.44 – 0.04)	Sitagliptina
Ji et al., 2021	169	-3.2 (-3.58 – -2.82)	Ertugliflozina	166	-1.2 (-1.43 – -0.97)	Placebo

					-0.65 (-1.53 –	
Lee et al., 2022	30	-0.94 (-1.62 – -0.26)	Dapagliflozina	30	0.23)	Sitagliptina
López-Cano et al., 2022	24	-6.6 (-7 – -6.2)	Dapagliflozina	25	1.5 (1.19 – 1.81)	Exenatide
Ruiten et al., 2022	16	-2.5 (-2.75 – -2.26)	Dapagliflozina	16	-1.4 (-1.65 – -1.16)	Placebo
					-0.68 (-1.38 –	
Horibe et al., 2022	26	-2.4 (-3.22 – -1.58)	Dapagliflozina	24	0.02)	Placebo
					-1.52 (-1.88 – -	
Sargeant et al., 2022	17	-2.23 (-3.25 – -1.21)	Empagliflozina	17	1.16)	Placebo
Park et al., 2023	56	-2.38 (-2.48 – -2.28)	Dapagliflozina	56	1.26 (1.17 – 1.35)	Glimepirida
Ji et al., 2023	73	-1.32 (-1.77 – -0.87)	Empagliflozina	73	0.01 (0 – 0.02)	Placebo

iSGLT2: inibidores de SGLT2; IC: intervalo de confiança.

Figura 1. Julgamento do risco de viés: porcentagens cruzadas de todos os estudos incluídos.

