



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - CAMPUS I**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

**CURSO DE BIOMEDICINA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**Efeitos cardioprotetores e nefroprotetores dos inibidores de SGLT2 em pacientes com  
Diabetes mellitus tipo 2**

**Discente: Luana Bezerra Cavalcante**

**Orientadora: Profa Dra Temilce Simões de Assis Cantalice**

**João Pessoa**

**2026**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

C376e Cavalcante, Luana Bezerra.

Efeitos cardioprotetores e nefroprotetores dos  
inibidores de SGLT2 em pacientes com Diabetes mellitus  
tipo 2 / Luana Bezerra Cavalcante. - João Pessoa, 2026.  
55 f. : il.

Orientação: Temilce Simões de Assis Cantalice.  
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. I. Cantalice, Temilce  
Simões de Assis. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.379-008.64


**LUANA BEZERRA CAVALCANTE**

**EFEITOS CARDIOPROTETORES E NEFROPROTETORES  
DOS INIBIDORES DE SGLT2 EM PACIENTES COM  
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal da Paraíba, como requisito  
parcial às exigências para obtenção do grau de  
Bacharel em Biomedicina.


**DATA DA APROVAÇÃO: 01/04/2026**

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente  
 **TEMILCE SIMÕES DE ASSIS CANTALICE**  
Data: 10/04/2026 09:48:38-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Temilce Simões de Assis Cantalice - Orientadora  
Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente  
 **KARLA VERUSKA MARQUES CAVALCANTE DA COSTA**  
Data: 11/04/2026 11:37:05-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Karla Veruska Marques Cavalcante da Costa - Examinadora  
Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente  
 **VINICIUS JOSE BACCIN MARTINS**  
Data: 10/04/2026 10:24:13-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Dr. Vinícius José Baccin Martins - Examinador  
Universidade Federal da Paraíba

## Resumo

O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) consolidou-se como um grave problema de saúde pública global, demandando estratégias que transcendam o controle glicêmico isolado para mitigar complicações multissistêmicas, já que o estado de hiperglicemia crônica predispõe a lesões vasculares severas, resultando em elevada morbimortalidade por desfechos cardiovasculares e renais. Nesse cenário, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) surgem como uma classe inovadora que redefine o paradigma do tratamento ao oferecer benefícios metabólicos e proteção orgânica direta. Este trabalho realizou uma revisão integrativa da literatura para analisar os efeitos cardioprotetores e nefroprotetores dos iSGLT2 em pacientes com DM2, comparando sua eficácia e segurança com outras opções terapêuticas. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, selecionando 63 publicações entre 2014 e 2025 que incluíram ensaios clínicos randomizados (RCTs), meta-análises e estudos experimentais. A análise qualitativa e descritiva permitiu a tabulação dos dados e a categorização dos resultados conforme os mecanismos fisiológicos e os desfechos clínicos observados. Os achados evidenciam que os iSGLT2 promovem uma redução da hemoglobina glicada (HbA1c) quando usados como coadjuvantes de outros fármacos e diminuição do peso corporal, apresentando baixo risco de hipoglicemia devido ao seu mecanismo independente da insulina. No âmbito renal, estudos comprovaram a redução significativa da progressão da doença renal crônica e da albuminúria através da restauração do feedback tubuloglomerular. Quanto à proteção cardiovascular, observou-se uma diminuição consistente nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e na mortalidade cardiovascular, impulsionada por efeitos hemodinâmicos e metabólicos. Adicionalmente, a classe demonstrou perfil de segurança favorável, embora associada a um aumento na incidência de infecções geniturinárias decorrentes da glicosúria resultante da não reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal. Conclui-se que os inibidores de SGLT2 representam um avanço crucial na farmacologia clínica, estabelecendo-se como uma estratégia importante para a preservação da função cardiorrenal e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com DM2.

## Abstract

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) has become a major global public health problem, requiring strategies that go beyond isolated glycemic control to mitigate multisystem complications, since chronic hyperglycemia predisposes individuals to severe vascular damage, resulting in high morbidity and mortality due to cardiovascular and renal outcomes. In this context, sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) have emerged as an innovative therapeutic class that redefines the treatment paradigm by providing metabolic benefits and direct organ protection. This study conducted an integrative literature review to analyze the cardioprotective and nephroprotective effects of SGLT2 inhibitors in patients with T2DM, comparing their efficacy and safety with other therapeutic options. The search was carried out in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, selecting 63 publications published between 2010 and 2025, including randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses, and experimental studies. A qualitative and descriptive analysis allowed data tabulation and categorization of results according to physiological mechanisms and observed clinical outcomes. The findings demonstrate that SGLT2 inhibitors promote a reduction in glycated hemoglobin (HbA1c) when used as an adjunct therapy, as well as a reduction in body weight, featuring a low risk of hypoglycemia due to their insulin-independent mechanism. In the renal context, studies confirmed a significant reduction in the progression of chronic kidney disease and albuminuria through the restoration of tubuloglomerular feedback. Regarding cardiovascular protection, a consistent decrease in hospitalizations for heart failure and cardiovascular mortality was observed, driven by both hemodynamic and metabolic effects. Additionally, this drug class showed a favorable safety profile, although it was associated with an increased incidence of genitourinary infections as a consequence of induced glycosuria. It is concluded that SGLT2 inhibitors represent a crucial advancement in clinical pharmacology, establishing themselves as a key strategy for the preservation of cardiorenal function and the improvement of the quality of life for patients with T2DM.

## **Sumário**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>7</b>
2.1. Geral	7
2.2. Específicos	7
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>7</b>
3.1. Metabolismo da glicose	7
3.2. Diabetes Mellitus	9
3.3. Farmacoterapia da Diabetes Mellitus	11
3.4. Inibidores de SGLT2	13
3.5. Nefroproteção	14
3.6. Cardioproteção	16
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>19</b>
5.1. Proteção renal	20
5.2. Proteção cardiovascular	29
5.3. Eficácia clínica e efeitos protetores do fármaco	36
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>43</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>46</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>49</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Após as revoluções industriais e médico-sanitárias que ocorreram no mundo a partir do século XX, a humanidade conquistou diversos avanços tecnológicos que auxiliam no tratamento e combate de doenças infecto parasitárias (DIP), como a produção de vacinas e fármacos (Levy; Sidel, 2013). Em contrapartida, a vida moderna fez com que a população adquirisse hábitos que aumentaram a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, como o sedentarismo e a ingestão exacerbada de alimentos industrializados (Alencar, Vieira, Souza, Santos, 2025). Dessa forma, observa-se o aumento dessas doenças e como devemos nos ater a tal problemática e combatê-la.

Uma dessas doenças crônicas é a Diabetes Mellitus (DM), síndrome metabólica caracterizada pelo estado de hiperglicemia crônica do paciente, apresentando sintomatologia característica de quatro sinais principais: o aumento de diurese, a sede excessiva, a fome excessiva e a perda de peso em período de tempo curto (Karamanou, 2016). Ela tem se configurado como um importante problema de saúde pública global, devido à sua elevada incidência e crescente prevalência na população. Estima-se que aproximadamente 463 milhões de adultos convivam com a doença, havendo projeções de que esse número possa alcançar cerca de 700 milhões até o ano de 2045 (Lu 2024).

Além disso, os custos globais anuais relacionados ao tratamento do diabetes foram estimados em cerca de US\$ 966 bilhões em 2021, com previsão de ultrapassar US\$ 1,054 trilhão até 2045, evidenciando o impacto econômico e social significativo dessa condição (Lu 2024; Sugandh, 2023). Dessa forma, é evidente que se deve priorizar o manejo terapêutico individualizado, integrando o acompanhamento farmacoterapêutico à monitorização laboratorial constante, garantindo assim o controle glicêmico e a prevenção de desfechos indesejados.

A fisiopatologia da doença está correlacionada à duas possíveis justificativas, ou a secreção deficiente/inexistente do hormônio insulina provocado pela destruição autoimune de células beta do pâncreas, ou a resistência/ineficiência de resposta ao hormônio pelo organismo (American Diabetes Association, 2010; Aires, 2018). Dessa forma, a DM é dividida em tipo 1, doença autoimune provavelmente associadas com fatores genéticos e ambientais, a qual aflige aproximadamente 20% dos diabéticos, e a tipo 2, a qual está correlacionada com maus

hábitos alimentares e sedentarismo e atinge cerca de 80% dos diabéticos no mundo (Zimmet, 2001; Karamanou, 2016).

Além das manifestações agudas conhecidas, o DM descompensado desencadeia uma série de problemas, como a inflamação sistêmica e o aumento do estresse oxidativo que resulta em graves complicações vasculares. No âmbito microvascular, a hiperglicemia crônica promove a glicação não enzimática de proteínas de membrana das células, podendo causar a longo prazo retinopatia e nefropatia diabética. Esta última evolui progressivamente para a Doença Renal Crônica (DRC), caracterizada pela perda da taxa de filtração glomerular e albuminúria, podendo culminar na necessidade de terapia renal substitutiva.

Simultaneamente, as complicações macrovasculares são aceleradas pela disfunção endotelial, aumentando significativamente a incidência de hipertensão arterial, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM). Em pacientes descompensados, a formação de placas ateroscleróticas é intensificada, tornando o diabetes um dos principais fatores de risco isolados para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e outras doenças cardiovasculares fatais (Ferreira, 2011).

Observando a situação alarmante da doença, foram desenvolvidos diversos tratamentos farmacológicos com o objetivo central de diminuir a glicemia, entre eles estão estimulantes da secreção de insulina, como a metiglinidas, inibidores enzimáticos diversos como a sitagliptina e acarbose e miglitol, miméticos de hormônios associados a digestão como a liraglutida e semaglutida, reguladores da expressão gênica como a pioglitazona e a rosiglitazona, as biguanidas responsáveis por diminuir a gliconeogênese hepática, como a metformina; e os inibidores/antagonistas do transportador de sódio glicose (iSGLT2) que diminuem a reabsorção renal de glicose aumentando sua excreção, como a dapagliflozina. Todos possuem mecanismos diversos, mas com a finalidade central de mitigar o estado de hiperglicemia clínico do paciente (Pfeiffer, 2014).

Sobre a última classe citada, os inibidores do SGLT2, são relativamente novos no uso para tratamento de DM2. Estes Inibidores bloqueiam seletivamente esse transportador de forma reversível, impedindo a reabsorção da glicose para o sangue e consequentemente aumentando sua excreção na urina, resultando na redução da glicemia, perda calórica e redução da pressão arterial, já que excreta conjuntamente o sódio e a água. (Kosiborod et al., 2018). Apesar de não ser a primeira escolha terapêutica, essa classe vem mostrando relevância

clínica tanto em pacientes diabéticos com comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular e renal, assim como, adjuvantes preventivos de problemáticas relacionadas a pacientes diabéticos sem comorbidades (Elsayed et al., 2025; Lu et al., 2024). Já que associado a uma redução glicêmica com menos riscos de casos de hipoglicemia como outros fármacos mostra-se capaz de reduzir desfechos cardiovasculares e renais adversos relacionados com a diabetes (Elsayed et al., 2025; Vallon, 2024).

Dessa forma, esse trabalho, através de uma revisão bibliográfica dos anos de 2014 à 2025, visa se aprofundar na compreensão dos mecanismos fisiológicos que tornam o uso dos inibidores de SGLT2 como alternativa terapêutica viável para diabéticos em detrimento da combinação de uso de outros hipoglicemiantes. Além de elucidar os motivos do uso dessa classe de medicamentos, esta escolha de tratamento está redefinindo os padrões de cuidado, oferecendo uma abordagem mais protetora e abrangente em seus efeitos, além da simples redução da glicose e prevenção das complicações associadas ao diabetes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Geral**

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos hipoglicemiantes do uso dos inibidores de SGLT2.

### **2.2. Específicos**

- 2.2.1. Detalhar os principais mecanismos fisiológicos cardioprotetores associado ao uso dos inibidores de SGLT2;
- 2.2.2. Análise dos mecanismos nefroprotetores mediados pelo uso dos inibidores de SGLT2;
- 2.2.3. Avaliação da eficácia clínica e efeitos protetores dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico isoladamente e em conjunto com outras opções terapêuticas em pacientes com DM2.

## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1. Metabolismo da glicose**

A glicose é um monossacarídeo fundamental para o organismo humano, pois constitui a principal fonte de energia utilizada pelas células para a manutenção de suas funções

metabólicas e estruturais e, sua disponibilidade no corpo está diretamente relacionada à ingestão de carboidratos na dieta, especialmente os carboidratos complexos, como o amido, que são digeridos ao longo do trato gastrointestinal (TGI) (Aires, 2018; Lehninger, 2018). Esse processo envolve a ação de diversas enzimas digestivas, incluindo a amilase salivar e pancreática, além de dissacaridases presentes na borda em escova dos enterócitos, resultando na formação de monossacarídeos absorvíveis, como glicose, galactose e frutose, que são então absorvidos pelo organismo (Lehninger, 2018).

A absorção intestinal desses monossacarídeos é mediada por transportadores específicos localizados na membrana das células epiteliais intestinais, principalmente na membrana luminal dos enterócitos, local onde destaca-se o cotransportador de sódio e glicose do tipo 1 (SGLT1), que realiza o transporte ativo secundário da glicose (Aires, 2018). Esse mecanismo utiliza o gradiente eletroquímico do sódio ( $\text{Na}^+$ ), previamente estabelecido pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, e o SGLT1 é responsável pela entrada simultânea de glicose e sódio na célula, mesmo contra o gradiente de concentração da glicose na região luminal da célula (Aires, 2018; Silverthorn, 2017). Após a entrada no enterócito, a glicose é transportada para a circulação sistêmica por meio do transportador GLUT2, localizado na membrana basolateral, o qual atua por difusão facilitada, sem gasto direto de energia (Aires, 2018).

Com o aumento da concentração de glicose na corrente sanguínea após a absorção intestinal, ocorre a estimulação das células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Essas células são capazes de detectar a elevação da glicemia e desencadear uma complexa cascata de sinalização intracelular, culminando na secreção do hormônio insulina, que exerce papel central na regulação da homeostase glicêmica, promovendo a captação de glicose principalmente por tecidos insulino-dependentes, como o músculo esquelético e o tecido adiposo, processo que ocorre por meio da translocação dos transportadores GLUT4 para a membrana plasmática dessas células, aumentando significativamente a entrada de glicose e contribuindo para a redução dos níveis glicêmicos no sangue (Aires, 2018; Silverthorn, 2017).

No interior das células, a glicose é utilizada como substrato energético, sendo inicialmente metabolizada por meio da glicólise, um processo que ocorre no citosol e resulta na produção de piruvato, além de pequenas quantidades de ATP e equivalentes redutores (Aires, 2018; Lehninger, 2018; Silverthorn, 2017). Já em condições aeróbicas, o piruvato é transportado para a mitocôndria, onde é convertido em acetil-CoA e inserido no ciclo do ácido cítrico, seguido pela cadeia respiratória, permitindo a produção de grandes quantidades de

ATP (Aires, 2018; Lehninger, 2018; Silverthorn, 2017). Quando há excesso de glicose, o organismo ativa mecanismos de armazenamento, convertendo-a em glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos, o que garante uma reserva energética para períodos de maior demanda ou escassez. (Aires, 2018; Silverthorn, 2017).

Durante o estado de jejum ou nos intervalos entre as refeições, a redução da glicemia estimula a secreção do hormônio glucagon pelas células alfa pancreáticas; atuando principalmente no fígado, ele promove a glicogenólise, ou seja, a quebra do glicogênio armazenado, liberando glicose na corrente sanguínea (Aires, 2018; Silverthorn, 2017). Além disso, estimula a gliconeogênese, processo de síntese de glicose a partir de precursores não carboidratos, como aminoácidos e glicerol (Aires, 2018; Silverthorn, 2017). Dessa forma, a ação integrada da insulina e do glucagon é essencial para a manutenção da homeostase glicêmica, garantindo o fornecimento contínuo de energia às células e a estabilidade metabólica do organismo. (Aires, 2018; Silverthorn, 2017).

### **3.2. Diabetes Mellitus**

O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome da disfunção metabólica (SDM) caracterizada pela condição de hiperglicemia do organismo, que há séculos levanta discussões, tendo como primeira referência em 1872 que aborda a condição de aumento da excreção urinária, e foi denominada como diabetes por Arateus (Alencar, 2025; Lu 2024). Essa síndrome tem certa sintomatologia específica em que incluem a poliúria (produção excessiva de urina pelo corpo), polidipsia (condição de sede excessiva e persistente), polifagia, (aumento da ingestão de alimentos) e perda de peso em curto período de tempo (Padhi, 2020; Lu 2024). Associado a isso, para bom diagnóstico clínico são utilizados alguns tipos de exames laboratoriais como a glicemia em jejum, glicemia pós-prandial de 2 horas (GPP2h), teste de tolerância à glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c), que em suma quantificam a glicose no sangue (Lu 2024).

A DM tornou-se um problema global contemporâneo por causa de sua alta incidência na população, estimando que cerca de 463 milhões de adultos foram diagnosticados com a doença e, se prevê que em 2045 aproximadamente 700 milhões de pessoas podem ser afetadas. Além disso, os custos globais anuais com saúde para diabetes tenham sido de US\$ 966 bilhões em 2021, e que alcance mais de US\$ 1,054 trilhão até o ano de 2045 (Lu 2024; Sugandh, 2023). Esse aumento de casos exacerbado e preocupante é atribuído à certos fatores

combinados, como sedentarismo, dieta hipercalórica, taxas crescentes de obesidade e envelhecimento populacional (Sugandh, 2023).

A fisiopatologia da DM é correlacionada com duas possíveis explicações, a redução/ausência na produção da insulina ou a redução da eficácia na resposta à insulina pelos tecidos do organismo, dividindo a classificação da doença em tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), respectivamente. A DM1 é tipicamente diagnosticada na infância ou adolescência, é resultado da destruição autoimune das células beta do pâncreas, o que provoca a diminuição da produção do hormônio insulina, por isso que nesses casos a terapia escolhida para controle glicêmico é a reposição hormonal proveniente de fonte exógena associada com o monitoramento da glicemia (Sugandh, 2023).

Já na DM2, considerada o tipo predominante de diabetes já que é responsável por aproximadamente 90% dos casos, as anormalidades desse tipo estão relacionadas com a redução na secreção ou ineficácia de resposta dos tecidos à insulina, caracterizando uma resistência ao hormônio, e é frequentemente associado com o estilo de vida do indivíduo, como obesidade, sedentarismo e alimentação inadequada e, por isso, sua prevalência é observada primordialmente em adultos porém, atribuído ao número crescente da obesidade infantil, o número de crianças e adolescentes com esse tipo vem aumentando na atualidade (Lu 2024; Sugandh, 2023). O estado de hiperglicemia crônico característico da diabetes descompensada está associado com complicações vasculares que afetam diversos órgãos, principalmente os olhos, o coração e os rins, sendo associada com doenças como a Doença Renal Crônica (DRC), aumento significativo da incidência de hipertensão arterial, acidente vascular encefálico (AVE) e infarto agudo do miocárdio (IAM) e também a retinopatia diabética (Ferreira, 2011).

O mecanismo fisiopatológico das complicações anteriormente citadas está relacionado com o aumento da produção endógena dos produtos de glicação avançada (AGEs) devido ao aumento da glicose sérica, que ao interagir com os componentes celulares, principalmente as proteínas, causa sérios danos e, também, aumentam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que exacerbam esse processo de danificação (Lu, 2024; Wang, 2016). Quando esse processo afeta as células endoteliais, camada epitelial especializada que reveste internamente os vasos sanguíneos responsável pelo controle pressórico e proteção vascular, causa sua disfunção aumentando a probabilidade de formação de placas de ateroma, o descontrole pressórico local (provocado principalmente pela diminuição da biodisponibilidade

do óxido nítrico produzido pelas células endoteliais) e o aumento do estado inflamatório, sendo isso tudo um processo sinérgico para os problemas cardiovasculares citados (Lu, 2024; Wang, 2016).

Outro órgão afetado na diabetes é o rim, já que além de prejudicar os vasos como um todo, o estado de hiperglicemia promove a hiperfiltração glomerular, ou seja, o aumento na taxa de filtração no glomérulo renal resultando em um maior volume de plasma pelo néfron que aumenta a pressão local provocando um estresse mecânico nas células glomerulares contribuindo para a lesão renal progressiva, caracterizada inicialmente por lesão nos podócitos e alterações na membrana basal glomerular (Tuttle, 2016).

### **3.3. Farmacoterapia da Diabetes Mellitus**

A complexidade da DM2 exige uma abordagem holística, multifacetada e centrada na pessoa, considerando a evolução da doença e o surgimento de complicações ao longo da vida. Nesse contexto, a escolha da terapia hipoglicemiante deve levar em conta fatores como estilo de vida, prevenção da inércia terapêutica e determinantes sociais da saúde, além da presença de comorbidades, possíveis efeitos adversos, sobrecarga do tratamento e os objetivos e preferências individuais do paciente (Elsayed, 2025; Pfeiffer, 2014). Diante dos dados alarmantes relacionados à alta prevalência da DM2, o manejo farmacológico tem evoluído significativamente, não apenas no controle glicêmico, mas também na promoção de proteção de órgãos-alvo e na prevenção de complicações graves, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida. Para isso, o arsenal terapêutico disponível atualmente inclui diversas classes de medicamentos com mecanismos de ação distintos e complementares (Elsayed, 2025).

A primeira linha de tratamento farmacológico para DM2 é, geralmente, a classe das biguanidas, como a metformina. O mecanismo de ação se baseia no aumento da sensibilidade das células à insulina, principalmente nos tecidos periféricos, e inibição da gliconeogênese hepática, processo que usa outras moléculas como aminoácidos para formação de glicose, e estimular a glicólise, sendo o fármaco mais eficaz e seguro, com menor custo e ampla disponibilidade, contudo apresenta efeitos colaterais relacionados ao trato digestivo, como desconforto abdominal e diarreia. (Elsayed, 2025; Pfeiffer, 2014)

Outra classe que atua como sensibilizadores à insulina são as tiazolidinedionas (TZDs), como a pioglitazona e rosiglitazona, seu mecanismo farmacológico consiste na ativação dos receptores nucleares ativados por proliferadores de peroxissomos-gama (PPAR-gama) estimulando a transcrição gênica de proteínas transportadoras de glicose (como a GLUT4), aumentando a entrada de glicose nas células com estes receptores. Outro efeito importante é o aumento da sensibilidade à insulina e redução dos níveis de triglicérides e aumento do HDL, já que esses receptores ativam vias metabólicas relacionadas principalmente em adipócitos e hepatócitos (Gomes, 2006).

Há os secretagogos de insulina, como a glimepirida e repaglinida, que possuem ação curta de aumento da secreção do hormônio por interagir com o canal de potássio sensível ao ATP nas células beta pancreáticas e, devido sua ação curta, possuem a vantagem do não ganho de peso ou de causa hipoglicemia (Pfeiffer, 2014). Os análogos da amilina, como a pramlintida, retardam o esvaziamento gástrico, promovendo saciedade e modulam o apetite, contudo possui efeitos colaterais desagradáveis como náusea e vômitos e, sua associação com insulina pode causar eventos hipoglicemiantes (Pfeiffer, 2014). E os miméticos das incretinas que estimulam a secreção de insulina, inibem o apetite e a liberação de glucagon, como a liraglutida e semaglutida (Pfeiffer, 2014).

Existe também os inibidores enzimáticos que podem ser os inibidores de alfa-glicosidase (AGIs), que atuam como inibidores competitivos de enzimas responsáveis pelo metabolismo de carboidratos retardando a sua absorção no TGI, como o acarbose e miglitol e, os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), como a sitagliptina, que bloqueiam a enzima que degrada as incretinas aumentando a tempo de duração desses hormônios (Pfeiffer, 2014).

Por fim, uma classe relativamente nova são os inibidores/antagonistas do transportador de sódio glicose (iSGLT2) que diminuem a reabsorção renal de glicose aumentando sua excreção, como a dapagliflozina (Pfeiffer, 2014).

Geralmente, a terapia farmacológica escolhida é de somente um fármaco, porém com o passar do tempo a terapia combinada pode ser considerada em indivíduos que apresentem níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) entre 1,5% e 2,0% acima da meta individualizada, com o objetivo de otimizar o controle glicêmico de forma mais precoce e eficaz (Elsayed, 2025). Além disso, em pessoas com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida

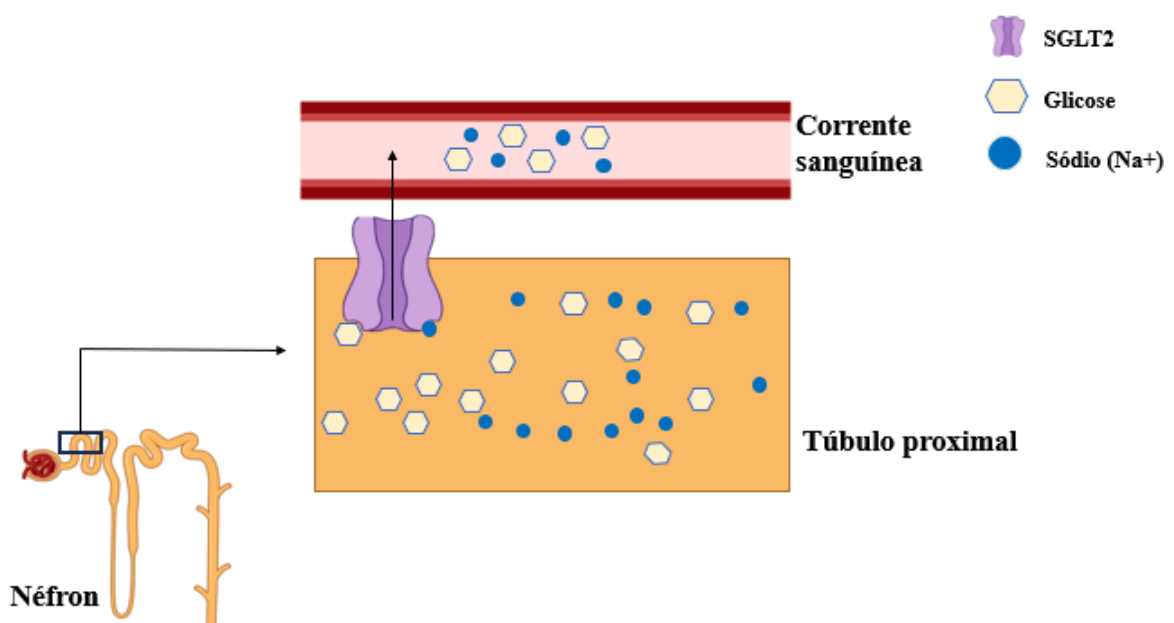
ou com indicadores de alto risco cardiovascular, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, recomenda-se a utilização dos iSGLT2 e/ou agonistas do GLP-1, considerando seus benefícios cardiovasculares comprovados (Elsayed, 2025).

No caso de indivíduos com DM2 associados à doença renal crônica, a escolha dos agentes hipoglicemiantes deve contemplar, além da eficácia no controle glicêmico, o perfil de segurança em contextos de redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), bem como o potencial impacto na progressão da doença renal, na redução do risco cardiovascular e na minimização de episódios de hipoglicemia (Elsayed, 2025).

### 3.4. Inibidores de SGLT2

Os cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2) são proteínas localizadas predominantemente no túbulo contorcido proximal dos néfrons, especialmente no segmento S1 (Figura 1), no qual possui como principal função fisiológica a reabsorção da glicose filtrada pelo glomérulo renal, esse processo ocorre de forma acoplada ao transporte de sódio (Aires, 2018). Após a filtração glomerular, a glicose presente no filtrado é quase totalmente reabsorvida e devolvida à corrente sanguínea, garantindo que, em condições normais, não haja eliminação significativa desse substrato energético pela urina (Aires, 2018).

**Figura 1** - Ação dos transportadores SGLT2



Fonte: Autoria própria, 2025

Em estados de hiperglicemia que ocorre na DM2 descompensada, há o aumento da carga filtrada de glicose, o que acarreta na resposta do organismo de aumentar a expressão e atividade dos SGLT2, elevando o limiar renal para excreção de glicose. Entretanto, essa resposta contribui para a manutenção da hiperglicemia, uma vez que intensifica a reabsorção tubular de glicose, dificultando sua eliminação urinária. Dessa forma, o rim deixa de atuar apenas como órgão regulador e passa a colaborar para a perpetuação dos níveis elevados de glicose plasmática.

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) atuam bloqueando seletiva e reversivelmente esses transportadores no túbulo proximal, o que impede a reabsorção da glicose filtrada, promovendo sua eliminação pela urina, também denominada de glicosúria (Padhi, 2020; Vallon, 2024). Esse processo reduz a glicemia de forma independente da ação da insulina, o que representa uma vantagem terapêutica importante, especialmente em fases mais avançadas do DM2, nas quais há comprometimento progressivo da função das células beta pancreáticas (Nakamura, 2022; Padhi, 2020; Vallon, 2024).

Além da redução dos níveis glicêmicos, o aumento da excreção urinária de glicose resulta em perda calórica diária ajudando na perda de peso, além de auxiliar na proteção do sistema cardiovascular e renal, já que o mecanismo também promove natriurese osmótica, com aumento da excreção de sódio e água contribui para diminuição da pressão arterial e redução da sobrecarga hemodinâmica (Padhi, 2020; Vallon, 2024). Assim, os iSGLT2 apresentam efeitos metabólicos e cardiorrenais adicionais, com baixo risco de hipoglicemia, justamente por não estimularem a secreção de insulina, configurando-se como uma estratégia terapêutica eficaz e multifatorial no manejo do DM2 (Vallon, 2024).

### **3.5. Nefroproteção**

Estudos mostram efeitos positivos dos iSGLT2 em pacientes diabéticos tanto para auxiliar no controle glicêmico como também auxiliar na saúde renal. O estudo de Heerspink (2017), por exemplo, realizou uma análise de ensaios clínicos com cerca de 1400 pacientes com DM2 por 2 anos utilizando a metformina associada com SGLT2. O estudo mostrou que a associação não apenas reduziu a hemoglobina glicada (HbA1c), importante marcador de controle glicêmico, mas também retardou a progressão de doença renal (Heerspink, 2017).

Além disso, estudos clínicos dedicados a desfechos renais forneceram evidências mais robustas. Por exemplo, o estudo CREDENCE conduzido com pacientes que tinham DM2,

albuminúria e função renal reduzida, comprovou a eficácia da canagliflozina ao apresentar uma redução de 30% no desfecho composto primário (duplicação da creatinina sérica, a necessidade de diálise (Doença Renal Crônica Terminal - DRCT) ou morte por causas renais ou cardiovasculares) (Dharia, 2023). Outro estudo, o SCORED responsável pela investigação da sotagliflozina, um inibidor duplo de SGLT1 e SGLT2, em pacientes com DM2 e doença renal crônica (DRC) reportou uma redução de 29% no risco de um desfecho renal composto (perda de mais de 50% da função renal ou DRCT) reforçando a tendência observada em outros estudos da classe (Dharia, 2023).

Os inibidores de SGLT2, por atuarem diretamente nos rins, observa-se melhora na saúde renal devido a diminuição da hiperfiltração glomerular, regulação da autofagia e otimização energética do órgão.

Um dos principais mecanismos seria a modulação do feedback tubuloglomerular (FTG). O FTG é um mecanismo adaptativo de auto regulação renal em resposta a concentração de soluto no fluido tubular detectado pelas células da mácula densa, no qual o aumento desses solutos resulta no aumento da secreção de adenosina causando a vasoconstrição da arteríola aferente e também diminuição da secreção do hormônio renina, que está interligado no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) de controle da pressão arterial. No caso da DM, a alta reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal tende a sobrecarregar o FTG e causa a vasodilatação da arteríola aferente resultando na hiperfiltração glomerular. Os iSGLT2 corrigem isso ao aumentar a entrega de sódio e glicose à mácula densa, restaurando a FTG, promovendo a vasoconstrição da arteríola aferente e, conseqüentemente a diminuição da pressão intraglomerular e redução do dano renal mediado pela hiperfiltração (Upadhyay, 2024).

Além disso, os iSGLT2 promovem a autofagia, processo de degradação e reciclagem de componentes celulares. Ao provocarem a ativação dessas vias, o fármaco promove a renovação e reparo tecidual contribuindo para a saúde e funcionalidade do órgão. Há também, a melhoria do gasto energético devido ao uso do fármaco já que a perda de glicose e sódio provocada pela inibição dos canais SGLT2 desencadeia processos fisiológicos na célula que promovem a utilização mais eficaz dos substratos energéticos, como os corpos cetônicos, e essa mudança metabólica melhora a função celular promovendo a melhoria da saúde do órgão (Upadhyay, 2024).

### 3.6. Cardioproteção

A importância dos iSGLT2 transcende o controle glicêmico. Existem evidências de benefícios cardiovasculares estabelecidas em ensaios clínicos randomizados, que demonstraram significativa redução de eventos adversos cardiovasculares, como hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) e infarto agudo do miocárdio (IM) e, também, há estudos experimentais sendo conduzidos para corroborar e explicar os achados na prática clínica.

Uma análise de bases de dados de planos de saúde do Japão, Coreia do Sul, Singapura, Israel, Austrália e Canadá comparou pacientes com DM2 que iniciaram o tratamento com iSGLT2 ou com outros medicamentos hipoglicemiantes e seus agravos em saúde por 4 anos e foi possível associar um risco menor de intercorrências cardiovasculares no primeiro grupo do que no segundo, com um risco de morte 49% menor, risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) 36% menor, redução de 19% de infarto agudo do miocárdio e decréscimo de 32% de acidente vascular cerebral (AVC) (Kosiborod et al., 2018).

Há também estudos observacionais que identificaram uma correlação entre o uso desta classe de fármacos em pacientes diabéticos e a redução de riscos de problemas cardiovasculares como IC e infarto agudo do miocárdio, como a análise de Kutz (2023), que observou durante 1 ano as justificativas de hospitalização de pacientes diabéticos que utilizam esses fármacos comparando com usuários de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) ou DPP-4 e associou o uso dos inibidores com menores taxas de IC e infarto. (Kutz et al., 2023). Outra análise observou que em pacientes com mais de 75 anos, o uso de iSGLT2 diminuiu em mais de 40% as reinternações por IC no Japão (Van Bommel, 2020).

A explicação para esse efeito cardioprotetor é multifatorial e envolve diversos fatores fisiológicos. A natriurese e diurese osmótica induzidas pelos iSGLT2, provocadas pela excreção de sódio e glicose na urina, promovem a diminuição do volume plasmático, o que reduz a pré-carga cardíaca e, conseqüentemente, aliviando a sobrecarga no coração. Além disso, existem evidências que indicam a melhoria na bioenergética miocárdica, na qual a utilização de corpos cetônicos como fonte energética pelo coração se torna mais eficiente (Padhi, 2020).

Há também outros mecanismos que incluem a redução do estresse oxidativo e da inflamação, já que estudos em animais mostram que o medicamento inibe a secreção de citocinas pró inflamatórias pelas células endoteliais (camada de células que reveste

internamente os vasos) além de reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio pela mitocôndria e aumentar os níveis de óxido nítrico liberado (gás vasodilatador), o que contribui para melhoria da saúde cardiovascular de forma geral (Upadhyay, 2024).

#### **4. METODOLOGIA**

O trabalho realizado trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa, de caráter descritivo e qualitativo, realizada com base em artigos científicos, livros e documentos institucionais relacionados ao tema sobre os efeitos hipoglicemiantes, cardioprotetores e nefroprotetores do uso dos iSGLT2 em pacientes com DM2, o que permite a síntese de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, e possibilita uma análise abrangente do tema citado.

Para a realização do estudo, as plataformas de acesso SciELO, PubMed e Google Acadêmico foram utilizadas, devido a sua capacidade ampla e confiável como bases de dados para pesquisa de textos científicos. Acessamos, também, o acervo da biblioteca virtual e da física da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) para realização da pesquisa dos conceitos básicos da temática visando a construção de um estudo com uma base sólida de conhecimento.

A busca bibliográfica foi realizada em publicações nos idiomas português e inglês, publicadas entre os anos de 2014 e 2025, com o objetivo de identificar estudos relevantes sobre a temática. Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores obtidos nos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os principais termos utilizados foram: “Type 2 Diabetes Mellitus” OR “Type 2 Diabetes”, “Diabetes Mellitus Treatment”, “SGLT2 Inhibitors” OR “Canagliflozin” OR “Dapagliflozin” OR “Empagliflozin” OR “Ertugliflozin”, “Kidney Protection” e “Heart Protection”. Esses descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR para ampliar e refinar os resultados das buscas. Além disso, foram consultados livros das áreas de fisiologia, farmacologia e bioquímica disponíveis na biblioteca física e virtual da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Sobre os critérios de inclusão utilizados foram o uso de artigos completos publicados em português e/ou inglês relacionados diretamente ao tema e disponibilizados integralmente de forma gratuita nas plataformas citadas anteriormente. Já os de exclusão foram retirados estudos duplicados, resumos, trabalhos publicados em anais de eventos, editoriais, bem como

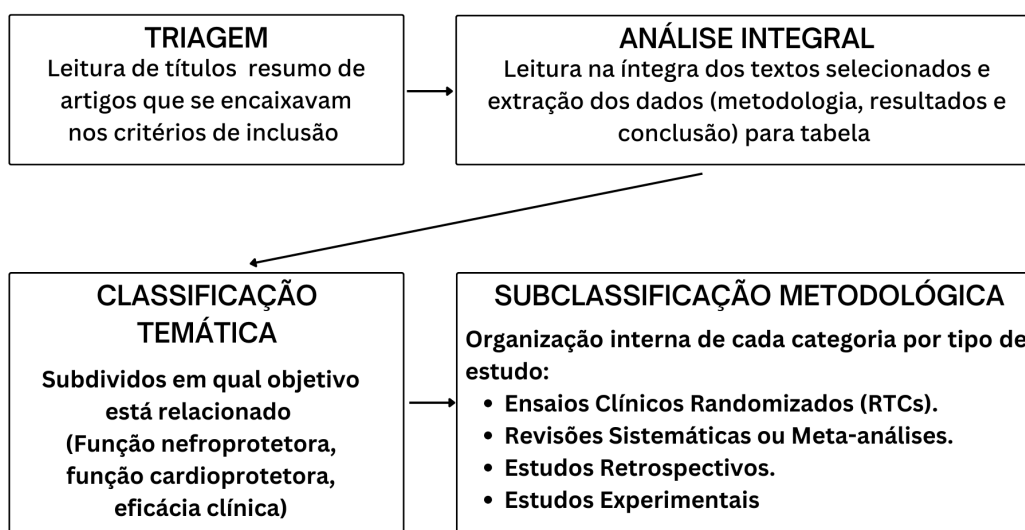
aqueles que não apresentavam relação direta com os objetivos do estudo ou fora do período estipulado.

O processo de seleção foi realizado em duas etapas. A primeira consistia numa primeira seleção básica dos artigos através da leitura de seus títulos e resumos, para serem selecionados necessitavam que falassem sobre os iSGLT2 podendo ou não ter correlação com diabetes ou doenças renais e/ou cardiovasculares. Na segunda etapa, realizou-se a leitura integral dos artigos e compondo a amostra final desta revisão associada com a construção de uma tabela contendo os dados extraídos de cada texto e separação categórica de acordo com o que cada artigo tinha relacionado com os objetivos do trabalho.

As informações tabuladas dos artigos foram divididas nos seus dados mais relevantes sobre sua metodologia, seus resultados e a conclusão chegada por cada um deles e, também, a classificação inicial dos textos os separou de acordo com a temática central do estudo em pelo menos uma dessas três categorias: a relação com a função renal, a relação com a função cardíaca ou a relação à eficácia e segurança do iSGLT2 comparado à outros fármacos hipoglicemiantes no tratamento da diabetes, conforme os objetivos propostos do trabalho.

Em cada categoria, foi realizado a subclassificação de acordo com as metodologias utilizadas, proporcionando a separação dos textos em ensaios clínicos randomizados (RTCs), revisões sistemáticas ou meta análise, estudos retrospectivos e os com metodologias experimentais com animais no caso da categoria relacionada com a função renal.

**Figura 2** - Esquema de seleção de artigos



**Fonte:** Autoral, 2026

Por fim, houve uma releitura crítica dos textos selecionados focados nos seus resultados e nas discussões, observando a relevância científica de cada artigo sobre o tema e a existência de limitações nesses estudos, para uma melhor síntese narrativa dos resultados encontrados. Além da realização comparativa entre os textos, tanto dos que se enquadram na mesma categoria ou em categorias diferentes, a fim de observar a existência de inconsistências ou de similaridades possíveis.

## 5. RESULTADOS

Após todas as seleções realizadas, obteve-se um total de 63 artigos selecionados e tabulados envolvendo todos os objetivos do trabalho, ou seja, os efeitos do uso dos iSGLT2 e os mecanismos fisiológicos relacionados. Já na primeira classificação, teve 22 artigos relacionados com a proteção da função renal, 20 artigos sobre a cardioproteção e 21 artigos sobre as interações medicamentosas. Com a subclassificação executada, na categoria da nefroproteção temos 9 artigos do tipo RTCs, 9 com metodologia experimental com animais, 3 metanálises e revisões integrativas e 1 estudo retrospectivo. Na categoria de cardioproteção foram 11 RTCs, 2 com metodologia experimental com animais, 5 metanálises e revisões integrativas e 2 estudos retrospectivos. E, na última categoria, foram 8 RTCs, 7 metanálises e revisões integrativas, 3 estudos retrospectivos e 3 revisões narrativas.

**Tabela 1** - Classificação dos estudos

<b>Temática</b>	<b>RTCs</b>	<b>Experimental</b>	<b>Revisões bibliográfica/ Metanálises</b>	<b>Estudo retrospectivo</b>	<b>Total</b>
<b>Nefroproteção</b>	9	9	3	1	22
<b>Cardioproteção</b>	11	2	5	2	20
<b>Segurança e eficácia</b>	8	7	3	3	21
					<b>63</b>

Fonte: Autoral, 2026

## 5.1. Proteção renal

Os estudos analisados apontam que os iSGLT2 apresentam sim função protetiva nos rins em pacientes com DM2 através tanto de observações clínicas como de estudos em animais, a fim de entender seus mecanismos fisiológicos relacionados. Autores como Perkovic et al. (2019) e Adamson, C. et al (2022) abordam a melhoria da saúde renal, destacando a mitigação da progressão da doença renal crônica nesses pacientes, assim como na melhora da taxa de filtração glomerular e outros dados laboratoriais relacionados à saúde desse órgão.

Alguns estudos clínicos observacionais que utilizam de base de dados de sistemas de saúde pelo mundo, a fim de observar a nefroproteção em pacientes diabéticos com doença renal e albuminúria. Para isso, temos o ensaio duplo-cego CREDENCE realizado com 4 mil pacientes que com DM2, a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e albuminúria indicativos de DRC, indicou que o uso de canagliflozina está associado a redução de risco do desfecho primário da doença (doença renal terminal, duplicação da creatinina, morte renal/CV) em 30% da população estudada (Perkovic et al., 2019).

Além desse, estudos com o foco da DRC associada ou não com a DM2, como o DAPA-CKD, que estuda a dapagliflozina nesse tipo de população que observa a diminuição do risco em 39% em paciente diabéticos ou não, assim como o EMPA-KIDNEY, ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado em 8 países com mais de 6.609 participantes adultos com TFG alta e alta relação albumina/creatinina, foi visto que a empagliflozina teve a capacidade de diminuir a progressão de doença renal ou de morte cardiovascular em 28% da população estudada (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Há também, os estudos do tipo ensaio randomizado duplo-cego controlados por placebo que observaram desfechos renais de forma secundária, já que seu foco principal seria o risco cardiovascular mas foi possível a visualização de resultados positivos nos rins, um deles é o EMPA-REG OUTCOME, que usava de pacientes com DM2 com doença cardiovascular estabelecida e taxa de filtração glomerular alta e obteve que a empagliflozina usada resultou na diminuição significativa no risco de nefropatia incidente ou agravada (39%), na duplicação da creatinina sérica (44%) e no uso de terapia de substituição renal (55%) comparados ao grupo placebo (Wanner et al., 2016).

O CANVAS Program, que analisa dois desses ensaios clínicos (CANVAS e CANVAS-R) em 667 centros de saúde em 30 países diferentes com um total de 10.000 pacientes, estuda o efeito da canagliflozina em indivíduos com DM2 com alto risco

cardiovascular observou a redução de 47% o desfecho composto renal (duplicação sustentada da creatinina sérica, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais) além de diminuir a TFG<sub>e</sub> e de apresentar a estabilização na função renal e níveis mais baixos de albumina na urina (Perkovic et al., 2018).

E o DECLARE-TIMI 58 observou, em cerca de 17.000 pacientes com DM2 associada com doença cardiovascular estabelecida e depuração de creatinina alta ( $\geq 60$  mL/min), que a dapagliflozina reduziu o desfecho composto cardiorenal (declínio sustentado de pelo menos 40% na TFG<sub>e</sub>, doença renal em estágio terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares) em 24% e desfecho renal específico (declínio sustentado de pelo menos 40% na TFG<sub>e</sub>, doença renal em estágio terminal, transplante renal ou TFG<sub>e</sub> sustentada  $< 15$  mL/min) ou morte de causa renal) em 47% da população estudada, apresenta risco menor de morte renal (59%) e preservação da função renal e uma redução de 47% em riscos de complicações renais (Mosenzon et al., 2019).

No estudo DAPA-HF que avaliou dados de 4.618 participantes sobre a piora da função renal (composto) por meio do declínio inicial da TFG<sub>e</sub> após o início do tratamento com dapagliflozina obtendo que o uso do fármaco provocou um declínio inicial da TFG<sub>e</sub> superior a 10% em 38,2% dos pacientes em seu uso, essa queda é associada a melhora na hemodinâmica renal (Adamson, C. et al, 2022).

Já no ensaio multicêntrico VERTIS CV que randomizou 8.246 pacientes para receber a ertugliflozina ou placebo para avaliar a possibilidade de um desfecho composto de morte por causas renais, terapia de substituição renal ou duplicação da creatinina sérica, porém não foi observado benefício estatisticamente significativo da iSGLT2 para este desfecho renal composto específico neste estudo (Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. 2020.).

No ensaio EMPEROR-Preserved utilizando 5.988 pacientes para receber empagliflozina ou placebo e observar os desfechos cardiovasculares conseguiu observar também a taxa de declínio da TFG<sub>e</sub> sendo este mais lento no grupo empagliflozina do que no grupo placebo (-1,25 vs -2,62 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por ano) (Packer M et al., 2020).

Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Salah (2021) de 8 ensaios clínicos randomizados combinando um total de 59.747 pacientes visando examinar o efeito dos iSGLT2 nos desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com DM2, também conclui que o uso dessa classe reduz o risco de desfecho renal em 38% (Salah, H.M. et al, 2021). Outro estudo no mesmo estilo realizado por Butler (2020), incluiu 7 ensaios clínicos que compararam os iSGLT2 com placebo em pacientes com problemas cardiovasculares

totalizando 16.820 pacientes e observou que houve redução no desfecho renal composto além de menos risco de lesão renal aguda no grupo utilizando a classe de fármacos (Butler, J. et al, 2020). O artigo de revisão feito por van der Aart-van der Beek, A.B. et al (2022) revisou os resultados de ensaios clínicos dedicados e análises detalhadas subsequentes sobre o uso de iSGLT2 em populações com DRC e IC e observou também que o uso dessa classe diminui o risco de lesão renal aguda (van der Aart-van der Beek, A.B. et al., 2022).

Bazoukis (2021) realizou uma busca sistemática no MEDLINE e na Cochrane Library até março de 2021 e incluiu 9 ensaios clínicos (n = 16.723 pacientes) que compararam SGLT2i com placebo em pacientes com IC e encontrou um papel protetor dos iSGLT2 contra lesão renal aguda (Bazoukis, G. et al., 2021). Outra revisão sistemática focada exclusivamente no efeito dos iSGLT2 sobre desfechos cardiovasculares e metabólicos em pacientes sem DM realizada por Teo (2021) no qual pesquisou em bases de dados eletrônicas até agosto de 2020, encontrando 8 ensaios clínicos randomizados para avaliar a mudança média na TFGe como um desfecho metabólico em pacientes sem DM, não encontrando diferença significativa neste grupo específico (Teo, Y.H. et al., 2021).

Existe também, estudos em animais que visam elucidar os mecanismos fisiológicos relacionados com esses efeitos observados. Entre os estudados os mecanismos que mais apresentaram destaque foram os mecanismos hemodinâmicos e o FTG, além de mecanismos celulares diretos e inflamatórios.

Sobre os mecanismos hemodinâmicos e FTG, os estudos de Thomson & Vallon (2021), Kidokoro et al. (2019), observaram a redução da hiperfiltração e a pressão intraglomerular em modelos de animais diabéticos onde o aumento da resistência arteriolar aferente da adenosina é responsável pela restauração de TGF; já o bloqueio da reabsorção de solutos ativa as células da mácula densa aumentando a produção deste sinalizador, causando, também, a vasoconstrição da arteríola aferente.

No estudo de Thomson & Vallon, utilizando ratos diabéticos com dietas com alto ou baixo teor de NaCl associado com o uso de ertugflozina, indicou que o bloqueio desses transportadores SGLT reduz a hiperfiltração e a pressão intraglomerular através da ativação do feedback tubuloglomerular em resposta a vasoconstrição pré-glomerular e vasorelaxamento pós-glomerular, já Kidokoro et al. (2019) investigou os mecanismos hemodinâmicas renais em camundongos diabéticos com o uso da empagliflozina, focando no seu papel do TGF e da adenosina concluindo que o fármaco reduziu a FTG causando a vasoconstrição da arteríola aferente (~15% do diâmetro) e que a inibição do receptor de

adenosina aboliu seus efeitos indicando que essa substância é a causadora desse efeito. (Thomson & Vallon, 2021; Kidokoro et al., 2019)

Sobre os mecanismos celulares diretos e a inflamação, os estudos Cassis et al. (2018) e Chen et al. (2023), indicam que proteção dos podócitos, já que essas células também apresentam os canais SGLT2 e sua inibição auxilia na preservação do citoesqueleto das células reduzindo a proteinúria independente da taxa de filtração glomerular e, que há também a regulação negativa dos componentes do sistema complemento no rim, sugerindo um mecanismo anti-inflamatório direto nas células renais (Cassis et al., 2018; Chen et al., 2023).

No estudo de Cassis et al. foram utilizados camundongos com proteinúria para investigar a renoproteção da dapagliflozina em modelo de doença renal não diabética focando no seu efeito nos podócitos, resultando na diminuição da proteinúria em 63%, a preservação da estrutura glomerular e limitação da perda de podócitos, já Chen et al, investigou o efeito da empagliflozina em ratos com DRC não diabética e focou na FTG e expressão gênica, concluindo que o fármaco melhorou o clearance de creatinina, reduziu a albuminúria e melhorou a fibrose intersticial e glomeruloesclerose e reverteu a supra regulação dos componentes do sistema complemento *CIQA* e *CIQC* induzida pela doença (Cassis et al., 2018; Chen et al., 2023).

Além disso, observou-se a eficácia em modelos de DRC não diabéticos como os estudos de Zeng et al. (2022), Zhang et al. (2016), Tauber et al. (2021), em que o primeiro observa que a empagliflozina reduz a fibrose renal e cardíaca em ratos nefrectomizados e observa os efeitos antifibróticos mesmo em doses baixas que não alteram a adenosina urinária. Enquanto isso, os dois últimos estudos relatam que a dapagliflozina não atenuou a progressão da doença renal mesmo induzindo a glicosúria, assim como, mostram que embora até ocorra a redução da hiperfiltração não ocorre proteção em modelo de ratos com hipertensão em que o SRAA está suprimido.

Em Zeng et al (2022), utilizando ratos Wistar nefrectomizados e com dieta contendo 2% de sal observou que a dose de empagliflozina aumentou a glicosúria, teve a redução significativa da pressão arterial sistólica e fibrose cardíaca e renal em comparação ao placebo, além de que a análise mostrou que a empagliflozina afetou genes relacionados à estabilidade vascular e homeostase do ferro no coração, e genes de estresse oxidativo no rim (Zeng et al., 2022).

Em Zhang et al. (2016) foi testado se a dapagliflozina oferecia nefroproteção em ratos com DRC progressiva não diabética, por meio da nefrectomia que resultou no

desenvolvimento de hipertensão, proteinúria pesada e declínio da TFG, e a dapagliflozina não afetou nenhum desses parâmetros em comparação ao veículo, assim como, não houve redução na glomeruloesclerose, fibrose intersticial ou expressão de TGF-beta1 com o uso do fármaco ou não, levando a crer que o fármaco não interfere na morfologia local e que os efeitos protetivos do órgão necessita do SRAA para tal (Zhang et al., 2016).

Com Tauber et al (2021), a empagliflozina reduziu a hiperfiltração (36%) em camundongos com hiperfiltração não diabética, contudo, nos modelos de doença renal (UNx/DOCA/sal ou GC-A KO), que apresentavam hipertensão e hipervolemia, a empagliflozina não reduziu a hiperfiltração, não preveniu a albuminúria e não reduziu a fibrose renal indicando que o bloqueio de SGLT2 reduz a hiperfiltração não diabética em camundongos sem outras comorbidades, mas não oferece nefroproteção ou benefícios hemodinâmicos em modelos hipervolêmicos/hipertensos onde o SRAA está suprimido, sugerindo que um mecanismo de feedback tubuloglomerular intacto é necessário para a proteção (Tauber et al.,2021).

**Tabela 2 - Proteção renal**

<b>Autor / Ano</b>	<b>N Amostral</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
<b>Perkovic et al. (2019)</b> - <b>CREDESCENCE</b>	4.401	Canagliflozina	EC duplo-cego em pacientes com DM2 e DRC.	Redução de 30% no risco de doença renal terminal e morte renal/CV.
<b>Heerspink et al. (2020)</b> - <b>DAPA-CKD</b>	4.304	Dapagliflozina	EC em pacientes com DRC (com e sem DM2).	Redução de 39% no risco de declínio da TFGe ou morte.
<b>EMPA-KIDNEY (2023)</b>	6.609	Empagliflozina	EC randomizado em pacientes com DRC (vários níveis de TFG).	Redução de 28% na progressão da doença renal ou morte CV.
<b>Wanner et al. (2016)</b> - <b>EMPA-REG</b>	7.020	Empagliflozina	EC em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular.	Diminuição de 39% em nefropatia incidente e 55% em terapia renal substitutiva.
<b>Perkovic et al. (2018)</b> - <b>CANVAS</b>	~10.000	Canagliflozina	Integração de dois ensaios (CANVAS e CANVAS-R).	Redução de 47% no desfecho renal composto e estabilização da TFGe.

<b>Mosenzon et al. (2019) DECLARE</b>	17.160	Dapagliflozina	EC em pacientes com DM2 e risco CV ou doença estabelecida.	Redução de 47% em desfechos renais específicos e 59% em morte renal.
<b>Adamson et al. (2022) DAPA-HF</b>	4.618	Dapagliflozina	Análise de pacientes com IC e redução de fração de ejeção.	Declínio inicial da TFG <sub>e</sub> > 10% foi preditor de melhores desfechos a longo prazo.
<b>Cannon et al. (2020) VERTIS CV</b>	8.246	Ertugliflozina	EC multicêntrico para segurança cardiovascular.	Não houve diferença estatística significativa no desfecho renal composto específico.
<b>Packer et al. (2020) EMPEROR-P</b>	5.988	Empagliflozina	EC em pacientes com IC e fração de ejeção preservada.	Redução significativa na taxa de declínio anual da TFG <sub>e</sub> .
<b>Salah et al. (2021)</b>	59.747	Diversos	Revisão sistemática e meta-análise de 8 ensaios clínicos.	Redução global de 38% no risco de desfechos renais em pacientes DM2.

<b>Teo et al. (2021)</b>	N/A	Diversos	Revisão sistemática de 8 ECs em pacientes sem DM2.	Não encontrou diferença significativa na TFGe média neste grupo.
<b>Thomson &amp; Vallon (2021)</b>	Modelo Animal	Ertugliflozina	Ratos diabéticos com dietas variáveis de NaCl.	Redução da pressão intraglomerular via feedback tubuloglomerular (TGF).
<b>Kidokoro et al. (2019)</b>	Modelo Animal	Empagliflozina	Camundongos diabéticos; foco em adenosina e TGF.	Vasoconstrição da arteríola aferente via receptores de adenosina.
<b>Cassis et al. (2018)</b>	Modelo Animal	Dapagliflozina	Camundongos com proteinúria (doença não diabética).	Redução de 63% na proteinúria e proteção direta de podócitos.

<b>Zhang et al. (2016)</b>	Modelo Animal	Dapagliflozina	Ratos com DRC progressiva via nefrectomia.	Nenhum efeito na proteinúria, TFGe ou fibrose intersticial.
<b>Tauber et al. (2021)</b>	Modelo Animal	Empagliflozina	Camundongos hipertensão/hipervolemia suprimido).	com Redução da hiperfiltração apenas em modelos (SRAA sem comorbidades).

---

**Fonte:** Autoral, 2026.

## 5.2. Proteção cardiovascular

A partir da análise literária realizada, foi possível visualizar efeitos cardioprotetores do uso dos iSGLT2 em pacientes com DM2, através de observações clínicas realizadas em diversos estudos pelo mundo ajudando no processo de compreensão dos mecanismos fisiológicos relacionados, mas ainda não totalmente elucidados, obtendo certas hipóteses como a melhoria hemodinâmica do coração e rins, a remodelação cardíaca, os efeitos protetores e a melhora na bioenergética dos cardiomiócitos.

Na literatura pesquisada, destaca-se os ensaios clínicos randomizados (RCTs) focados em determinar a segurança cardiovascular no DM2 com o uso do fármaco. O EMPA-REG OUTCOME randomizou cerca de 7 mil diabéticos com doença cardiovascular estabelecida para usar a empagliflozina e comparar com placebo, obtendo que houve uma redução de 38% no risco de morte cardiovascular e de 35% no número de hospitalizações por IC. (Zinman, B. et al., 2015).

No DECLARE-TIMI 58 foram utilizados 17.160 pacientes usando dapagliflozina e acompanhados por 4 anos, observou-se que o fármaco apresentou taxa de morte cardiovascular e de hospitalização por IC em 4,9% enquanto o placebo foi de 5,8%. (Wiviott, S.D. et al., 2019). No VERTIS CV, com a randomização de 8.246 pacientes que receberam ertugliflozina foi possível observar a segurança cardiovascular por ter atingido o critério de não inferioridade para o desfecho de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e também por diminuir hospitalização por IC. (Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. 2020.)

O DAPA-HF avaliou a empagliflozina em 3.730 pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca crônica e/ou fração de ejeção reduzida ( $FEVE \leq 40\%$ ), obtendo uma redução de 25% no risco do desfecho primários e 31% no risco de hospitalização por IC. (Packer M et al., 2020). Já os estudos EMPEROR-Reduced e EMPEROR-Preserved que selecionaram 6.263 pacientes com FEVE superior a 40% para receber dapagliflozina ou placebo encontraram que o fármaco reduziu em 21% o desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. (Jhund, 2022)

Outros RCTs que não têm como foco os desfechos cardiovasculares, mas obtiveram resultados significativos, como o SCORED que investigou a eficácia e segurança da sotagliflozina em pacientes com DM2 e DRC observou que o fármaco reduziu o risco de

mortes cardiovasculares e eventos de insuficiência cardíaca além dos efeitos renais (Bhatt et al., 2021).

No EMPA-KIDNEY que avaliou os efeitos da empagliflozina na progressão da doença renal e na morte cardiovascular em uma ampla gama de pacientes com DRC realizando um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado em 8 países com 6.609 participantes e viu que a empagliflozina reduziu o risco da morte cardiovascular e de hospitalização por qualquer causa (EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023).

Já o DAPA-CKD investigou os efeitos da dapagliflozina em paciente com DRC independente da presença de DM2 com o objetivo de avaliar se o medicamento poderia prevenir desfechos renais e cardiovasculares adversos graves nesta população de alto risco que incluiu como desfecho primário composto a morte por causas cardiovasculares e desfecho secundário a hospitalização por insuficiência cardíaca e resultou que a dapagliflozina reduziu significativamente os dois (Heerspink et al., 2020).

No ensaio clínico CREDENCE, desenhado para avaliar os efeitos da canagliflozina nos desfechos renais em pacientes com DM2 e DRC albuminúrica com 4.401 pacientes observou que a canagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular, infarto ou AVC (HR 0,80) e reduziu significativamente a hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,61) (Perkovic et al., 2019). Na análise pré-especificada dos desfechos renais do ensaio clínico DECLARE-TIMI 58, que investigou o efeito da dapagliflozina em pacientes com DM2 e risco cardiovascular menciona que o desfecho por morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca foi reduzido pelo uso do fármaco citado (Mosenzon et al., 2019).

Wanner fez uma análise secundária do EMPA-REG OUTCOME avaliando os efeitos em longo prazo da empagliflozina na progressão da doença renal em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular e reforça que empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular também (Wanner, 2016).

Outros achados foram as meta-análises e revisões sistemáticas que agrupam diversos dados de RCTs visando aumentar o poder estatístico e avaliar efeitos em certos tipos de subgrupos específicos. Como na revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados por placebo feita por Salah et al., 2020, que buscou nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane até setembro de 2022, incluiu 8 ensaios que totalizaram quase 60 mil pacientes e resultou na redução do risco de mortalidade por todas as causas, compreendendo mortes decorrentes de qualquer etiologia (84%), hospitalização por IC (69%), infarto do miocárdio (91%) e desfecho renal composto (62%) na população geral e nos

subgrupos os resultados foram consistentes independentes do status de diabetes ou da IC (Salah, H.M. et al, 2020).

Já Butler et al., 2020 fez uma análise exploratória sem foco na DM2 buscando a avaliação da segurança e eficácia dos iSGLT2 em pacientes com IC em 7 ensaios totalizando 16.820 pacientes (8.884 no grupo SGLT2 e 7.936 no placebo) divididos em subgrupos de efeitos aleatórios, no qual viu-se a redução do risco do desfecho composto de primeira hospitalização por IC ou morte cardiovascular (77%), o tempo para a primeira hospitalização por IC (71%), a mortalidade cardiovascular (87%) e a mortalidade por todas as causas (89%) além de que em pacientes com fração de ejeção reduzida (HFrEF), houve redução significativa em mortalidade e hospitalização e em pacientes com fração de ejeção preservada (HFpEF), observou-se uma tendência de benefício para o desfecho composto e redução significativa na primeira hospitalização por IC (Butler, J. et al, 2020).

Na meta-análise investigativa de Gager et al., 2021 foram incluídos 17 ensaios clínicos totalizando 20 mil pacientes com IC e observou-se associação do tratamento com a redução de risco de 27% em hospitalização por IC ou morte CV, além de que esses efeitos são consistentes com qualquer fármaco da classe das glicoflozinas independente da presença de DM (Gager, G.M. et al, 2021).

Por fim, Teo et al., 2021 incluiu 8 ensaios clínicos totalizando uma coorte combinada de 5.233 pacientes sem diabetes que mostraram que o tratamento com iSGLT2 resultou em uma redução de risco relativo de 20% em mortes cardiovasculares e hospitalizações por insuficiência cardíaca além de melhorias em múltiplos índices metabólicos, incluindo redução de peso corporal (-1,21 kg), índice de massa corporal (-0,47 kg/m<sup>2</sup>), pressão arterial sistólica (-1,90 mmHg) e glicose plasmática em jejum (-0,38 mmol/L) (Teo, Y.H. et al., 2021).

Além disso, há estudos retrospectivos que utilizam bases de dados de registros médicos a fim de avaliar a efetividade dessa classe de fármacos na população diabética atual. No CVD-REAL 2, descrito como análise observacional internacional sobre o uso da dapagliflozina e empagliflozina, com registros de 6 países (Coreia do Sul, Japão, Cingapura, Israel, Austrália e Canadá) viu a redução de 49% de morte por todas as causas, redução de 36% de hospitalização por IC, redução de 32% de AVC e diminuição de 19% de IM independente dos pacientes terem doença cardiovascular estabelecida (Kosiborod et al., 2018). Já Kutz et al. (2023) comparou os iSGLT2 com Inibidores de DPP-4 ou Agonistas de GLP-1 em pacientes com mais de 65 anos e DM2 resultando que iSGLT2 e agonistas de GLP-1 apresentam menor risco de eventos cardiovasculares e mortalidade comparados com

iDPP-4 com a redução de 27 eventos/1000 pessoas-ano), sem aumento de eventos adversos graves de segurança nesta população vulnerável (Kutz et al., 2023).

Há, também, estudos pré-clínicos em modelos animais que avaliaram a fibrose e hipertrofia cardíaca. Em Zeng et al., (2020) foi investigado em ratos Wistar submetidos a nefrectomia e divididos em três grupos tratados com placebo, empagliflozina em baixa dose (0,6 mg/kg/dia) ou telmisartana (5 mg/kg/dia) e foi obtido que o uso da empagliflozina reduz a fibrose cardíaca (34%) e hipertrofia cardíaca (vista por avaliação visual do diâmetro dos miócitos) nos animais além de que uma análise genética mostrou a regulação de genes envolvidos na estabilidade vascular e homeostase do ferro no órgão (Zeng et al., 2022).

Tauber et al. (2021) utilizou camundongos selvagens e animais geneticamente modificados (knockout para receptor GC-A) submetidos a nefrectomia unilateral para induzir a hiperfiltração e foram tratados com empagliflozina ou veículo, porém viu-se que o fármaco não afetou significativamente os marcadores de fibrose cardíaca, somente uma tendência de redução da produção do peptídeo natriurético tipo B, um dos marcadores de hipertrofia cardíaca (Tauber et al., 2021).

O estudo de coorte retrospectivo investigou a associação controversa entre o uso de iSGLT2 e a incidência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com DM2 de Chung et al. utilizando o banco de dados nacional de seguro saúde de Taiwan (NHIRD) com 104.462 pacientes observou doenças concomitantes incluindo a IC e conseguiu obter uma associação entre o uso dessa classe e uma diminuição de hospitalizações relacionadas a problemas cardiovasculares (Chung et al., 2023).

**Tabela 3 - Proteção cardíaca**

<b>Autor / Ano</b>	<b>N Amostral</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
<b>Zinman et al. (2015)</b> - <b>EMPA-REG</b>	~7.000	Empagliflozina	RCT em diabéticos com doença CV estabelecida.	Redução de 38% em morte CV e 35% em hospitalização por IC.
<b>Wiviott et al. (2019)</b> - <b>DECLARE</b>	17.160	Dapagliflozina	RCT em pacientes com DM2 acompanhados por 4 anos.	Taxa de morte CV ou hospitalização por IC de 4,9% (vs 5,8% no placebo).
<b>Cannon et al. (2020)</b> - <b>VERTIS CV</b>	8.246	Ertugliflozina	RCT em pacientes com DM2 e doença CV.	Atingiu não inferioridade para MACE e diminuiu hospitalização por IC.
<b>Packer et al. (2020)</b> - <b>DAPA-HF</b>	3.730	Dapagliflozina	RCT em pacientes com DM2 e IC (FEVE $\leq$ 40%).	Redução de 25% no desfecho primário e 31% em hospitalização por IC.
<b>Jhund (2022)</b> - <b>EMPEROR</b>	6.263	Empagliflozina	RCT em pacientes com FEVE $>$ 40% (Preservada).	Redução de 21% no composto de morte CV ou hospitalização por IC.

<b>Bhatt et al. (2021) - SCORED</b>	N/A	Sotagliflozina	RCT em pacientes com DM2 e DRC.	Redução de mortes CV e eventos de IC, além de benefícios renais.
<b>EMPA-KIDNEY (2023)</b>	6.609	Empagliflozina	RCT em ampla gama de pacientes com DRC.	Redução do risco de morte CV e hospitalização por qualquer causa.
<b>Heerspink et al. (2020) - DAPA-CKD</b>	N/A	Dapagliflozina	RCT em pacientes com DRC (com ou sem DM2).	Redução significativa de morte CV e hospitalização por IC.
<b>Perkovic et al. (2019) - CREDENCE</b>	4.401	Canagliflozina	RCT em pacientes com DM2 e DRC albuminúrica.	Redução do risco de morte CV, infarto ou AVC (HR 0,80) e de hospitalização por IC (HR 0,61).
<b>Salah et al. (2020)</b>	~60.000	Diversos	Revisão Sistemática / Meta-análise (8 ensaios).	Redução de hospitalização por IC (69%) e infarto (91%) na população geral.
<b>Butler et al. (2020)</b>	16.820	Diversos	Análise exploratória de 7 ensaios (pacientes com IC).	Redução de 77% no desfecho composto de hospitalização/morte CV.
<b>Gager et al. (2021)</b>	20.000	Diversos	Meta-análise de 17 ensaios clínicos em pacientes com IC.	Redução de 27% no risco de hospitalização por IC ou morte CV.

<b>Teo et al. (2021)</b>	5.233	Diversos	Meta-análise de 8 ensaios em pacientes sem diabetes.	Redução de 20% em morte CV/hospitalização IC; melhoria em peso e PA.
<b>Kosiborod et al. (2018) - CVD-REAL 2</b>	N/A	Dapa / Empa	Estudo observacional internacional (6 países).	Redução de 49% em morte por todas as causas e 36% em hospitalização por IC.
<b>Kutz et al. (2023)</b>	N/A	Diversos	Estudo retrospectivo em idosos (> 65 anos).	iSGLT2 e GLP-1 com menor risco CV comparados a iDPP-4 (redução de 27 eventos/1000 pessoas-ano).
<b>Zeng et al. (2022)</b>	Modelo Animal	Empagliflozina	Ratos Wistar (Nefrectomizados).	Redução de 34% na fibrose cardíaca e redução da hipertrofia.
<b>Tauber et al. (2021)</b>	Modelo Animal	Empagliflozina	Camundongos (Selvagens vs GC-A knockout).	Não houve redução significativa na fibrose cardíaca (apenas tendência no BNP).
<b>Chung et al. (2023)</b>	104.462	Diversos	Coorte retrospectiva (Taiwan - NHIRD).	Associação entre iSGLT2 e diminuição de hospitalizações cardiovasculares.

---

Fonte: Autoral, 2026.

### 5.3. Eficácia clínica e efeitos protetores do fármaco

Por meio de pesquisa aprofundada na literatura, foi possível ver a eficácia e segurança dos iSGLT2 em pacientes com DM2, tanto em monoterapia quanto em terapia conjunta visando a melhoria no estado de saúde do paciente tanto na diminuição de efeitos adversos dos outros fármacos utilizados, quanto auxiliando em outros fatores prejudiciais, através de observações clínicas realizadas em diversos estudos pelo mundo.

Nos RCTs com comparadores ativos demonstraram, constantemente, que a introdução de iSGLT2 resulta em reduções mais robustas na HbA1c, na glicemia de jejum e no peso corporal quando comparados a terapias tradicionais.

Como descrito no estudo realizado por Park et al. (2023), que por meio de um estudo de fase 4, multicêntrico e randomizados com 124 pacientes por 52 semanas, obteve que a dapagliflozina combinada com o uso da metformina apresentou uma redução de 2,59 kg de massa gorda e 1,94% no percentual de gordura além de uma melhoria no controle glicêmico (redução de HbA1c de -0,46%) quando comparado a combinação de metformina com glimepirida (Park et al. 2023).

No estudo de Frias et al. (2020) foi comparado a eficácia e segurança da co-indicação da exenatida semanal com a dapagliflozina diária contra cada mecanismo isolados em pacientes com DM2 mal controlado com o uso da metformina, sendo sua metodologia um ensaio de fase 3, randomizado de 28 semana e obtendo como resultado a redução da HbA1c por meio da combinação do que isoladas além de perda de peso e redução da pressão arterial sistólica (Frias et al. 2020).

Já Vilsbøll et al. (2020) realizou uma ensaios randomizado com pacientes de receberam a combinação de dapagliflozina e saxagliptina (DAPA+SAXA) contra insulina em pacientes também não controlados com metformina, após 52 semanas foi possível visualizar a redução da HbA1c no grupo DAPA+SAXA (-1,5%) do que no da insulina associado com uma perda de 1,8kg no pacientes e também nesse grupo 17,6% dos pacientes atingiram a meta glicêmica enquanto somente 9,1% dos que utilizaram insulina conseguiram (Vilsbøll et al., 2020).

Outros RCTs focados na adição de novas terapias aos regimes já existentes, como os feitos por Fulcher et al. (2016), Hansen et al. (2014) e Laffel et al. (2023), concluem que a terapia combinada do iSGLT2 com miméticos da incretina (agonistas de GLP-1 ou inibidores de DPP-4) resulta em melhorias no controle glicêmico, na pressão arterial e no peso corporal,

superando o uso dos agentes isolados ou placebo (Fulcher et al. 2016; Hansen et al. 2014; Laffel et al. 2023). Já fisiologicamente falando, a combinação ajuda a mitigar o aumento do glucagon que pode ser induzido pelos iSGLT2 isolados. No caso específico de jovens (estudo DINAMO), a empagliflozina mostrou eficácia superior ao placebo, enquanto a linagliptina não atingiu significância estatística (Laffel et al., 2023).

O estudo de Fulcher et al. (2016), realizou uma análise *post hoc* usando um subconjunto de participantes do ensaio CANVAS, duplamente cegado e de grupos paralelos por 18 semanas de tratamento objetivando avaliar a adição da canagliflozina ao regime de pacientes que já tomavam inibidores DPP-4 ou agonistas do receptor de GLP-1 obtendo que em pacientes tomando ambos os miméticos da incretina, a canagliflozina (100mg ou 300mg) garantiu reduções robustas de HbA1c, pressão arterial e do peso corporal frente ao placebo, entretanto houve aumento na incidência de efeitos colaterais atrelados ao mecanismo de inibição de SGLT2, como infecções genitais (Fulcher et al.2016).

Já Hansen et al. (2014) analisou as mudanças na glicose, insulina e glucagon plasmáticos durante um teste de tolerância à refeição líquida em pacientes tratados com o uso combinado de saxagliptina e dapagliflozina contra seu o uso isolado de cada associadas à metformina, por meio de um ensaio duplo-cego de 24 semanas os pacientes foram divididos em 3 grupos (saxagliptina+dapagliflozina, saxagliptina+placebo ou dapagliflozina+placebo) e AUC0-180 min foi calculado para glicose, insulina e glucagon, sendo possível observar a redução da glicose com o uso da combinação do que dos isolados (Hansen et al. 2014).

Em Laffel et al. (2023) pelo estudo DINAMO em que por meio de um ensaio duplo-cego controlado por placebo onde participantes tratados previamente com metformina e/ou insulina foram randomizados para empagliflozina 10 mg, linagliptina 5 mg ou placebo por 26 semanas e obteve que a empagliflozina reduziu a HbA1c (-0,84%) comparado ao placebo enquanto a linagliptina não teve diminuição estatisticamente significativa (Laffel et al. 2023).

Já nas meta-análises e revisões sistemáticas feitas por Zhan et al. (2025), Li et al. (2018) e Toyama et al. (2019) é concluído que a junção dos iSGLT2 com as sulfonilureias oferecem maior durabilidade do controle glicêmico a longo prazo em comparação ao uso isolados dos fármacos, sustentando a redução da HbA1c por até 4 anos, embora haja um aumento conhecido no risco de infecções genitais e, em menor grau, cetoacidose (Li et al., 2018; Toyama et al. 2019; Zhan et al., 2025). Além disso, essa combinação apresenta benefícios adicionais em peso e pressão arterial.

Zhan et al. (2025) realiza uma meta-análise de RCTs comparando a durabilidade glicêmica à longo prazo dos iSGLT2 vs sulfonilureias em paciente com DM2 em uso da metformina, observando 5 estudos de duração mínima de 96 semanas observou a diminuição significativa na HbA1c dos usuários de iSGLT2 comparado às sulfonilureias (Zhan et al., 2025).

Já Li et al. (2018) realiza uma revisão sistemática e metanálise para avaliar a eficácia e segurança da terapia combinada de iSGLT2 com inibidores de DPP-4 em paciente com DM2, no qual foram analisados 14 ensaios clínicos com 4.828 pacientes obtendo que a diminuição da HbA1c, a glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, peso corporal e pressão arterial sistólica com o uso da combinação (Li et al., 2018).

E Toyama et al. (2019) avaliou a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 em marcadores e desfechos renais e cardiovasculares em pacientes com diabetes e doença renal crônica, aglomerando dados de 27 ensaios clínicos randomizados até agosto de 2018 obtendo que os iSGLT2 atenuaram o declínio da taxa de filtração glomerular, reduziram a HbA1c, o peso, a pressão arterial e diminuem os riscos de infarto, acidente vascular e falência cardíaca (Toyama et al. 2019).

Os estudos observacionais e de coorte realizados por Del Prato et al. (2018), Saroka et al. (2015), e Bae et al. (2022) confirmam os dados observados nos RTCs, ou seja, que a adição de iSGLT2 como terapia de terceira linha gera declínio estatisticamente significativos de HbA1c e perda progressiva de peso.

Del Prato et al. (2018) avalia a eficácia de acrescentar a dapagliflozina como terceira droga para pacientes diabéticos mal controlados em terapia dupla por meio de um estudo de coorte histórico acompanhando 123 adulto por 52 semanas em que a dapagliflozina foi combinada a 4 grupos de combinações farmacológicas (metformina+glibenclamida, metformina+saxagliptina, metformina+exenatida, ou metformina+insulina) e obteve que todas associações resultaram na diminuição significativas de peso, pressão arterial e da HbA1c e a proporção maior foi do grupos com a saxagliptina (Del Prato et al., 2018).

Já Saroka et al. (2015) realizou um estudo observacional avaliando a eficácia e segurança da adição de canagliflozina em pacientes com DM2 que já usavam agonistas de GLP-1 há pelo menos 1 ano com 75 pacientes incluídos e acompanhados por 10 meses de uso da canagliflozina, havendo uma redução significativa na HbA1c (-0,39%) e no peso corporal (-4,6 kg), além da pressão arterial sistólica e diastólica também e os efeitos adversos (como infecções genitais) ocorreram em 17,3% dos pacientes (Saroka et al., 2015).

E Bae et al. (2022) fez uma análise e rastreamento retrospectivos focando na formação de escore de propensão, monitorando a alteração da HbA1c de 90 pares em uso das diferentes terapias por 12 semanas com intuito foi entender a não-inferioridade do esquema com o acréscimo dos iSGLT2 versus a adição da sulfonilureia (SU) ao esgotar a utilidade da combinação basal MET+DPP-4i obtendo que ambas as estratégias redeem resultados redutivos de HbA1c de patamar exato de -0,9% (Bae et al., 2022).

E nas revisões narrativas realizadas por Scheen & Bonnet (2023), Nelinson et al. (2023) e Donnan & Segar é observado a mudança no paradigma de tratamento do diabetes por conta dos atributos cardiorrenais comprovados que a classe dos inibidores de SGLT2 carrega e concluem que seu uso em idosos tem uma excelente relação risco-benefício, mantendo efeitos de proteção com pouca incidência de efeitos colaterais (Scheen & Bonnet, 2023; Nelinson et al., 2023; Donnan & Segar, 2019).

Nas revisões de Scheen & Bonnet (2023) e Nelinson et al. (2023) foram avaliados os resultados cardiovasculares e de insuficiência cardíaca atrelados à medicação iSGLT2 no paciente geriátrico, ponderando a eficácia e a incidência de riscos da velhice, como quedas e amputações obtendo que as reduções de falhas cardíacas e mortalidade são independentes da idade devido que as taxas de proteção são similares em idosos e jovens, o risco de infecção não cresceu drasticamente nos idosos, enquanto o risco de desidratação sofreu leve aumento marginal entre os mais velhos (Scheen & Bonnet, 2023; Nelinson et al., 2023).

Já Donnan e Segar (2019) fazem uma revisão de como o funcionamento da união farmacológica do tratamento padrão (metformina) e iSGLT2 afeta o desenvolvimento sistêmico de acidoses no sangue obtendo que ambos agentes, agindo em vias diferentes (fígado e rim), são inofensivos em geral, mas carregam a capacidade patofisiológica de desencadear acidose láctica (com metformina) e cetoacidose euglicêmica (com iSGLT2) na ocorrência de interações ou gatilhos severos (Donnan e Segar, 2019).

**Tabela 4 - Eficácia clínica e efeitos protetores**

<b>Autor / Ano</b>	<b>N Amostral</b>	<b>Fármaco(s)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
<b>Park et al. (2023)</b>	124	Dapa + Met vs Glimepirida + Met	RCT Fase 4, multicêntrico (52 sem).	Redução de 2,59kg de massa gorda e HbA1c (-0,46%) superior à glimepirida.
<b>Frias et al. (2020)</b>	N/A	Dapa + Exenatida semanal	RCT Fase 3 (28 sem) em DM2 mal controlado.	Combinação superior aos fármacos isolados em HbA1c, peso e PAS.
<b>Vilsbøll et al. (2020)</b>	N/A	Dapa + Saxagliptina vs Insulina	RCT (52 sem) em pacientes não controlados com Met.	Grupo DAPA+SAXA teve maior redução de HbA1c (-1,5%) e perda de 1,8kg.
<b>Laffel et al. (2023) - DINAMO</b>	N/A	Empa vs Linagliptina vs Placebo	RCT duplo-cego (26 sem) em jovens (pediátrico/jovem).	Empagliflozina reduziu HbA1c (-0,84%); Linagliptina não teve significância.
<b>Fulcher et al. (2016)</b>	Sub-grupo CANVAS	Cana (iDPP-4 ou GLP-1)	+ Análise <i>post hoc</i> (18 sem) de adição de Cana a incretinomiméticos.	Reduções robustas de HbA1c, PA e peso frente ao placebo.

<b>Hansen et al. (2014)</b>	N/A	Dapa + Saxa vs isolados	RCT duplo-cego (24 sem) com teste de refeição líquida.	Redução da AUC de glicose superior na combinação do que nos isolados.
<b>Zhan et al. (2025)</b>	5 estudos	iSGLT2 vs Sulfonilureias	Meta-análise de RCTs (mínimo 96 semanas).	iSGLT2 demonstrou maior durabilidade glicêmica a longo prazo.
<b>Li et al. (2018)</b>	4.828	iSGLT2 + iDPP-4	Revisão Sistemática / Meta-análise (14 ensaios).	Melhora em HbA1c, glicemia de jejum/pós-prandial, peso e PAS.
<b>Toyama et al. (2019)</b>	27 ensaios	Diversos iSGLT2	Meta-análise de pacientes com DM2 e DRC.	Atenuação do declínio da TFG e redução de risco de infarto/IC.
<b>Del Prato et al. (2018)</b>	123	Dapa (várias combinações)	+ Estudo de coorte histórico (52 sem) - 3ª linha.	Redução significativa de peso, PA e HbA1c em todas as combinações.
<b>Saroka et al. (2015)</b>	75	Cana GLP-1 (prévio)	+ Estudo observacional (10 meses de acompanhamento).	Redução significativa de HbA1c (-0,39%) e peso (-4,6 kg).

<b>Bae et al. (2022)</b>	180 pares)	(90 iSGLT2 vs Sulfonilureia (SU)	Análise retrospectiva com escore de propensão (12 sem).	Ambas estratégias reduziram HbA1c em -0,9% (não-inferioridade).
<b>Scheen &amp; Bonnet (2023)</b>	N/A	Diversos iSGLT2	Revisão narrativa focada em pacientes geriátricos.	Proteção CV e renal similar em idosos e jovens.
<b>Nelinson et al. (2023)</b>	N/A	Diversos iSGLT2	Revisão narrativa (Cardiovascular/IC em idosos).	Benefícios de mortalidade e IC independentes da idade.
<b>Donnan &amp; Segar (2019)</b>	N/A	Metformina + iSGLT2	Revisão narrativa sobre risco de acidose.	Combinação segura em geral, mas com risco potencial de acidose.

---

Fonte: Autorial, 2026.

## 6. DISCUSSÃO

O estudo realizado, por meio de uma revisão integrativa da literatura, teve como objetivo analisar os efeitos cardioprotetores e nefroprotetores dos iSGLT2 em pacientes com DM2 e os possíveis mecanismos fisiológicos relacionados com esses efeitos, bem como avaliar sua eficácia e segurança no controle glicêmico isoladamente e em combinação com outros fármacos em comparação às demais opções terapêuticas disponíveis. Dessa forma, é imprescindível a compreensão dos benefícios e limitações dessa classe farmacológica para o aprimoramento das estratégias terapêuticas utilizadas na atualidade para DM2 devido ao crescente impacto na saúde pública mundial.

De modo geral, os estudos analisados demonstraram que os iSGLT2 apresentam benefícios significativos no controle glicêmico, além de efeitos favoráveis na redução de eventos cardiovasculares e na progressão da doença renal crônica, reforçando o conceito atual de que o tratamento dessa síndrome metabólica deve ir além da simples redução glicêmica, adquirindo uma abordagem mais holística do indivíduo ao observar tanto seu hábitos alimentares, estilo de vida e suas outras comorbidades, além de contemplar a proteção de órgãos-alvo a fim de prevenir de complicações crônicas (Elsayed et al., 2025; Sugandh et al., 2023).

No contexto da nefroproteção, os estudos analisados demonstraram que os iSGLT2 afetam diretamente os rins, algo esperado já que, diferente dos outros fármacos utilizados no controle glicêmico da DM2, seu mecanismo está diretamente ligado a esse órgão, sendo responsáveis por contribuírem para a redução de diversas doenças e lesões relacionadas ao órgão (Vallon, 2024). Visto que lesões renais são comuns em pacientes diabéticos descompensados com ou sem tendência, é essencial a pesquisa dos efeitos renais do uso dessa classe para além do controle glicêmico.

Algo visto em diversos ensaios clínicos é a relação do uso dos iSGLT2 com a redução da albuminúria, a redução de nefropatias como LRA e para o retardo da progressão da DRC (Chung et al., 2023; EMPA-KIDNEY Collaborative Group, 2023; Heerspink et al., 2020). Essas nefropatias citadas são comumente relacionadas com a DM2, já que o descontrole glicêmico é capaz de alterar as estruturas renais e, em longo prazo, prejudicar o funcionamento integral do órgão (Lu et al., 2024). Por isso, é essencial que essa classe

farmacológica seja estudada e os mecanismos relacionados a seus efeitos protetores elucidados, visando uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos diabéticos do mundo.

Com isso, é possível inferir que essa classe de fármacos vem se destacando pela sua capacidade de preservação da função renal, já que são responsáveis pela melhora significativa da hemodinâmica renal, associada à redução da pressão intraglomerular com seu uso (Van Bommel et al., 2020). Observa-se que o consenso hemodinâmico instituído é da restauração do FTG, no qual o mecanismo central seria mediado pela mácula densa devido ao sensor de NaCl, em que mediador químico central seria a adenosina que ao interagir com receptores A1 nas arteríolas aferentes causam sua constrição, além de que o mediador atua nas células justaglomerulares para diminuição da secreção de renina tendo um efeito sinérgico nesses vasos por meio do SRAA e isso resulta na redução da pressão intraglomerular (Upadhyay, 2024). Apesar de que em modelos animais há certa divergência do que é visto em humanos, já que no primeiro é a arteríola aferente que é afetada enquanto no segundo é a arteríola eferente, contudo, o desfecho central é o mesmo independentemente (Kidokoro et al.201; Thomson & Vallon, 2021). Visto que, a hiperfiltração é o começo da maior parte das doenças renais, e é acentuada na DM descompensada por causa da hiperglicemia; nota-se que ao utilizar essa classe farmacológica existe uma vantagem farmacológica comparada com as outras classes.

Além da proteção renal, destaca-se o impacto positivo dos iSGLT2 sobre a função cardiovascular, principalmente como um efeito secundário relacionado aos benefícios renais, já que os sistemas cardiovascular e renal são intrinsecamente ligados e, por serem responsáveis pelo controle volêmico, a circulação sanguínea e o manejo pressórico, as repercussões de um deles afeta diretamente ou indiretamente o outro.

Diversos ensaios clínicos evidenciaram redução significativa de hospitalizações por IC, de casos de IM e de AVC, além da melhora na hipertensão, e na mortalidade cardiovascular, as quais são complicações comumente relacionadas com pacientes com DM2 (Kosiborod et al., 2018; Kutz et al., 2023; Salah, H.M. et al, 2020). Por isso, é essencial a observação do paciente como um todo para melhoria de seu manejo clínico tanto na doença central, a DM2, como nas complicações relacionadas a outros órgãos comumente afetados pelas alterações glicêmicas, como é o caso do coração.

Esses benefícios podem estar relacionados a mecanismos como a diurese osmótica, natriurese, redução da sobrecarga hemodinâmica e melhora do metabolismo energético

miocárdico, já que o uso do iSGLT2 possui tanto impacto no volume sanguíneo quanto na disponibilidade de fontes de energéticas para as células, algo provocado pelo aumento da excreção da glicose associado com o sódio com o uso do fármaco, assim, possuem um efeito sinérgico na proteção cardíaca (Salah et al., 2020).

Ademais, a diminuição da inflamação e do estresse oxidativo também tem sido apontada como fator relevante na cardioproteção promovida por esses fármacos, já que um dos principais alvos da glicação proteica são as células endoteliais, as quais são essenciais para o controle pressórico local e proteção vascular (Wang et al., 2016). Visto isso, o uso desses fármacos deve ser pensado em pacientes com comorbidades já estabelecidas nesse sistema ou de pacientes com propensões, aspirando uma benfeitoria na vida desses indivíduos.

No que se refere à eficácia glicêmica e segurança do fármaco, os achados evidenciam que os iSGLT2 promovem redução moderada da HbA1c, especialmente quando utilizados em associação com outras classes de antidiabéticos, indicando provavelmente que em casos em que o controle glicêmico é mais complexo ou não é possível com tratamentos de monoterapia de primeira linha, como a metformina, sozinhos não sejam tão eficazes e, por isso, uma abordagem com mais de um fármaco tende a ser a opção mais viável visando o controle glicêmico, assim como, a qualidade de vida do paciente (Elsayed et al., 2025; Vallon, 2024). Tal efeito ocorre devido ao aumento da excreção de glicose na urina que, por ser um mecanismo independente da ação da insulina, diminui as chances de casos de hipoglicemia e permite sua utilização em diferentes estágios da doença, já que em certos casos da DM2 o pâncreas, órgão produtor do hormônio, é severamente afetado (Nakamura, 2022).

Nos estudos clínicos randomizados analisados é possível inferir que essa classe apresenta eficácia semelhante a outros agentes hipoglicemiantes orais além de trabalhar como um coadjuvante excelente, com a vantagem adicional de promover perda de peso e redução da pressão arterial, essas vantagens são extremamente relevantes já que muitas vezes, a DM está acompanhada com as comorbidades da obesidade e hipertensão arterial, respectivamente, levando a encontrar nos iSGLT2 benefícios além da diminuição da glicemia que auxiliam na melhoria da qualidade de vida dos pacientes que convivem com essa doença (Scheen & Bonnet, 2023 ; Nelinson et al., 2023; Donnan & Segar, 2019).

Apesar dos benefícios claros da classe, os iSGLT2 podem causar efeitos adversos indesejados como o aumento de infecções genitourinárias, já que o aumento da glicosúria

causada pelo fármaco propicia um ambiente conveniente para o crescimento bacteriano, além de, em casos raros, cetoacidose euglicêmica (Nelinson, Sosa, Chilton, 2021; Donnan & Segar, 2019). Dessa forma, a seleção adequada dos pacientes e o acompanhamento clínico são fundamentais para minimizar riscos e maximizar benefícios.

Mesmo com os resultados promissores mostrados, algumas limitações devem ser consideradas. A heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, bem como a variabilidade das populações analisadas, pode influenciar a generalização dos achados. Além disso, ainda são necessários estudos de longo prazo que avaliem os efeitos dessa classe farmacológica em diferentes contextos clínicos, especialmente em populações com múltiplas comorbidades.

Diante desse cenário, os inibidores de SGLT2 consolidam-se como uma estratégia terapêutica inovadora no manejo do DM2, com impacto significativo na redução de complicações cardiovasculares e renais. Sua incorporação nas diretrizes clínicas internacionais, como as recomendações da American Diabetes Association, reflete a crescente importância de abordagens individualizadas e centradas na pessoa, que considerem não apenas o controle glicêmico, mas também a qualidade de vida e a prevenção de eventos adversos (American Diabetes Association, 2024).

Além disso, no Brasil já é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma gratuita a dapagliflozina de forma gratuita para pacientes diabéticos que possuem DRC, algo extremamente relevante por ampliar o acesso ao fármaco e indicar sua importância clínica com essa parcela da população diabética (Brasil, 2022).

Por fim, destaca-se a necessidade de novos estudos que explorem os efeitos a longo prazo, a segurança em diferentes populações e o uso combinado com outras terapias emergentes. Dessa forma, espera-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias cada vez mais eficazes e seguras no tratamento do DM2, visando a redução da morbimortalidade associada à doença.

## **7. CONCLUSÃO**

Esta revisão integrativa teve como objetivo avaliar os efeitos cardioprotetores e nefroprotetores dos iSGLT2 em pacientes que o utilizam, bem como analisar sua eficácia clínica sobre o controle glicêmico em comparação às demais opções terapêuticas disponíveis

na atualidade tanto em casos de monoterapia como em multiterapia. Já que a DM apresenta crescente impacto na saúde pública mundial, é essencial compreender os mecanismos das novas estratégias terapêuticas produzidas para prevenir de complicações crônicas comumente associadas à doença e garantir a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados.

De modo geral, os achados evidenciaram que os iSGLT2 apresentam benefícios relevantes no controle glicêmico, principalmente quando associados a outros fármacos, além de promoverem redução do peso corporal e da pressão arterial. Além disso, demonstraram efeitos cardioprotetores, por meio da diminuição de hospitalizações por IC, casos de IM e AVC e a redução da mortalidade por causas cardiovasculares, bem como efeitos nefroprotetores, incluindo a redução da albuminúria, da hiperfiltração glomerular, da LRA e da progressão da DRC. Tais resultados reforçam o conceito atual de que o manejo do DM2 deve possuir uma abordagem holística e abrangente indo além do controle glicêmico, e contemplando a proteção de órgãos-alvo essenciais para a homeostase do organismo.

Quando se refere à segurança, essa classe farmacológica apresentou perfil favorável, com baixo risco de hipoglicemia, tanto quando utilizada de forma isolada ou em associação com outros agentes que não estimulam diretamente a secreção de insulina. Entretanto, alguns eventos adversos, como infecções geniturinárias e casos raros de cetoacidose, foram relatados, destacando a necessidade de acompanhamento clínico e individualização da terapia.

Dessa forma, os inibidores de SGLT2 consolidam-se como uma estratégia terapêutica coadjuvante no tratamento do DM2, apresentando impacto significativo na redução de complicações cardiovasculares e renais. Sua incorporação nas diretrizes clínicas internacionais e nacionais evidenciam a importância da classe farmacológica e de que abordagens individualizadas e centradas na pessoa são a melhor conduta terapêutica para controle da doença, assim como, na melhoria da qualidade de vida do indivíduo que convive com ela. Por fim, pesquisas futuras devem explorar novos mecanismos de ação, estratégias combinadas e efeitos a longo prazo, contribuindo para o aprimoramento do manejo dessa condição crônica.

## REFERÊNCIAS

ADAMSON, Carly et al. Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. **Circulation**, v. 146, n. 6, p. 438-449, 2022.

AIRES, Margarida de Mello. Fisiologia, 5ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

ALENCAR, Fernando; VIEIRA, Lorenzo Guimarães Morais; SOUZA, Poliana Zaine de; SANTOS, Thalyson Eduardo Andrade; SOARES, Deyze Alencar. Diabetes mellitus tipo 2: fisiopatologia e complicações crônicas renais e cardíacas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 25, p. 1-12, 2025. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/22336/11833>. Acesso em: 22 fev. 2026.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 33, n. Supplement\_1, p. S62-S69, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes—2024. **Diabetes Care**, [S. l.], v. 47, n. Supplement\_1, p. S1-S321, jan. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc24-S000>. Acesso em: 24 fev. 2026.

BAE, Jaehyun et al. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors as an add-on therapy to metformin plus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in patients with type 2 diabetes. **Yonsei medical journal**, v. 63, n. 6, p. 539, 2022.

BHATT DL, Szarek M, Pitt B, et al. 2021. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 384:129–39.

**BRASIL**. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Portaria SCTIE/MS nº 106, de 26 de setembro de 2022**. Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 184, p. 104, 27 set. 2022.

BUTLER, Javed et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. **ESC heart failure**, v. 7, n. 6, p. 3298-3309, 2020.

CANNON, Christopher P. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1425-1435, 2020.

CASSIS, Paola et al. SGLT2 inhibitor dapagliflozin limits podocyte damage in proteinuric nondiabetic nephropathy. **JCI insight**, v. 3, n. 15, p. e98720, 2018.

CHEN, Xin et al. Renoprotective effects of empagliflozin are linked to activation of the tubuloglomerular feedback mechanism and blunting of the complement system. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 324, n. 4, p. C951-C962, 2023.

CHUNG, Mu-Chi et al. Sodium-glucose transport protein 2 inhibitor use for type 2 diabetes and the incidence of acute kidney injury in Taiwan. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 2, p. e230453, 2023.

DEL PRATO, Stefano et al. Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on versus sequential add-on to metformin and of triple versus dual therapy with metformin. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 1542-1546, 2018.

DHARIA, Atit et al. SGLT2 inhibitors: the sweet success for kidneys. **Annual Review of Medicine**, v. 74, n. 1, p. 369-384, 2023.

DONNAN, Katherine; SEGAR, Lakshman. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. **European journal of pharmacology**, v. 846, p. 23-29, 2019.

ELSAYED, Nuha A. et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, 2025.

EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 2, p. 117-127, 2023.

FERREIRA, Leandro Tadeu et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, 2011.

FRÍAS, Juan P. et al. Efficacy and safety of dual add-on therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus glimepiride in patients with poorly controlled type 2 diabetes on a stable

dose of metformin: results from a 52-week, randomized, active-controlled trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 7, p. 1083-1093, 2020.

FRÍAS, Juan P. et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 4, n. 12, p. 1004-1016, 2016.

FULCHER, Greg et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 1, p. 82-91, 2016.

GAGER, Gloria M. et al. Cardiovascular outcome in patients treated with SGLT2 inhibitors for heart failure: a meta-analysis. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 8, p. 691907, 2021.

GOMES, Marílio de Brito. Glitazona e síndrome metabólica: mecanismos de ação, fisiopatologia e indicações terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 271-280, 2006

HANSEN, Lars et al. Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy. **Endocrine Practice**, v. 20, n. 11, p. 1187-1197, 2014.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycaemic effects. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 1, p. 368-375, 2017.

HEERSPINK, Hiddo JL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 11th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2025.

JHUND, Pardeep S. SGLT2 inhibitors and heart failure with preserved ejection fraction. **Heart failure clinics**, v. 18, n. 4, p. 579-586, 2022.

JOAQUI, Vanessa Bedoya et al. Effectiveness of triple therapy with dapagliflozin add-on to

dual therapy over 52 weeks in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus in a centre of high complexity, Cali-Colombia. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 65, p. 49-59, 2021.

KARAMANOOU, