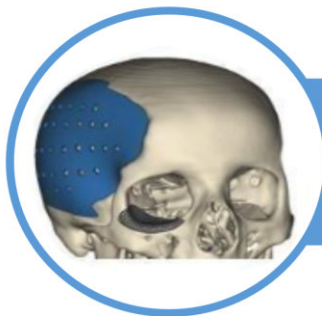




Complicações decorrentes do uso de inibidores do Cotransportador de sódio-glicose 2 em pacientes com doença renal

Amanda Safira Araújo Mendes^{1,2}, Amanda Medeiros Pinheiro Borges¹, Amanda Magdah Pereira de Azevedo Dantas¹, Ana Cecília Leão de Carvalho^{1,2}, Ana Zélia Carrilho Câmara^{1,2}, Eduardo George Medeiros Araújo das Chagas¹, Laura Gêssica Dantas da Silva Rocha¹, Lucas Diniz Carneiro Leão¹, Manoela Cacho de Santana¹, Rodrigo Dantas Do Nascimento Filho^{1,2}, Sofia Bezerra Rocha^{1,2}, Vinicius Melo Brito¹, Deborah de Melo Magalhães Padilha^{1,3}



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n3p1086-1107>

Artigo publicado em 10 de Março de 2025

Revisão Integrativa

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) como a Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina são indicados para tratar a diabetes e doença renal crônica (DRC), entretanto, existem complicações associadas a essa terapia, sendo importante esclarecê-las para garantir a segurança e a eficácia do tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar as complicações dos iSGLT2 em pacientes com doença renal por meio de uma revisão integrativa da literatura. **Metodologia:** Utilizou-se as bases de dados PubMed, SciELO e BVS, através dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), com a seguinte estratégia de busca: (SGLT2 inhibitors) AND (kidney diseases) AND (complications). Os critérios de inclusão adotados foram: artigos disponíveis na íntegra, artigos dos últimos 5 anos, em português ou inglês, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, metanálise, revisão de literatura e análise post hoc. Foram identificados 136 artigos, mas continuaram apenas 17 estudos. **Resultados:** Observou-se a presença de efeitos adversos associados ao uso de iSGLT2 em pacientes com doença renal, como risco aumentado para infecções micóticas, do trato urinário e genitais, cetoacidose, depleção de volume, diminuição da taxa de filtração estimada, declínio da função renal e lesão renal aguda. **Conclusão:** Os benefícios terapêuticos do uso do iSGLT2 em pacientes portadores de doença renal superam os riscos, dado o fator protetor do declínio da função renal e diminuição do evento cardiovascular adverso, necessitando de mais estudos para evidenciar os efeitos adversos.

Palavras-chave: Inibidor do SGLT2, Nefropatias, Complicações.

Complications Arising from the Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Kidney Disease

ABSTRACT

Introduction: Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i), such as Empagliflozin, Dapagliflozin, and Canagliflozin, are indicated for the treatment of diabetes and chronic kidney disease (CKD). However, there are complications associated with this therapy, making it important to clarify them to ensure treatment safety and efficacy. This study aimed to evaluate the complications of SGLT2i in patients with kidney disease through an integrative literature review. **Methodology:** The PubMed, SciELO, and BVS databases were used, applying the Health Sciences Descriptors (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH) with the following search strategy: (SGLT2 inhibitors) AND (kidney diseases) AND (complications). The inclusion criteria were: full-text articles, studies from the last five years, published in Portuguese or English, systematic reviews, clinical trials, meta-analyses, literature reviews, and post hoc analyses. A total of 136 articles were identified, but only 17 studies met the inclusion criteria. **Results:** Adverse effects associated with SGLT2i use in patients with kidney disease were observed, including an increased risk of fungal, urinary tract, and genital infections, ketoacidosis, volume depletion, decreased estimated glomerular filtration rate, renal function decline, and acute kidney injury. **Conclusion:** The therapeutic benefits of SGLT2i use in patients with kidney disease outweigh the risks, considering their protective effect against renal function decline and adverse cardiovascular events. However, further studies are needed to better understand the adverse effects.

Keywords: SGLT2 inhibitors, Kidney diseases, Complications

Autor correspondente: Amanda Safira Araújo Mendes - amandasafiram@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição que atinge cerca de 13% da população mundial, possuindo alta morbidade e mortalidade (Evans *et. al.* 2021), caracterizando-se essencialmente como uma doença progressiva com acometimento da função renal demarcada por marcadores, como hematúria e albuminúria e/ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (Kalantar-Zadeh *et. al.* 2021).

Apesar de possuir etiologias variadas, a diabetes é a principal causa para o desenvolvimento de DRC, dobrando o risco do avanço da doença (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024). Um dos tratamentos indicados para esse quadro são os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), como por exemplo da Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024).

De acordo com os estudos analisados, se observa que o paciente portador de doença renal apresenta risco aumentado para alguns efeitos adversos do uso de iSGLT2, dentre eles: infecções micóticas; ITU; infecções genitais; cetoacidose; depleção de volume. Tais achados geralmente cursam com manifestações leves, porém, houveram raras documentações de repercussões mais severas (Hsia *et al.*, 2016).

Desse modo, é necessário refletir que, apesar da comprovada eficácia e segurança, o iSGLT2 deve receber um olhar atento para seus efeitos adversos, a fim de possibilitar uma assistência mais abrangente e poder orientar o reconhecimento das manifestações adversas pelo próprio paciente numa pactuação terapêutica. Estes medicamentos possuem como um de seus mecanismos de ação a inibição da reabsorção da glicose no lúmen tubular renal, tendo como consequência o aumento de sua excreção urinária e a diminuição da glicemia (Whalen, 2016). Logo, os iSGLT2 constituem, após a metformina, a classe de medicamentos a ser utilizada em caso de taxa de filtração glomerular reduzida ou albuminúria (Tria Bianco, 2021).

Mesmo que os iSGLT2 sejam usados de forma segura pelos profissionais para o tratamento da diabetes, pouco é abordado sobre seus efeitos adversos. Estudos mostram diversos benefícios desta classe de medicamentos, mas efeitos colaterais também são citados, como cetoacidose diabética e infecções do trato urinário (Hsia *et al.*, 2016).

Diante deste cenário, é fundamental entender que para além dos diversos benefícios, existem também complicações associadas a esta terapêutica, tanto a curto quanto a longo prazo, sendo este entendimento de suma importância para garantir a segurança e a eficácia do tratamento, a fim de aprimorar a saúde dos pacientes. Portanto, o presente estudo tem por objetivo avaliar as complicações decorrentes do uso dos iSGLT2 em pacientes com doença renal por meio de uma revisão de literatura.

METODOLOGIA

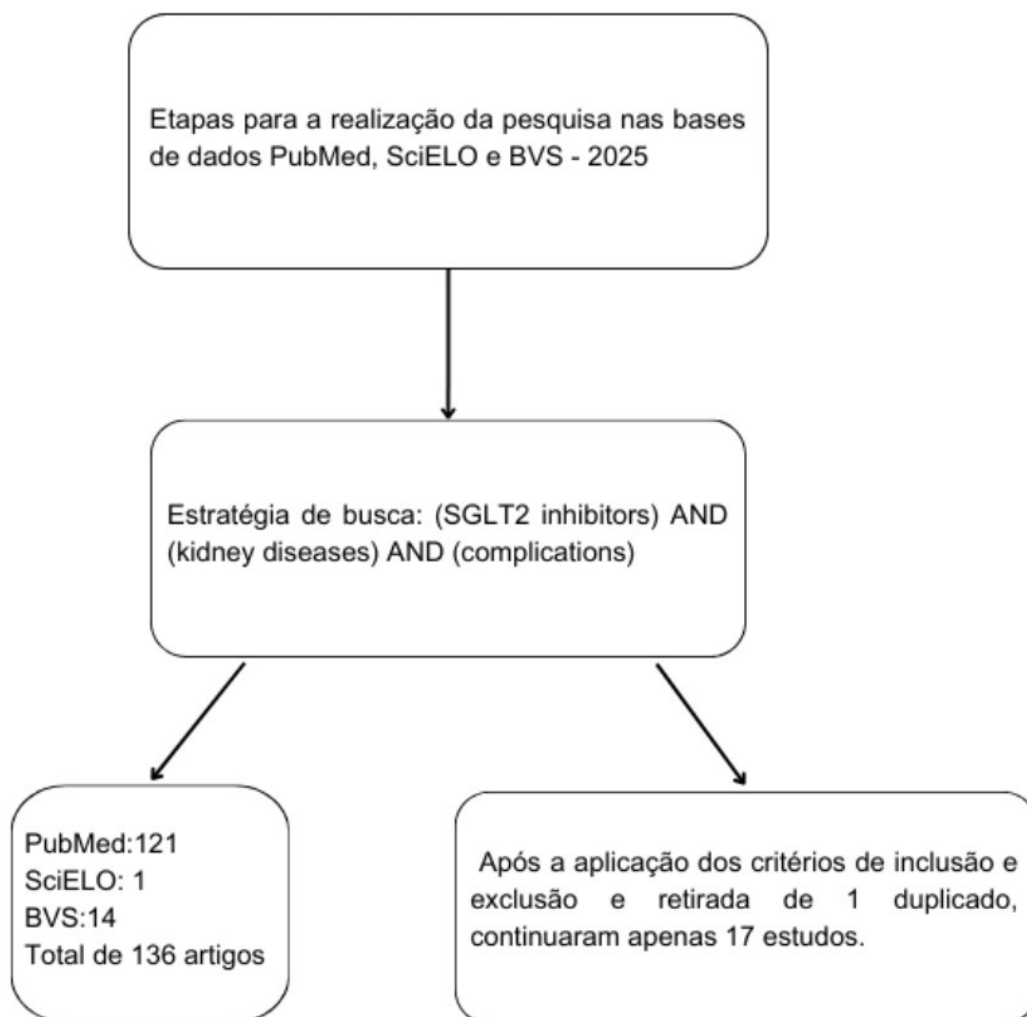
O estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa da literatura, seguindo as etapas: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa, 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ busca na literatura disponível, 3) categorização dos estudos, 4) análise crítica dos estudos incluídos, 5) interpretação dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa. Esse método de pesquisa permite a busca, avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre o tema. Com isso, o resultado final é o estado atual do conhecimento, levando a implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde e identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas (Mendes et al., 2008).

