Benefícios dos Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose no Tratamento da Obesidade

Benefits of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Obesity

***Cicera Luciana Pereira de Lucena*[1]**
***Claudenor Pinho de Sá Filho*[2]**
***Francis Kleber Pereira Lacerda de Souza*[3]**
***Vaniely Oliveira Ferreira*[4]**
***Rute Vieira de Sousa*[5]**
***Francisco Ramon Rodrigues de Sousa*[6]**
***Whallef Pinheiro Mascarenhas*[7]**
***Marinaldo Formiga Alves Júnior*[8]**
***Thiago Antunes Adriano de Andrade*[9]**
***Tamires Ayala Alves Ferreira*[10]**

RESUMO: A obesidade não é apenas uma questão estética, mas também está intrinsecamente ligada a uma série de comorbidades e complicações médicas graves. Essas complicações não apenas afetam a qualidade de vida dos indivíduos, mas também impõem uma carga significativa nos sistemas de saúde e na economia. Os Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose (iSGLT2) inicialmente foram aprovados para o tratamento de DM2, mas pesquisas recentes têm sugerido seu potencial no tratamento da obesidade independentemente do diabetes. Este estudo objetiva analisar os benefícios dos iSGLT2 como uma terapia farmacológica inovadora para a obesidade e suas condições associadas. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura feita em torno da seguinte questão norteadora: "Quais os benefícios do uso de inibidores do transportador 2 de sódio-glicose no tratamento da obesidade e suas condições associadas?". A pesquisa na literatura foi realizada nas bases de dados da BVS, PubMed e SciELO, utilizando os seguintes descritores: "Obesidade" e "Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose", sendo abordados os artigos publicados nos últimos 5 anos em português, inglês ou espanhol. Ao final da pesquisa, 14 artigos foram escolhidos para comporem este trabalho. Os iSGLT2 não apenas desempenham um papel vital no controle glicêmico em pacientes com DM2, mas também promovem a perda de peso significativa, redução da gordura corporal e melhorias em vários parâmetros metabólicos. Além disso, os estudos revisados sugerem que os iSGLT2 podem desempenhar um papel importante no tratamento de condições associadas à obesidade, contribuindo para a saúde global do paciente. Mais estudos são necessários a fim de avaliar o uso de iSGLT2 em pacientes com obesidade e sem DM2, além de estudos para investigar a segurança e os efeitos desse tipo de tratamento a longo prazo.
Palavras-chave: Obesidade; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Tratamento Farmacológico.

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: lucianalucena2110@gmail.com
[2] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: claudenorfilho@gmail.com
[3] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: franciskleber09@hotmail.com
[4] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: vanielyvip@hotmail.com
[5] Graduada em Nutrição pela Universidade de Fortaleza. E-mail: rutevieira.nutricionista@gmail.com
[6] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: ramon_desousa@hotmail.com
[7] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: whallef.pinheiro@gmail.com
[8] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: 20212056013@fsmead.com.br
[9] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: thiagoantunesvet@gmail.com
[10] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria. E-mail: tamiresayala@hotmail.com
ABSTRACT: Obesity is not only an aesthetic issue but is also intrinsically linked to a range of serious medical comorbidities and complications. These complications not only affect individuals' quality of life but also impose a significant burden on healthcare systems and the economy. Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors (iSGLT2) were initially approved for the treatment of type 2 diabetes, but recent research has suggested their potential in treating obesity independently of diabetes. This study aims to analyze the benefits of iSGLT2 as an innovative

pharmacological therapy for obesity and its associated conditions. It is an integrative literature review centered around the following guiding question: "What are the benefits of using sodium-glucose transporter 2 inhibitors in the treatment of obesity and its associated conditions?" Literature research was conducted in the BVS, PubMed, and SciELO databases using the following keywords: "Obesity" and "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors," with articles published in the last 5 years in Portuguese, English, or Spanish being included. At the end of the search, 14 articles were selected to comprise this work. iSGLT2 not only play a vital role in glycemic control in patients with type 2 diabetes but also promote significant weight loss, reduction in body fat, and improvements in various metabolic parameters. Furthermore, the reviewed studies suggest that iSGLT2 may play an important role in treating conditions associated with obesity, contributing to the overall health of the patient. Further studies are needed to evaluate the use of iSGLT2 in patients with obesity without type 2 diabetes, as well as studies to investigate the safety and long-term effects of this type of treatment.
Keywords: Obesity; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

O aumento constante na prevalência da obesidade, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, tem chamado a atenção de pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas públicas. Estatísticas alarmantes indicam que mais de 2 bilhões de adultos em todo o mundo estão com excesso de peso ou obesos (WHO, 2021). Esse aumento alarmante não se limita a adultos, pois a obesidade também afeta um número crescente de crianças e adolescentes, elevando a preocupação sobre as futuras implicações para a saúde global (ABARCA-GÓMEZ et al., 2017).

