

COMPARAÇÃO ENTRE OS INIBIDORES DE SGLT2: O QUE DIFERENCIA A DAPAGLIFLOZINA DAS OUTRAS OPÇÕES?



<https://doi.org/10.22533/at.ed.842162512066>

Data de aceite: 02/07/2025

Leandro de Oliveira Reckel

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

Filipe Flores Bicalho

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

Dayra Fieni

Graduanda em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

Lucas de Brito Machado

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

Bruno Pereira dos Santos

Graduando em Medicina
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

Wagner de Brito Veras

Doutor em Ciências da Saúde
Centro Universitário do Espírito Santo -
UNESC
Avenida Fioravante Rossi, 2930 - Bairro
Martinelli - Colatina/ES

RESUMO : Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) vêm ganhando cada vez mais destaque na medicina moderna, não apenas no controle do diabetes tipo 2, mas também no tratamento de condições complexas como a insuficiência cardíaca e a doença renal crônica. Este trabalho revisa e compara as principais substâncias pertencentes a essa classe, especialmente dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina, com foco nas diferenças que influenciam diretamente sua aplicação na prática clínica. Entre elas, a dapagliflozina apresenta-se como a alternativa mais

equilibrada, oferecendo maior seletividade ao SGLT2, menores efeitos adversos e benefícios comprovados em diversos perfis de pacientes. Além disso, seu custo mais acessível em relação aos resultados alcançados reforça sua importância em sistemas de saúde com recursos limitados. Essa análise contribui para uma escolha terapêutica mais segura, eficaz e centrada nas necessidades individuais dos pacientes.

PALAVRAS- CHAVE: Dapagliflozina; inibidores SGLT2; tratamento cardíaco; doença renal; comparação terapêutica.

COMPARISON OF SGLT2 INHIBITORS: WHAT MAKES DAPAGLIFLOZIN DIFFERENT FROM OTHER OPTIONS?

ABSTRACT: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have increasingly gained relevance not only in managing type 2 diabetes but also in treating complex conditions such as heart failure and chronic kidney disease. This paper reviews and contrasts the main agents within this class, particularly dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin, and ertugliflozin, highlighting distinctions that influence their use in real-world clinical settings. Among them, dapagliflozin emerges as a more balanced and favorable option due to its high SGLT2 selectivity, lower risk of adverse events, and well-established effectiveness across various patient profiles. Additionally, its cost-effectiveness reinforces its value in resource-constrained health systems. This analysis supports safer and more personalized treatment decisions rooted in scientific evidence.

KEYWORDS: Dapagliflozin; SGLT2 inhibitors; heart treatment; kidney disease; therapeutic comparison.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) e a doença renal crônica (DRC) continuam representando desafios significativos para os sistemas de saúde em todo o mundo, não apenas por sua elevada prevalência, mas também pelas elevadas taxas de morbidade, hospitalizações recorrentes e impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. Frente a esse cenário, torna-se imprescindível o desenvolvimento e a implementação de estratégias terapêuticas eficazes, capazes de não apenas melhorar os desfechos clínicos, mas também de reduzir os custos assistenciais em médio e longo prazo (Solomon *et al.*, 2022).

Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) despontaram como uma classe terapêutica inovadora, inicialmente direcionada ao tratamento do diabetes tipo 2. Contudo, evidências robustas demonstraram benefícios consistentes desses medicamentos em populações com insuficiência cardíaca e doença renal crônica, independentemente da presença de diabetes (Desai *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2020). Essa ampliação de indicações consolidou os iSGLT2 como uma estratégia fundamental no tratamento de doenças cardiometabólicas.

Atualmente, diferentes moléculas compõem essa classe, sendo as mais estudadas dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina. Embora compartilhem mecanismos de ação semelhantes, estudos recentes têm apontado diferenças sutis, mas clinicamente relevantes, entre essas opções, seja em termos de farmacocinética, perfil de segurança, magnitude dos benefícios cardiovasculares e renais, ou mesmo características específicas dos estudos clínicos que embasaram suas aprovações (Solomon *et al.*, 2022).

Entre essas opções, a dapagliflozina se destaca não apenas pela robustez dos ensaios clínicos que respaldam seu uso, como o DAPA-HF, DELIVER e DAPA-CKD, mas também por suas características farmacológicas particulares e resultados consistentes em diferentes perfis de pacientes (Solomon *et al.*, 2022; Heerspink *et al.*, 2020). Essas diferenças despertam um interesse crescente na comparação entre as moléculas da classe, visando proporcionar uma abordagem mais personalizada e racional na escolha terapêutica.