O objetivo deste estudo foi avaliar as complicações dos iSGLT2 em pacientes com doença renal por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para isso, a busca na literatura ocorreu em janeiro de 2025, nas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), com a seguinte estratégia de busca: (SGLT2 inhibitors) IAND (kidney diseases) AND (complications).

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos disponíveis na íntegra, artigos dos últimos 5 anos, em português ou inglês, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, metanálise, revisão de literatura e análise post hoc. Foram excluídos os textos que não respondiam a pergunta da pesquisa, textos não disponíveis na íntegra, artigos duplicados, estudos com animais, relatos de caso e outros tipos de estudos que não estão nos critérios de inclusão. A partir das buscas nas bases de dados, foram

identificados 136 artigos, sendo 121 na PubMed, 1 na SciELO e 14 na BVS, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, continuaram 17 estudos como exposto no fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos para a revisão integrativa.



Fonte: Autores (2025)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 136 artigos das bases de dados PubMed, Scielo e BVS. No entanto, após uma análise criteriosa dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, foram selecionados 17 artigos para a análise e leitura na íntegra, o que está

representado no fluxograma já exposto.

Relativamente aos trabalhos selecionados, é imperioso destacar que os estudos, que compõem essa revisão, abordam sobre alguns efeitos adversos dos inibidores do cotransportador de sódio glicose 2 (iSGLT2) em pacientes com doença renal, apesar de justificar a segurança da droga no doente renal crônico. Dentre as complicações abordadas, é importante apontar que os iSGLT2 apresentam risco aumentado para infecções micóticas (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023; Levin et al., 2020; Kalluri et al., 2021), infecções do trato urinário (Tsai et al., 2023; Kalluri et al., 2021), infecções genitais (Tsai et al., 2023; Escott et al., 2020; Gonzalez et al., 2020), cetoacidose (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023; Ge et al., 2023; Wanner et al., 2024; Salah et al., 2020; Gonzalez et al., 2020), depleção de volume (Kaze et al., 2022; Heerspink et al., 2021; Wanner et al., 2024), diminuição da taxa de filtração estimada (Liu et al., 2023; Wheeler et al., 2021; Wheeler et al., 2022; Chuang et al., 2024; Oshima et al., 2021), declínio da função renal (Heerspink et al., 2021), lesão renal aguda (Agarwal et al., 2022).

Além disso, 1 estudo (Oshima et al., 2020) retrata esta alteração precoce não maléfica do uso dos iSGLT2: redução da albuminúria, sendo efetiva em relação aos resultados renais e cardiovasculares. Gonzalez (2020) alerta sobre a relação da canagliflozina (iSGLT-2) com o aumento da diurese osmótica, diminuição do volume sanguíneo e maior incidência de fraturas e amputações. Por fim, faz-se pertinente evidenciar que embora esses diuréticos possam gerar efeitos adversos ao paciente, sendo relevante seu monitoramento, os autores reforçam os benefícios renais e/ou cardiovasculares dos iSGLT2 ao enfermo.

A análise dos artigos e seus principais resultados estão expostos no quadro 1 a seguir.

Quadro 1. Dados bibliográficos dos estudos selecionados para compor esta revisão.

Título	Autoria,	Tipo de	Principais resultados
--------	----------	---------	-----------------------

	ano	estudo	
Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis.	Kaze et al., 2022.	Meta-Análise	Os iSGLT2 reduzem eventos cardiovasculares, morte por desfechos renais e mortalidade geral. No entanto, aumentam o risco de eventos adversos, como infecções micóticas tanto em homens quanto mulheres e o risco de cetoacidose diabética.
Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.	Liu et al., 2023.	Meta-Análise	Os iSGLT2 atrasam o declínio da TFG estimada em pacientes com TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² . Em contrapartida, pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73 m ² apresentaram um risco maior de lesão renal aguda, em comparação com aqueles com TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m ² . Ademais, os iSGLT2 aumentaram a incidência de infecções micóticas genitais e de cetoacidose diabética.
A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of	Wheeler et al., 2021.	Ensaio Controlado Randomizado	Os desfechos primários: declínio $\geq 50\%$ na TFG estimada, início de doença renal terminal e morte por causa cardiovascular ou renal. Desfechos secundários: renais, morte

dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy			cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Os desfechos ocorreram mais no grupo placebo, em comparação com o grupo dapagliflozina.
Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial	Levin et al., 2020.	Ensaio Controlado Randomizado	A empagliflozina apresentou taxas de eventos adversos semelhantes ou menores, em comparação com o placebo, exceto em infecções genitais. As taxas de eventos adversos consistentes com infecções genitais foram maiores com empagliflozina versus placebo.
Safety of SGLT2 Inhibitors in Three Chronic Diseases	Ge et al., 2023.	Meta-Análise	Os iSGLT2 aumentam o risco de cetoacidose diabética, infecção genital e depleção de volume, mas desempenham um papel positivo na lesão renal aguda e hipoglicemia grave.
A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse	Heerspink et al., 2021.	Ensaio Controlado Randomizado	O aumento da creatinina sérica foi maior no grupo placebo do que no grupo em uso da dapagliflozina. Os eventos adversos graves relacionados à LRA não foram significativamente

Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function.			diferentes nos dois grupos. Ademais, os participantes com que desenvolveram declínios abruptos na função renal estavam em uso de diuréticos desde o início do estudo, os quais aumentaram o risco de depleção de volume, desidratação e infecções.
Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial.	Oshima et al., 2020.	Ensaio Controlado Randomizado	A canagliflozina reduziu a razão albumina-creatinina urinária em comparação com o placebo, reduzindo em especial o risco de desfechos renais, eventos cardiovasculares maiores, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular.
Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported	Agarwal et al., 2022.	Ensaio Controlado Randomizado.	Os eventos de hipercalemia foram menos frequentes em pacientes com canagliflozina versus placebo. Ademais, as incidências de LRA nos dois ensaios CREDENCE e FIDELIO-DKD, foram análogas. Tanto o grupo finerenona quanto o grupo da canagliflozina tiveram menos eventos de LRA, em comparação com o grupo placebo.

CREDENCE results.			
Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial.	Wheeler et al., 2022.	Ensaio Controlado Randomizado	Os desfechos renais e cardiovasculares negativos ocorreram em menos pacientes do grupo dapagliflozina do que o grupo placebo. Além disso, a dapagliflozina levou a uma redução aguda maior na TFG _e em comparação com o placebo. Mas, depois, as taxas médias de declínio crônico da TFG _e com dapagliflozina foram menores do que as do grupo placebo.
Safety of Empagliflozin: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis from Four Large Trials.	Wanner et al., 2024.	Meta-Análise.	O uso de iSGLT2 foi associado a uma maior incidência de infecções urinárias graves, incluindo pielonefrite e uroseps, especialmente em mulheres. A cetoacidose e a depleção grave de volume foram mais frequentes em pacientes que usaram empagliflozina.
Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in	Tsai et al., 2023.	Meta-Análise.	Evidências de baixa certeza sugeriram que os iSGLT2 aumentaram o risco de infecção do trato urinário e infecção genital.

patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials.			
SGLT2 Inhibitors Improve Cardio-Renal Outcomes in Patients With Type II Diabetes Mellitus: A Systematic Review	Kalluri et al., 2021.	Revisão Sistemática.	Os iSGLT2 têm reações adversas semelhantes às de um placebo, com um ligeiro aumento em infecções genitais micóticas e do trato urinário tratáveis.
Abrupt Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate after Initiating Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Predicts Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Chuang et al., 2024.	Revisão sistemática e Meta Análise.	O uso de iSGLT2 foi associado a um risco aumentado de hipercalemia em pacientes que apresentaram uma queda superior a 10% na taxa de filtração glomerular estimada.
Insights from CREDENCE trial	Oshima et al.,	Ensaio controlado	As principais complicações decorrentes do uso de iSGLT2, especificamente da

indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice	2021.	randomizado.	canagliflozina, incluem uma queda aguda no TFGe superior a 10% na maioria dos participantes.
Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes- Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.	Salah et al., 2020.	Meta-Análise.	O uso de iSGLT2 esteve associado a um maior risco de cetoacidose diabética, com 64 eventos registrados no grupo que utilizou a medicação, em comparação com 18 eventos no grupo placebo.
Monitoring and management of hyperglycemia in patients with advanced diabetic kidney disease.	Escott et al., 2020.	Revisão sistemática.	Efeitos adversos têm sido associados ao uso de iSGLT2. Devido ao aumento da glicosúria, observa-se um aumento na incidência de infecções genitais, embora não tenha sido demonstrado um aumento significativo nas infecções do trato urinário.
SGLT-2 inhibitors	Gonzalez	Revisão de	Os iSGLT2 podem causar infecções

in diabetes: a focus on renoprotection.	et al., 2020.	literatura.	genitais, diurese osmótica aumentada e redução do volume sanguíneo. Houve maior incidência de fraturas e amputações. A cetoacidose diabética foi observada, especialmente, em pacientes com diabetes tipo 1.
---	---------------	-------------	--

Fonte: Autores (2025)

DISCUSSÃO

Após uma análise detalhada dos estudos incluídos nesta revisão, é evidente que o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) está relacionado a efeitos adversos significativos em pacientes com doença renal crônica. No entanto, esses achados não invalidam os benefícios renais e cardiovasculares amplamente documentados, reforçando a necessidade de um monitoramento cuidadoso e individualizado dos pacientes. Alguns desses efeitos adversos estão expressos abaixo.

Infecções Micóticas Associadas ao Uso de iSGLT2

Os inibidores de iSGLT2 apresentam um risco elevado de infecções micóticas, especialmente em áreas genitais, devido ao aumento da glicosúria. Esse ambiente propício à proliferação de fungos, como espécies de *Candida*, pode resultar em quadros de candidíase vulvovaginal ou balanite (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023)

Embora esses eventos adversos sejam frequentes, eles são geralmente leves e manejáveis com antifúngicos tópicos ou sistêmicos (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023). A identificação precoce e o manejo clínico adequado são essenciais, especialmente em pacientes com histórico de infecções micóticas recorrentes.

Infecções do Trato Urinário (ITUs)

As infecções do trato urinário (ITUs) são outro efeito adverso amplamente

relatado em pacientes em uso de iSGLT2. O mecanismo subjacente também envolve o aumento da excreção urinária de glicose, que favorece o crescimento bacteriano na região (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023; Wanner et al., 2024).

De acordo com Yi Liu et al. (2023) e Wheeler et al. (2021), embora a maioria das ITUs associadas ao uso de iSGLT2 seja de gravidade leve a moderada, casos mais graves, como pielonefrite e urosepse, também foram documentados. Os pacientes devem ser orientados a reconhecer sintomas precoces de ITU, como disúria e febre, para buscar atendimento médico rapidamente, evitando assim maiores complicações.

Infecções Genitais Relacionadas ao Uso de iSGLT2

Infecções genitais, como vulvovaginites e balanites, representam uma complicação comum entre os usuários de iSGLT2. Estudos de meta-análise, como os de Wanner et al. (2024), associaram o aumento da glicosúria à criação de um ambiente favorável à proliferação de micro-organismos.

Em casos raros, foi descrita a ocorrência de fascite necrosante genital, conhecida como gangrena de Fournier, uma condição grave que requer intervenção imediata (Wanner et al., 2024; Liu et al., 2023). A prevenção inclui medidas de higiene adequadas e acompanhamento médico periódico, enquanto o manejo envolve o uso de antifúngicos e, em situações graves, a suspensão temporária do medicamento (Kaze et al., 2022; Wheeler et al., 2021).

Risco aumentado de cetoacidose relacionado ao uso de iSGLT2

O risco de cetoacidose foi ampliado principalmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, embora também ocorra em portadores do tipo 2 insulino dependentes, como visto no estudo do Gonzalez, et al. (2020). Esse dado se relaciona especialmente com eventos em que a glicemia está pouco alterada ou mesmo em euglicemia.

Estudos recentes realizados *in vivo* mostraram que o mecanismo envolve um aumento da proporção glucagon:insulina aliado à glicosúria que favorece o estado catabólico resultando em cetonemia elevada. Ademais, fatores como baixa ingestão glicídica e desidratação foram relevantes para a ocorrência dessa complicação (Perry et al., 2020). Sendo assim, é indispensável o acompanhamento dietético e controle de

corpos cetônicos através de exames laboratoriais e clínica do paciente com DRC, com o intuito de reduzir as complicações decorrentes e melhorar progressivamente a relação risco benefício do uso de iSGLT2.

Depleção de volume, hipotensão e desidratação

A depleção de volume representou um risco associado ao uso de iSGLT2, assim como a hipotensão, que foi mais frequente em pacientes tratados com este medicamento em comparação com grupo placebo (Shiyao, 2023). A depleção de volume pode ocorrer devido aos efeitos diuréticos dos iSGLT2, o que pode ser prejudicial se não houver um acompanhamento adequado do estado de hidratação do paciente (Kaze et al., 2022; Liu et al., 2023). Além disso, Wheeler et al. (2021) sugere possíveis efeitos de depleção de volume devido ao aumento da excreção de sódio e glicose na urina e considera tais alterações fisiológicas benéficas para a preservação da função renal a longo prazo em pacientes com e sem diabetes tipo 2. Além disso, a depleção de volume e desidratação foram fatores muito relatados associados a declínios abruptos na função renal (Heerspink, et al 2022).

Diminuição da taxa de filtração glomerular estimada

O uso de dapagliflozina resultou em uma redução inicial na TFGe nas primeiras duas semanas, seguida por um declínio mais lento ao longo do tempo. Em pacientes com glomerulopatia, a taxa de declínio crônico da TFGe foi reduzida em aproximadamente 2,0 mL/min/1,73 m²/ano (Wheeler et al., 2021). Além disso, a canagliflozina também representou uma redução relevante na TFGe em comparação com o placebo. Quando a TFGe estava abaixo de 60 mL/min/1,73m², não houve um efeito significativo na proteção renal, sugerindo que o uso dos inibidores de iSGLT2 deve ser cauteloso nesses pacientes (Liu et al., 2023). Apesar da redução de TFGe observada em metade dos pacientes, o benefício clínico do uso de iSGLT2 se sobressai (Oshima, et al., 2021).

Lesão renal aguda

Quando a TFGe era inferior a 60 mL/min/1,73m², a segurança e os efeitos

protetores dos inibidores de iSGLT2 eram reduzidos, exigindo maior cautela e monitoramento da função renal. Além disso, em pacientes idosos, o uso desses medicamentos deve ser diferenciado em relação aos mais jovens e de meia-idade, devido à maior prevalência de comorbidades e declínio das funções físicas (Liu et al., 2023). O estudo de Wheeler et al. (2021) reafirma que a dapagliflozina foi bem tolerada e não houve relatos de eventos adversos graves. A redução inicial na TFG_e pode ser interpretada como um efeito transitório esperado, e não como um indicativo de lesão renal aguda. Esses achados reforçam que, embora haja uma redução inicial na TFG_e, ela se estabiliza e se traduz em uma melhor preservação da função renal a longo prazo. Em Rajiv Agarwal et al, 2022, o grupo placebo teve mais eventos de LRA do que o grupo designado para uso de canagliflozina, dado que novamente revela a proteção renal, o mesmo resultado foi encontrado para a empagliflozina no estudo de Wanner, et al., 2024. Evidências de certeza moderada indicaram que os inibidores de iSGLT2 reduziram o risco de eventos adversos sérios e insuficiência renal aguda (Tsai, et. al. 2023.).

Hipocalemia

O risco de eventos adversos graves foi semelhante entre iSGLT2 e placebo, mas pacientes com queda da eGFR >10% tiveram maior risco de hipercalemia. Essa queda ocorreu principalmente em indivíduos com eGFR basal mais baixa, onde a excreção urinária de potássio pode ser prejudicada devido à redução simultânea da taxa de filtração glomerular, do fluxo tubular ou do fornecimento de sódio ao néfron distal. Assim, é essencial monitorar os níveis de potássio nesses pacientes segundo Chuang et al. (2024).

Fraturas, amputações e hipoglicemia grave

A revisão sistemática de Tsai (2023), analisou estudos que relataram efeitos adversos como fraturas, amputações e hipoglicemia grave. Apesar de presentes, os eventos ocorreram em poucos pacientes e de forma menos pronunciada nos grupos iSGLT2 em comparação aos grupos placebos.

Por fim, esta revisão integrativa apresenta algumas limitações. Foram excluídos artigos publicados em outros idiomas, literatura cinzenta, livros, séries e relatos de

casos, além de literatura não publicada e estudos envolvendo a população pediátrica, o que pode ter restringido a abrangência dos dados e possível viés de seleção. Além disso, há significativa heterogeneidade entre os estudos incluídos, considerando as diferenças nas características da população, cenários clínicos e duração do acompanhamento. Também são necessários mais dados sobre as flutuações da TFGe e a eficácia desses inibidores na DRC estágios 3 e 4. Estudos futuros devem avaliar a eficácia dos inibidores de iSGLT2 em pacientes não diabéticos com doenças renais. Além disso, como a maioria dos ensaios clínicos se concentra em desfechos de eficácia e não tem poder estatístico para detectar eventos adversos raros, estudos baseados em dados do mundo real são essenciais para uma melhor avaliação do perfil de segurança desses medicamentos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos estudos apontam benefícios terapêuticos e eficácia já consolidados em literatura, este trabalho objetiva a análise das complicações decorrentes do uso de iSGLT2 em pacientes com doença renal, um tema ainda pouco explorado nas pesquisas mais recentes. Conforme os trabalhos analisados, o paciente portador de doença renal apresenta risco aumentado para alguns efeitos adversos, dentre eles: infecções micóticas; ITU; infecções genitais; cetoacidose; depleção de volume; diminuição de taxa de filtração estimada; declínio de função renal, lesão renal aguda e aumento de fraturas. Tais achados cursam geralmente com manifestações leves, porém, houve raras documentações de repercussões mais severas como pielonefrite, urosepse (Liu et al., 2023; Wheeler et al., 2021) fascite necrosante genital. (Liu et al., 2023; Wanner et al. 2024).

No entanto, apesar dos efeitos adversos existentes, os benefícios terapêuticos do uso do iSGLT2 em pacientes portadores de doença renal superam os riscos advindos dessa medicação, dado o fator protetor do declínio da função renal e diminuição do MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) (Kaze et al., 2022). Desse modo, é necessário refletir que, o iSGLT2, assim como tantas outras medicações, não apresenta um impeditivo ao uso, mas sim merece receber um olhar atento para seus efeitos adversos.

A fim de possibilitar uma assistência mais abrangente e poder orientar o

reconhecimento das manifestações adversas pelo próprio paciente numa pactuação terapêutica, é de suma importância a realização de novas pesquisas capazes de superar as limitações deste estudo como, heterogeneidade entre os estudos incluídos, diferenças de populações, cenários clínicos e duração do acompanhamento. Sendo também, relevante que analisem as flutuações da TFGe e a sua eficácia na DRC mais avançada, tendo em vista a maior evidência de efeitos adversos nessa população.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, R.; ANKER, S.; FILIPPATOS, G. et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol Dial Transplant*, jun. 2022. DOI: 10.1093/ndt/gfab336. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850173/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

CHUANG, M. H.; TANG, Y. S.; CHEN, J. Y. et al. Abrupt decline in estimated glomerular filtration rate after initiating sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors predicts clinical outcomes: uma revisão sistemática e meta-análise. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 48, n. 2, p. 242-252, mar. 2024. DOI: 10.4093/dmj.2023.0201. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10995480/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

ESCOTT, G. M.; DA SILVEIRA, L. G.; CANCELIER, V. D. A. et al. Monitoring and management of hyperglycemia in patients with advanced diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes and Complications*, v. 35, n. 2, p. 107774, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107774. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168397/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

GE, S.; LIU, R.; MAO, Y. et al. Safety of SGLT2 inhibitors in three chronic diseases. *Int Heart J.*, 2023. DOI: 10.1536/ihj.22-441. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005318/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

GONZÁLEZ, DE; FORESTO, RD; RIBEIRO, AB. Inibidores do SGLT-2 no diabetes: foco na renoproteção. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, São Paulo, v. 1, p. s17-s24, 13 jan. 2020. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.17. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/ramb>.



Acesso em: 21 jan. 2025.

HEERSPINK, H.; CHERNEY, D.; POSTMUNS, D. et al. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int.*, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.kint.2021.09.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560136/>.

Acesso em: 20 jan. 2025.

HSIA, D. S.; GROVE, O.; CEFALU, W. T. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 24, n. 1, p. 1, nov. 2016.

KALLURI, S. R.; BHUTTA, T. H.; HANNOODEE, H. et al. Do SGLT2 inhibitors improve cardio-renal outcomes in patients with type II diabetes mellitus: uma revisão sistemática. *Cureus*, v. 13, n. 9, p. e17668, 2 set. 2021. DOI: 10.7759/cureus.17668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8489544/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

KAZE, A.; ZHUO, M.; KIM, S. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.*, 23 mar. 2022. DOI: 10.1186/s12933-022-01476-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35321742/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

KAZE, A. D.; WHEELER, D.; MCMURRAY, J. J. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: uma meta-análise. *Cardiovascular Diabetology*, v. 21, n. 1, 23 mar. 2022.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Chronic kidney disease. *The Lancet*, v. 398, n. 10302, p. 786–802, 24 jun. 2021.

LEVIN, A.; PERKOVIC, V.; WHEELER, D. et al. Empagliflozin and Cardiovascular and Kidney Outcomes across KDIGO Risk Categories: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multinational Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 2020. DOI: 10.2215/CJN.14901219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994159/>. Acesso

em: 20 jan. 2025.

LIU, Y.; AN, C.; LIU, P. et al. Comparative safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease: uma revisão sistemática e meta-análise. *Ren Fail.*, v. 45, n. 1, 29 maio 2023.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008.

OSHIMA, M.; NEUEN, B.; LI, J. et al. Early Change in Albuminuria with Canagliflozin Predicts Kidney and Cardiovascular Outcomes: A PostHoc Analysis from the CREDENCE Trial. *J Am Soc Nephrol.*, 2020. DOI: 10.1681/ASN.2020050723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998938/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

OSHIMA, M.; JARDINE, M. J.; AGARWAL, R. et al. Insights from CREDENCE trial indicate an acute drop in estimated glomerular filtration rate during treatment with canagliflozin with implications for clinical practice. *Kidney International*, v. 99, n. 4, p. 999-1009, abr. 2021. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316282/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

SALAH, H. M.; AL'AREF, S. J.; KHAN, M. S. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *American Heart Journal*, v. 232, p. 10-22, fev. 2021. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.10.064. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33214130/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Avaliação e Tratamento da Doença Renal do Diabetes. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/avaliacao-e-tratamento-da-doenca-renal-do-diabetes/>. Acesso em: 13 jan. 2025.

TSAI, W. C.; HSU, S. P.; CHIU, Y. L. et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-



analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open*, Londres, v. 12, n. 10, p. e060655, 2022. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060655. Disponível em: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/10/e060655>. Acesso em: 21 jan. 2025.

WANNER, C.; ILIEV, H.; DUARTE, N. et al. Safety of Empagliflozin: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis from Four Large Trials. *Advances in Therapy*, v. 41, n. 7, p. 2826-2844, jul. 2024. DOI: 10.1007/s12325-024-02879-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02879-w>. Acesso em: 21 jan. 2025.

WHEELER, D.; JONGS, N.; STEFÁNSSON, B. et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*, v. 100, n. 1, p. 215–224, jul. 2021.

WHALEN, Karen; FINKELL, Richard; PANAVELIL, Thomas A. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2016. E-book. p. 346. ISBN 9788582713235. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582713235/>. Acesso em: 13 jan. 2025.

WHEELER, D. C.; TOTO, R.; STEFÁNSSON, B. et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2022. DOI: 10.1093/ndt/gfab335. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850160/>. Acesso em: 20 jan. 2025.