A obesidade não é apenas uma questão estética, mas também está intrinsecamente ligada a uma série de comorbidades e complicações médicas graves. Entre essas condições estão o diabetes tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), apneia do sono, osteoartrite, certos tipos de câncer e distúrbios psicossociais. Essas complicações não apenas afetam a qualidade de vida dos indivíduos, mas também impõem uma carga significativa nos sistemas de saúde e na economia (HRUBY; HU, 2015).

Os impactos econômicos da obesidade são imensos, abrangendo tanto os custos diretos, relacionados ao tratamento médico, quanto os custos indiretos, como a perda de produtividade no trabalho e os custos associados à incapacidade (AFSHIN, 2017). Além disso, a obesidade tem ramificações sociais, incluindo estigma e discriminação, que afetam a saúde mental e o bem-estar dos indivíduos afetados (PUHL; HEUER, 2009). Esses impactos abrangentes tornam a obesidade uma preocupação de saúde pública multifacetada.

As estratégias convencionais para o tratamento da obesidade envolvem intervenções no estilo de vida, incluindo mudanças na dieta, aumento da atividade física e terapia comportamental. Embora essas intervenções possam ser eficazes para algumas pessoas, muitos

indivíduos enfrentam desafios significativos para a perda de peso sustentável e a manutenção a longo prazo, o que ressalta a necessidade de opções de tratamento adicionais (RYAN; YOCKEY, 2017).

Os Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose (iSGLT2) inicialmente foram aprovados para o tratamento de DM2, mas pesquisas recentes têm sugerido seu potencial no tratamento da obesidade independentemente do diabetes. Esses medicamentos, como a Dapagliflozina e a Empagliflozina, atuam inibindo a reabsorção renal de glicose e promovendo a excreção de glicose na urina, resultando em perda de peso significativa e benefícios metabólicos (PEREIRA; ERIKSSON, 2019; ZHENG et al., 2021).

Diante dos desafios crescentes representados pela obesidade e suas comorbidades, bem como do potencial promissor dos iSGLT2 no tratamento dessa condição, este estudo objetiva analisar os benefícios desses medicamentos como uma terapia farmacológica inovadora para a obesidade e suas condições associadas.

METODOLOGIA

O presente artigo se trata de uma revisão integrativa de literatura, um método de pesquisa que visa sintetizar, analisar e integrar resultados de estudos anteriores sobre um tópico específico, proporcionando uma compreensão abrangente e aprofundada do assunto em questão. Esse tipo de revisão se distingue por incorporar diversas abordagens metodológicas e fontes de evidências, incluindo estudos quantitativos e qualitativos, a fim de abordar uma ampla gama de perspectivas sobre o tema de interesse. A revisão integrativa é valiosa para a pesquisa, pois permite uma análise completa do conhecimento existente, identifica lacunas na literatura e pode orientar o desenvolvimento de novas investigações e práticas baseadas em evidências (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

O trabalho girou em torno da seguinte questão norteadora: “Quais os benefícios do uso de inibidores do transportador 2 de sódio-glicose no tratamento da obesidade e suas condições associadas?”. A pesquisa na literatura foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os seguintes descritores indexados junto ao sistema de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Obesidade” e “Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose”, sendo abordados os artigos publicados nos últimos 5 anos.

Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2023 em português, inglês ou espanhol, disponíveis gratuitamente na íntegra e que estivessem de acordo com a questão norteadora. Foram excluídos artigos duplicados, incompletos, cartas ao editor, protocolos de estudos, teses, dissertações, monografias, artigos de revisão, estudos feitos com animais e trabalhos que fugissem da temática principal da pesquisa.

Na pesquisa inicial, foram encontrados 137 artigos na BVS, 270 na PubMed e nenhum artigo na SciELO, totalizando 407 trabalhos. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 57 artigos para leitura na íntegra. Após a leitura, 14 artigos foram escolhidos para comporem este trabalho.

RESULTADOS

Os 14 estudos escolhidos foram realizados em diferentes contextos e com diferentes metodologias e públicos, sendo todos publicados em inglês. O Quadro 1 expõe os trabalhos escolhidos e sintetiza as principais informações contidas neles.