Nesse contexto, torna-se relevante a realização de análises comparativas entre os iSGLT2, com especial foco na dapagliflozina, a fim de elucidar suas vantagens e limitações em relação às demais opções disponíveis. Assim, este trabalho tem como objetivo revisar criticamente a literatura científica recente, destacando os principais pontos que diferenciam a dapagliflozina de outros representantes dessa classe, contribuindo para decisões terapêuticas mais embasadas e adequadas à realidade clínica atual.

METODOLOGIA

Este é um estudo qualitativo exploratório que tem como objetivo analisar as evidências disponíveis na literatura científica acerca das principais diferenças entre a dapagliflozina e os demais inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). Para isso, foi realizada uma revisão da literatura, considerando que esse método possibilita a sistematização e interpretação dos achados provenientes de diferentes estudos, permitindo uma compreensão abrangente sobre as características clínicas, farmacológicas e terapêuticas desses medicamentos. A estratégia de busca e seleção dos artigos envolveu a consulta a bases de dados científicas amplamente reconhecidas e de acesso aberto, como SciELO, PubMed e Google Scholar, durante os meses de maio e junho de 2025. Foram utilizados como critérios de inclusão publicações disponíveis na íntegra, com resumos acessíveis, redigidas em português, inglês ou espanhol, e que apresentassem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH): “inibidores de SGLT2”, “dapagliflozina”, “empagliflozina”, “canagliflozina”, “ertugliflozina”, “comparação”, “eficácia”, “segurança” e “eventos cardiovasculares”. Estudos repetidos, trabalhos não relacionados ao tema ou focados exclusivamente no tratamento do diabetes sem abordar aspectos comparativos entre os fármacos foram excluídos. Após a triagem, os artigos selecionados foram analisados de forma criteriosa, priorizando aqueles que

apresentavam dados relevantes sobre diferenças entre os fármacos em relação a eficácia clínica, segurança, desfechos cardiovasculares, renais e outras particularidades farmacológicas. A partir dessa análise comparativa, foi desenvolvido o presente trabalho, que busca oferecer uma visão crítica e fundamentada sobre as distinções entre os inibidores de SGLT2, com ênfase na dapagliflozina, a fim de contribuir para a tomada de decisão clínica racional e baseada em evidências.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Embora a dapagliflozina tenha sido um dos primeiros inibidores de SGLT2 a demonstrar benefícios sólidos no tratamento da insuficiência cardíaca, outras moléculas dessa classe, como empagliflozina, canagliflozina e ertugliflozina, também foram amplamente estudadas e apresentam características específicas que influenciam sua eficácia clínica, perfil de segurança e aplicabilidade terapêutica.

A empagliflozina foi avaliada no estudo EMPEROR-Reduced, que incluiu pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (HFrEF). Esse ensaio mostrou redução significativa na combinação de mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, confirmando a eficácia do medicamento nessa população (Milton Packer *et al.*, 2020). Embora os desfechos cardiovasculares tenham sido semelhantes aos observados no estudo DAPA-HF com dapagliflozina, análises comparativas sugerem que a dapagliflozina pode oferecer uma proteção renal mais consistente, especialmente em pacientes com comorbidades renais (Anker *et al.*, 2021). Essa diferença pode estar relacionada a particularidades farmacológicas entre os fármacos.

De fato, estudos farmacocinéticos indicam que a dapagliflozina apresenta uma maior seletividade pelo transportador SGLT2 em relação ao SGLT1, o que reduz os efeitos colaterais relacionados à inibição de SGLT1, como desconfortos gastrointestinais (Heerspink *et al.*, 2020). Essa seletividade é um ponto importante que diferencia a dapagliflozina dos demais inibidores da classe e pode explicar parte de seu perfil clínico favorável.

Já a canagliflozina se destaca por sua eficácia comprovada no controle glicêmico e proteção renal em diabéticos, conforme demonstrado no programa CANVAS. Entretanto, esse fármaco tem sido associado a um risco aumentado de eventos adversos graves, como amputações de membros inferiores e fraturas ósseas, o que limita sua indicação em pacientes com risco elevado para essas complicações (Neal *et al.*, 2017). Essas restrições reforçam a necessidade de avaliação cuidadosa do perfil benefício-risco no uso da canagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca.

Em relação à ertugliflozina, embora tenha aprovação para tratamento do diabetes tipo 2, seus dados sobre insuficiência cardíaca são mais limitados e menos robustos, o que dificulta sua recomendação como primeira escolha para essa condição clínica (Martinez *et al.*, 2020). A ausência de grandes estudos dedicados à IC reduz seu destaque no cenário atual.

No que diz respeito à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF), tanto a dapagliflozina, no estudo DELIVER, quanto a empagliflozina, no EMPEROR-Preserved, mostraram benefícios expressivos na redução das hospitalizações, embora não tenham impactado de forma significativa a mortalidade cardiovascular (Anker *et al.*, 2021; Solomon *et al.*, 2022). Contudo, análises secundárias sugerem que a dapagliflozina possa oferecer vantagens adicionais em subgrupos com múltiplas comorbidades, ampliando seu espectro de eficácia clínica (Solomon *et al.*, 2022).

O perfil de segurança é outro aspecto fundamental na comparação entre os iSGLT2. Infecções geniturinárias e episódios de hipotensão são os eventos adversos mais comuns, mas a dapagliflozina tem se destacado por apresentar uma boa tolerabilidade, principalmente em populações mais frágeis, como idosos ou pacientes com polifarmácia (Martinez *et al.*, 2020). Essa característica torna seu uso mais seguro e viável na prática clínica cotidiana.

Além dos benefícios clínicos, a análise farmacoeconômica tem se mostrado um diferencial importante para a dapagliflozina. Estudos indicam que, ao considerar conjuntamente a redução de eventos cardiovasculares e renais, o custo-efetividade da dapagliflozina é superior, especialmente em cenários de sistemas públicos de saúde com recursos limitados (Heerspink *et al.*, 2021). Essa relação custo-benefício favorável sustenta sua incorporação crescente nas diretrizes nacionais e internacionais.

Dessa forma, embora os inibidores de SGLT2 compartilhem diversos benefícios, a dapagliflozina destaca-se pelo equilíbrio entre eficácia clínica, segurança e custo-efetividade, justificando sua posição de destaque no manejo da insuficiência cardíaca (Milton Packer *et al.*, 2020; Heerspink *et al.*, 2021).

DIFERENÇAS NOS MECANISMOS DE AÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) são medicamentos inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, atuando principalmente na inibição da reabsorção de glicose nos túbulos renais proximais, o que aumenta a excreção urinária de glicose e reduz os níveis sanguíneos desse açúcar (Tirucherai *et al.*, 2016). Apesar de compartilharem esse mecanismo básico, os diferentes fármacos da classe apresentam particularidades que influenciam sua eficácia clínica e perfil de segurança, especialmente no que diz respeito à seletividade pelo transportador SGLT2 em comparação ao SGLT1 (Tirucherai *et al.*, 2016).

A dapagliflozina destaca-se pela alta seletividade ao SGLT2, com afinidade mais de 1200 vezes superior ao SGLT1, o que minimiza a interferência na absorção de glicose no intestino e, consequentemente, reduz os efeitos adversos gastrointestinais (León-Jiménez *et al.*, 2025). Em contrapartida, a canagliflozina possui menor seletividade, inibindo ambos os transportadores em graus variados, o que pode resultar em maior incidência de desconfortos intestinais (Martinez *et al.*, 2020). Já a ertugliflozina apresenta seletividade comparável à dapagliflozina, contribuindo para seu perfil de tolerabilidade (Anker *et al.*, 2021).

Além da ação na glicose, os iSGLT2 promovem efeitos renais e hemodinâmicos importantes. A dapagliflozina reduz a pressão intraglomerular ao restaurar o feedback túbulo-glomerular, protegendo os rins da hiperfiltração e retardando a progressão da doença renal crônica (Martinez *et al.*, 2020). Esse efeito tem sido particularmente destacado na dapagliflozina, explicando sua eficácia em pacientes com insuficiência cardíaca e comprometimento renal (Tiruchera *et al.*, 2016).

No âmbito cardiovascular, os iSGLT2 proporcionam benefícios indiretos como redução da pressão arterial, perda de peso, melhora da rigidez arterial e função endotelial (Tiruchera *et al.*, 2016). A dapagliflozina ainda exerce efeitos cardioprotetores adicionais, incluindo melhora do metabolismo energético do miocárdio e redução do estresse oxidativo, características nem sempre observadas em outros medicamentos da classe (Tiruchera *et al.*, 2016).

Farmacocineticamente, a dapagliflozina apresenta meia-vida prolongada que permite administração uma vez ao dia, facilitando a adesão ao tratamento (Vallon, 2024). Esse perfil é semelhante ao da empagliflozina, enquanto a canagliflozina apresenta variações que podem impactar dose e tolerabilidade (Anker *et al.*, 2021).

Assim, embora os inibidores de SGLT2 compartilhem o mecanismo básico de ação, diferem em seletividade, efeitos colaterais, impacto renal e cardiovascular e farmacocinética. A dapagliflozina se destaca pela alta seletividade, efeitos renais protetores consistentes, benefícios cardiovasculares adicionais e boa tolerabilidade, configurando-se como uma opção eficaz e moderna para o tratamento da insuficiência cardíaca e diabetes tipo 2 (Vallon, 2024; Martinez *et al.*, 2023).

Medicamento	Seletividade SGLT2/ SGLT1	Efeitos Gastrointestinais	Proteção Renal	Efeitos cardiovasculares adicionais
Dapagliflozina	Alta (>2000x)	Baixa	Forte	Metabolismo miocárdico, antiinflamatório.
Empagliflozina	Alta (-2700x)	Muito mais baixa	Forte	Redução da pressão arterial, perda de peso
Canagliflozina	Moderada	Maior	Moderada	Risco aumentado de amputação
Ertugliflozina	Alta	Baixa	Pouco estudada	Dados limitados

QUADRO 01 - Resumo das evidências

Fonte: autores.

CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos, os inibidores de SGLT2 transformaram significativamente o cenário do tratamento das doenças cardiometabólicas, oferecendo novas perspectivas para pacientes antes limitados a terapias menos eficazes. A comparação entre os principais representantes dessa classe revela que, embora compartilhem fundamentos semelhantes, suas particularidades farmacológicas e clínicas são cruciais para o sucesso terapêutico.

A dapagliflozina se sobressai nesse cenário não apenas pelo embasamento científico sólido, com estudos clínicos robustos e multicêntricos, mas também pela combinação de eficácia, segurança e facilidade de uso. Sua elevada seletividade pelo transportador SGLT2, associada a um perfil de efeitos colaterais mais leve e a benefícios renais e cardiovasculares consistentes, posiciona esse fármaco como uma escolha de destaque no cuidado integral de pacientes com insuficiência cardíaca e/ou doença renal crônica, mesmo na ausência de diabetes.

Mais do que uma simples alternativa terapêutica, a dapagliflozina representa um avanço importante em uma abordagem mais humanizada, eficaz e sustentável. Em tempos de crescente demanda por tratamentos acessíveis e eficientes, especialmente em sistemas públicos de saúde, seu custo-benefício torna-se ainda mais relevante.

Portanto, ao considerar o contexto clínico do paciente, suas comorbidades, riscos e necessidades, a dapagliflozina desponta como uma ferramenta valiosa na prática médica, permitindo não só o controle da doença, mas também a melhora real na qualidade de vida das pessoas. Essa constatação reforça a importância de decisões terapêuticas individualizadas, baseadas em evidências e comprometidas com o bem-estar humano em sua totalidade.

REFERÊNCIAS

ANKER, S. D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1495-1506, 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038>. Acesso em: 20 jun. 2025.

DESAI, A. K. *et al.* Effect of dapagliflozin on cause-specific mortality in patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. **JAMA Cardiology**, v. 7, n. 12, p. 1227-1234, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36189985/>. Acesso em: 20 jun. 2025.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2024816>. Acesso em: 20 jun. 2025.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 2, p. 274-282, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/35/2/274/5728707>. Acesso em: 20 jun. 2025.

LEÓN-JIMÉNEZ, D. *et al.* Kidney hemodynamic effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in diabetes: physiology and clinical implications. **Clinical Kidney Journal**, v. 18, sfae370, 2025. Disponível em: <https://academic.oup.com/ckj/article/18/1/sfae370/7911841>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MARTINEZ, F. A. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. **Circulation**, v. 141, n. 2, p. 100-111, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31736328/>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MILTON PACKER, M. D. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, p. 1413-1424, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>. Acesso em: 20 jun. 2025.

NEAL, B. *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611925>. Acesso em: 20 jun. 2025.

NESPOUX, J.; VALLON, V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 29, n. 2, p. 190-198, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7224333/>. Acesso em: 20 jun. 2025.

PERKOVIC, V. *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1811744>. Acesso em: 20 jun. 2025.

SOLOMON, S. D. *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 12, p. 1089-1098, 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286>. Acesso em: 20 jun. 2025.

TIRUCHERAI, G. S. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 7, 2016. Disponível em: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.12638>. Acesso em: 20 jun. 2025.

VALLON, V. State-of-the-art review: mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and clinical implications. **American Journal of Hypertension**, v. 37, p. 841-852, 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajh/article-abstract/37/11/841/7715783>. Acesso em: 20 jun. 2025.