Quadro 1: Artigos utilizados

#	Autores	Título	Objetivo	Metodologia
1	Adamson et al. (2021)	Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index	Examinar o efeito do Dapagliflozina, um iSGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF), com base no índice de massa corporal (IMC) inicial.	Análise secundária do ensaio clínico DAPA-HF. Os pacientes incluídos tinham idade igual ou superior a 18 anos e estavam em terapia padrão para insuficiência cardíaca. Amostra de 4742 participantes.
2	Cho et al. (2021)	Favorable effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone	Comparar a eficácia do Dapagliflozin com a pioglitazona em pacientes com DM2 e DHGNA em relação ao controle glicêmico e à redução de peso.	Análise secundária de um ensaio multicêntrico, aberto, prospectivo, randomizado, com grupos paralelos realizado no Japão. Os participantes tinham DM2, idade entre 20 e 80 anos, hemoglobina glicada entre 6,5% e 8,5%, IMC ≥ 23 kg/m2 e taxa estimada de filtração glomerular ≥ 45

				mL/min/1,73 m2. Amostra de 53 participantes.
3	Dai e Peng (2022)	Efficacy of Dapagliflozin Combined with Lifestyle Intervention in Obesity Control	Avaliar o efeito do Dapagliflozin no tratamento da obesidade em adultos de meia-idade e idosos.	Ensaio clínico randomizado. Foram incluídos pacientes com idades entre 35 e 70 anos, diagnosticados com obesidade com base nos critérios de IMC e circunferência da cintura. Amostra de 80 pacientes.
4	Furukawa et al. (2018)	The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus	Avaliar a melhoria do distúrbio do sono relacionado à respiração em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2 após a administração de Dapagliflozina (5 mg) uma vez ao dia por 24 semanas.	Estudo prospectivo, aberto, de braço único, multicêntrico, com duração de 24 semanas. Foram incluídos pacientes com idade entre 20 e 80 anos que tinham DM2, um IMC de 23 ou mais, e uma taxa de filtração glomerular estimada de 45 mL/min/1.73 m2 ou mais. Amostra de 30 participantes.
5	Kullmann et al. (2022)	Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial	Testar os efeitos do iSGLT2 Empagliflozina na ação da insulina cerebral em pacientes com sobrepeso e obesidade com pré-diabetes.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, fase 2, conduzido entre julho de 2017 e outubro de 2019 no Hospital Universitário de Tübingen, Alemanha. A idade média dos participantes foi de 62,5 anos no grupo placebo e 57,2 anos no grupo Empagliflozina Amostra de 42 participantes.
6	López-Cano et al. (2022)	Dapagliflozin plus exenatide on patients with type 2 diabetes awaiting bariatric surgery in the DEXBASU study	Avaliar a porcentagem de pacientes com obesidade e DM2 que não atendiam mais aos critérios para cirurgia bariátrica após uma terapia combinada com agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1ra) e iSGLT2 adicionados	Ensaio piloto não cego e randomizado em pacientes com diabetes tipo 2 que aguardavam cirurgia bariátrica. O estudo incluiu pacientes portadores de DM2 aguardando cirurgia bariátrica. Amostra de 56 participantes.

			a uma dieta hipocalórica.	
7	Mccrimmon et al. (2020)	Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial	Comparar os efeitos na composição corporal (incluindo gordura total, magra e visceral) de semaglutide, um agonista do receptor de GLP-1, e Canagliflozina, um iSGLT2, em pacientes com DM2 em tratamento com metformina.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com duração de 52 semanas realizado em 111 centros de 11 países com adultos portadores de DM2 que estavam em tratamento estável com metformina. Amostra de 788 participantes.
8	Van Ruiten et al. (2021)	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	Avaliar os efeitos da combinação dos iSGLT2 e agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) em marcadores de função renal em pacientes obesos com DM2.	Análise secundária do estudo DECREASE (Dapagliflozina Plus Exenatida no Regulamento Central do Apetite em Diabetes Tipo 2), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 16 semanas. Foram recrutados indivíduos com DM2, com idades entre 18 e 75 anos e IMC entre 27 e 40 kg/m2. Amostra de 68 participantes.
9	Van Ruiten et al. (2022)	Combination therapy with exenatide decreases the dapagliflozin-induced changes in brain responses to anticipation and consumption of palatable food in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial	Investigar como os iSGLT2 e os agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) afetam as respostas cerebrais à antecipação e ao consumo real de alimentos palatáveis em pacientes obesos com DM2 e como a combinação desses medicamentos influencia essas respostas.	Análise secundária do estudo DECREASE (Dapagliflozina Plus Exenatida sobre o Controle Central do Apetite em Diabetes Tipo 2). Foi um estudo controlado por placebo, randomizado, duplo-cego, com duração de 16 semanas. Foram incluídos homens e mulheres com idades entre 18 e 75 anos, com IMC > 27 kg/m2 e diagnóstico de DM2. Amostra de 68 participantes.
10	Sasaki, Sugawara e	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced	Avaliar as mudanças nos componentes corporais, em	Estudo coorte. Foram escolhidos pacientes japoneses com diabetes tipo

	Fukuda (2019)	changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study	correlação com as mudanças no metabolismo, em pacientes japoneses com diabetes tipo 2 tratados com Luseogliflozina, um iSGLT2, ao longo de até 52 semanas.	2 que tinham níveis de hemoglobina glicada entre 7,0% e 10,5%, IMC entre 20,0 e 35,0 kg/m2 e idade entre 20 e 65 anos. Amostra de 43 participantes.
11	Takeshita et al. (2022)	Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial	Investigar a eficácia do iSGLT2, Tofogliflozin, e da sulfonilureia glimepiride em participantes com esteatose hepática gordurosa não alcoólica e DM2 por 48 semanas, examinando a histologia hepática, bem como enzimas hepáticas, marcadores metabólicos e perfis de expressão gênica hepática.	Ensaio clínico randomizado, aberto e controlado ativo com duração de 48 semanas, com participantes com 20 ou mais anos de idade, realizado em um único centro no Japão. Amostra de 40 participantes.
12	Yokote et al. (2020)	Dose-dependent reduction in body weight with LIK066 (licogliflozin) treatment in Japanese patients with obesity	Avaliar a eficácia, tolerabilidade e segurança do Licogliflozin, um iSGLT2, em adultos japoneses com obesidade.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de dose-finding. O estudo incluiu adultos de 20 a 75 anos com obesidade, com base em critérios específicos de IMC e comorbidades relacionadas à obesidade. Amostra de 168 participantes.
13	Yoneda et al. (2022)	Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND	Investigar a eficácia da terapia de combinação com Tofogliflozina e pioglitazona em comparação com a monoterapia no	Estudo prospectivo, com randomização, realizado em um único centro. Foram incluídos pacientes diagnosticados com esteatose hepática não

		randomized controlled trial	tratamento da DHGNA em pacientes com DM2.	alcoólica e DM2. Amostra de 40 participantes.
14	Zhaohu et al. (2022)	Efficacy and Safety of Dapagliflozin versus Liraglutide in Patients with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China	Comparar a eficácia e a segurança de Dapagliflozina e liraglutida em pacientes com DM2 com sobrepeso ou obesidade durante a pandemia de COVID-19, que estavam utilizando metformina.	Ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo e de um único centro na China, com duração de 24 semanas. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 18 anos, IMC ≥ 24 kg/m², dose estável de metformina (≥1500 mg/d) sozinha ou em combinação com insulina por ≥8 semanas, e nível de hemoglobina glicada ≥ 7,0%. Amostra final de 309 participantes.

Fonte: Autor (2023)

DISCUSSÃO

Vários estudos destacaram a eficácia dos iSGLT2 na redução dos níveis de glicemia e na melhora do controle glicêmico em pacientes com DM2, ao mesmo tempo em que promovem a perda de peso e redução da gordura corporal. A pesquisa conduzida por Sasaki, Sugawara e Fukuda (2019) envolveu 43 pacientes com DM2, submetidos a tratamento ambulatorial ao longo de um período de cerca de oito meses, a partir de outubro de 2014 até junho de 2015. As análises de eficácia e segurança revelaram mudanças notáveis no metabolismo da glicose e na composição corporal desses pacientes, com diminuição significativa nos níveis de glicose plasmática em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c), indicando a eficácia dos SGLT2 na redução da hiperglicemia crônica. Além disso, houve uma redução significativa na gordura corporal total nas primeiras semanas, com estabilidade subsequente, enquanto a massa muscular esquelética permaneceu relativamente inalterada, evidenciando a capacidade dos SGLT2 de promover a perda de gordura corporal sem comprometer a massa magra.

Ainda no mesmo artigo, Sasaki, Sugawara e Fukuda (2019) constataram que as correlações entre as mudanças na gordura corporal e os parâmetros metabólicos demonstraram que a diminuição na gordura total estava positivamente relacionada com a mudança na área de gordura subcutânea, destacando a influência dos SGLT2 na redistribuição de gordura corporal.

No entanto, as mudanças nos níveis de HbA1c não se correlacionaram significativamente com alterações no peso corporal ou no IMC, enfatizando que os efeitos dos SGLT2 na composição corporal podem ocorrer independentemente do controle glicêmico. Além disso, os resultados sugeriram que pacientes com maior gordura corporal inicial podem se beneficiar mais desse tratamento.

Em concordância com esses dados, o estudo conduzido por Adamson et al. (2021) avaliou o efeito do tratamento com Dapagliflozina, um iSGLT2, na mudança de peso e controle glicêmico em pacientes com IMC variado, concluindo que o tratamento resultou em perda de peso modesta em todos os grupos, sem interação significativa entre IMC e a eficácia do tratamento, indicando que a Dapagliflozina pode ser uma opção promissora para o tratamento de pacientes com diferentes faixas de IMC, contribuindo para a discussão sobre a eficácia dos iSGLT2 na abordagem da obesidade e suas implicações clínicas.

Também nessa linha, os resultados do estudo realizado por Zhaohu et al. (2022) destacam o potencial dos iSGLT2 e da Liraglutida, uma medicação análoga ao GLP-1 como parte do arsenal terapêutico no tratamento farmacológico da obesidade em pacientes com DM2, ressaltando a importância de considerar seu impacto não apenas no controle glicêmico, mas também em fatores cardiovasculares e metabólicos associados à obesidade. Os resultados revelam que ambos os medicamentos demonstraram eficácia no controle do diabetes, com reduções significantes nos níveis de HbA1c, glicemia em jejum e glicemia pós-prandial de 2 horas após 24 semanas de tratamento. Embora não tenha havido diferenças significativas no peso corporal entre os grupos estudados, observou-se que os pacientes do grupo que fez uso de Dapagliflozina tiveram um impacto mais pronunciado na pressão arterial sistólica e nos níveis de colesterol LDL em comparação com a Liraglutida.

Também Mccrimmon et al. (2020) avaliaram no seu estudo a eficácia da Semaglutida, um análogo do GLP-1 e da Canagliflozina, um iSGLT2 no tratamento da composição corporal em pacientes com DM2 não controlado. Embora não tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas na mudança da composição corporal entre os grupos de tratamento, ambos os medicamentos demonstraram melhorias numéricas na composição corporal. A perda de peso foi ligeiramente maior com Semaglutida em comparação com Canagliflozina, sugerindo seu potencial valor no gerenciamento de peso em pacientes com DM2 não controlado. É importante destacar que a falta de um grupo de controle placebo limita a atribuição precisa dessas mudanças aos tratamentos. No entanto, esses resultados enfatizam a importância de novos agentes farmacológicos no tratamento da obesidade em pacientes com

DM2, especialmente em um cenário clínico em que o controle do peso desempenha um papel crucial no manejo dessa condição.

Ainda, os resultados do estudo conduzido por Yokote et al. (2020) são promissores na avaliação da eficácia da Licogliflozina, um iSGLT2, no tratamento da obesidade em pacientes japoneses. A redução dose-dependente no peso corporal observada em todos os grupos de tratamento com o fármaco, em comparação com o grupo placebo, indica um potencial significativo para essa substância no gerenciamento da obesidade. Além disso, a melhora associada na circunferência da cintura, nos níveis de HbA1c, na glicemia em jejum, na pressão arterial e nos níveis séricos ácido úrico sugerem benefícios adicionais para a saúde metabólica desses pacientes. A taxa alta de pacientes que alcançaram uma redução de peso de pelo menos 3% durante o tempo da pesquisa destaca a relevância clínica dessa intervenção.

Outros artigos enfatizaram o uso dos iSGLT2 no tratamento de condições associadas à obesidade, com destaque para a DHGNA, demonstrando eficácia nesse tipo de tratamento. Takeshita et al. (2022) sugerem que os iSGLT2, como o Tofogliflozin, podem ser promissores no tratamento de pacientes com DHGNA e DM2, particularmente para a melhoria da fibrose hepática, com implicações significativas para a abordagem clínica da obesidade e suas comorbidades associadas. No ensaio clínico, tanto o Tofogliflozin quanto a Glimepirida, uma sulfuniluréia, mostraram melhorias significativas na histologia hepática, sugerindo que ambos os tratamentos podem ser eficazes na abordagem da DHGNA. No entanto, o Tofogliflozin se destacou ao exibir maior eficácia na redução da fibrose hepática, um aspecto crítico da doença. Além disso, o Tofogliflozin demonstrou influenciar positivamente a expressão gênica hepática, com modulações em genes relacionados ao metabolismo de ácidos graxos, aminoácidos e peroxissomos, ao passo que genes associados à inflamação, estresse e fibrose foram negativamente regulados. É importante notar ainda que a glimepirida, um agente comumente utilizado no tratamento do DM2, não alcançou o mesmo impacto positivo na histologia hepática que o Tofogliflozin.

Seguindo essa mesma linha, a pesquisa de Cho et al. (2021) levanta a Dapagliflozina como uma opção terapêutica promissora no tratamento da DHGNA em pacientes com DM2, com implicações relevantes para o tratamento farmacológico da obesidade e suas comorbidades associadas. O estudo demonstrou que o Dapagliflozina, apresentou melhorias significativas em relação ao Índice de Fatty Liver (FLI), um marcador de esteatose hepática, quando comparado à Pioglitazona, um medicamento da classe das tiazolidinedionas. Essas melhorias no FLI foram positivamente correlacionadas com mudanças nos níveis de HbA1c e insulina, destacando a relação entre o controle glicêmico e a melhoria da DHGNA. Além disso, a Dapagliflozina

mostrou eficácia em reduzir o peso corporal e os níveis plasmáticos de insulina, sugerindo que o controle do metabolismo da glicose e a redução da lipogênese hepática, associada a menores níveis de insulina, desempenham um papel fundamental na melhoria da DHGNA. Estes resultados reforçam a importância dos iSGLT2 não apenas no controle do diabetes, mas também na abordagem da DHGNA, destacando seu potencial para retardar ou mesmo reverter a progressão dessa condição, especialmente através da perda de peso, incluindo a redução da gordura visceral.

Em concordância com esses dados, Kullmann et al. (2022) analisaram a eficácia da Empagliflozina, um iSGLT2, no tratamento de pacientes diabéticos com sobrepeso ou obesidade. O fármaco demonstrou melhorar a sensibilidade à insulina no hipotálamo, indicando um potencial terapêutico na resistência à insulina no cérebro. Este efeito se traduziu em uma redução na glicemia em jejum e no conteúdo de gordura hepática nos pacientes analisados, sugerindo um papel na gestão da DHGNA. Além disso, a medicação reduziu a massa total de tecido adiposo, mesmo sem afetar significativamente o peso corporal ou a distribuição de gordura corporal. Esses resultados levantam questões importantes sobre os mecanismos subjacentes à ação da Empagliflozina no cérebro e sua relação com a regulação do metabolismo periférico, destacando a necessidade de futuras pesquisas nesse campo.

Ainda no tratamento de fatores associados à obesidade, os resultados do estudo realizado por Furukawa et al. (2018) trazem contribuições importantes para o entendimento dos benefícios dos iSGLT2, como a Dapagliflozina, no tratamento da obesidade e DM2, destacando um aspecto muitas vezes negligenciado: os distúrbios do sono, como a própria apneia obstrutiva do sono. Este estudo pioneiro com pacientes japoneses evidenciou que a Dapagliflozina demonstrou eficácia no tratamento do distúrbio de sono moderado a grave, embora não tenha impacto significativo no distúrbio de sono leve. A melhoria observada no sono pode estar relacionada à redução de parâmetros metabólicos, como resistência à insulina e inflamação, que frequentemente acompanham a obesidade e o diabetes. Além disso, a perda de peso associada ao tratamento também desempenhou um papel na melhora do distúrbio de sono, enfatizando a importância da perda de gordura corporal e retenção de água nesse processo. Os autores ainda destacam a necessidade de estudos adicionais para validar esses achados e aumentar a conscientização sobre a importância da abordagem multidimensional no tratamento da obesidade e DM2.

Vários estudos abordaram a terapia combinada entre iSGLT2 e outros fármacos utilizados no tratamento da DM2. Van Ruiten et al. (2021) avaliaram no seu estudo o potencial benefício da combinação de Exenatida, um análogo do GLP-1, e Dapagliflozina no tratamento

de pacientes obesos com DM2, particularmente em relação à função renal e aos fatores de risco metabólico. A redução significativa na albuminúria e a melhora na função renal, bem como a redução da pressão arterial sistólica e do peso corporal, observadas no tratamento combinado, destacam a eficácia dessa abordagem terapêutica. Além disso, o estudo levanta a hipótese de que a combinação de análogos do GLP-1 e iSGLT2 pode oferecer uma proteção renal aprimorada para pacientes com DM2, embora seja necessário realizar estudos clínicos adicionais para confirmar esses resultados.

Em outro estudo realizado posteriormente com a mesma combinação de fármacos, Van Ruiten et al. (2022) analisam os efeitos dos iSGLT2, como a Dapagliflozina, e dos análogos do GLP-1, como a Exenatida, na ativação cerebral em resposta a alimentos palatáveis em pacientes com obesidade e DM2. Observou-se que a Dapagliflozina aumentou a ativação cerebral durante a antecipação de alimentos, o que pode intensificar os desejos alimentares, mas também reduziu a ativação cerebral após o consumo de alimentos, o que poderia influenciar em uma menor ingesta alimentar. A combinação das duas medicações pareceu atenuar essas mudanças na ativação cerebral, levando a menos desejos por comida e redução do consumo excessivo. Além disso, a perda de peso observada nos pacientes pode ter contribuído para essas mudanças na ativação cerebral, indicando uma possível interação entre os efeitos metabólicos e cerebrais desses medicamentos.

Semelhantemente, os resultados apresentados por Yoneda et al. (2022) fornecem uma visão abrangente das mudanças observadas em pacientes com DM2 submetidos a diferentes terapias envolvendo Tofogliflozin e Pioglitazona. Os dados mostram a eficácia desses tratamentos na redução da gordura intra-hepática, melhoria dos parâmetros glicêmicos, redução de marcadores de estresse oxidativo e apoptose de hepatócitos. Além disso, a combinação de Tofogliflozin e Pioglitazona apresentou resultados promissores, destacando-se pela sua eficácia e segurança, demonstrando implicações significativas para o tratamento da DHGNA em pacientes com DM2.

Ainda nessa linha, o estudo realizado por López-Cano et al. (2022) destaca a promissora eficácia da combinação de Dapagliflozina e Exenatida no tratamento de pacientes com DM2 e obesidade, particularmente aqueles que aguardam cirurgia bariátrica. Os resultados demonstram que essa abordagem farmacológica resultou em uma redução significativa do peso corporal, circunferência da cintura e melhorias no controle glicêmico em comparação com a dieta com restrição calórica isolada. Além disso, a proporção de pacientes que atendem aos critérios para cirurgia bariátrica foi significativamente maior no grupo que recebeu a combinação de medicamentos, o que sugere que a terapia combinada com iSGLT2 e análogos

do GLP-1 pode ser uma opção valiosa no manejo da obesidade em pacientes com DM2, especialmente quando a cirurgia bariátrica não é imediatamente viável.

Por fim, um estudo ainda destacou a associação do tratamento dom iSGLT2 e medidas não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida. Dai e Peng (2022) avaliaram o uso da Dapagliflozina no tratamento da obesidade. A pesquisa destaca a relação entre obesidade e níveis de lipoproteínas sanguíneas, ressaltando que o aumento de LDL, o colesterol total e os triglicerídeos, bem como a diminuição de HDL, estão correlacionados com a obesidade e aumentam o risco de doenças metabólicas. Além disso, os resultados demonstram que a Dapagliflozina, quando combinada com a intervenção no estilo de vida, pode efetivamente reduzir esses marcadores relacionados à obesidade, ao mesmo tempo em que promove a perda significativa de peso corporal, índice de massa corporal e circunferência da cintura. Além disso, é interessante notar que a intervenção também melhorou os sintomas psicológicos dos pacientes.

CONCLUSÃO

Os iSGLT2 emergem como uma classe terapêutica promissora no tratamento farmacológico da obesidade e de suas comorbidades, com base em uma sólida base de evidências científicas. Os estudos clínicos analisados demonstraram consistentemente que esses medicamentos não apenas desempenham um papel vital no controle glicêmico em pacientes com DM2, mas também promovem a perda de peso significativa, redução da gordura corporal e melhorias em vários parâmetros metabólicos. Essas medicações têm o potencial de afetar positivamente a composição corporal, reduzindo a gordura visceral e promovendo a perda de peso sustentável. Esses efeitos benéficos podem ser alcançados independentemente do controle glicêmico, destacando a multifuncionalidade desses medicamentos.

Além disso, os estudos revisados sugerem que os iSGLT2 podem desempenhar um papel importante no tratamento de condições associadas à obesidade, como a DHGNA, apneia obstrutiva do sono e fatores de risco cardiovasculares, contribuindo para a saúde global do paciente.

A combinação dos iSGLT2 com outros agentes farmacológicos, como análogos do GLP-1, também demonstrou resultados promissores na gestão da obesidade e do DM2, oferecendo uma abordagem terapêutica versátil para pacientes com diferentes necessidades

clínicas.

Mais estudos são necessários a fim de avaliar o uso de iSGLT2 em pacientes com obesidade e sem DM2, além de estudos para investigar a segurança e os efeitos desse tipo de tratamento a longo prazo.

REFERÊNCIAS

ABARCA-GÓMEZ, L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32129-3>. Acesso em: 6 set. 2023.

ADAMSON, C. et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. **European Journal of Heart Failure**, v. 23, n. 10, p. 1662–1672, 29 out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2308>. Acesso em: 6 set. 2023.

AFSHIN, A. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 6 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614362>. Acesso em: 6 set. 2023.

CHO, K. Y. et al. Favorable effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 12, n. 7, p. 1272–1277, 2 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdi.13457>. Acesso em: 6 set. 2023.

DAI, W.; PENG, Q. Efficacy of Dapagliflozin Combined with Lifestyle Intervention in Obesity Control. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, p. 1–5, 13 maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/7745873>. Acesso em: 6 set. 2023.

FURUKAWA, S. et al. The effectiveness of dapagliflozin for sleep-disordered breathing among Japanese patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. **Endocrine Journal**, v. 65, n. 9, p. 953–961, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0545>. Acesso em: 6 set. 2023.

HRUBY, A.; HU, F. B. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. **PharmacoEconomics**, v. 33, n. 7, p. 673–689, 4 jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>. Acesso em: 6 set. 2023.

KULLMANN, S. et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. **Diabetes Care**, v. 45, n. 2, p. 398–406, 1 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc21-1136>. Acesso em: 6 set. 2023.

LÓPEZ-CANO, C. et al. Dapagliflozin plus exenatide on patients with type 2 diabetes awaiting bariatric surgery in the DEXBASU study. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 3236, 25 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07250-z>. Acesso em: 6 set. 2023.

MCCRIMMON, R. J. et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. **Diabetologia**, v. 63, n. 3, p. 473–485, 2 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05065-8>. Acesso em: 6 set. 2023.

PEREIRA, M. J.; ERIKSSON, J. W. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. **Drugs**, v. 79, n. 3, p. 219–230, 30 fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs40265-019-1057-0>. Acesso em: 6 set. 2023.

PUHL, R. M.; HEUER, C. A. The Stigma of Obesity: A Review and Update. **Obesity**, v. 17, n. 5, p. 941–964, maio 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/oby.2008.636>. Acesso em: 6 set. 2023.

RYAN, D. H.; YOCKEY, S. R. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. **Current Obesity Reports**, v. 6, n. 2, p. 187–194, 28 jun. 2017.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y>. Acesso em: 6 set. 2023.

SASAKI, T.; SUGAWARA, M.; FUKUDA, M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 10, n. 1, p. 108–117, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdi.12851>. Acesso em: 6 set. 2023.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>. Acesso em: 6 set. 2023.

TAKESHITA, Y. et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. **Diabetes Care**, v. 45, n. 9, p. 2064–2075, 1 set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc21-2049>. Acesso em: 6 set. 2023.

VAN RUITEN, C. C. 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, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 8, p. 1851–1858, 14 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.14410>. Acesso em: 6 set. 2023.

VAN RUITEN, C. C. et al. Combination therapy with exenatide decreases the dapagliflozin-induced changes in brain responses to anticipation and consumption of palatable food in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 1588–1597, 23 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.14732>. Acesso em: 6 set. 2023.

WHO, W. H. O. Obesity and overweight. **World Health Organization**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 6 set. 2023.

YOKOTE, K. et al. Dose-dependent reduction in body weight with LIK066 (licogliflozin)

treatment in Japanese patients with obesity. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 7, p. 1102–1110, 12 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.14006>. Acesso em: 6 set. 2023.

YONEDA, M. et al. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial. **Hepatology Communications**, v. 6, n. 9, p. 2273–2285, 16 set. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hep4.1993>. Acesso em: 6 set. 2023.

ZHAOHU, H. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin versus Liraglutide in Patients with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Controlled Clinical Trial in Tianjin, China. **Journal of Diabetes Research**, v. 2022, p. 1–10, 13 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/4126995>. Acesso em: 6 set. 2023.

ZHENG, H. et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors in Non-Diabetic Adults With Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 16 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706914>. Acesso em: 6 set. 2023.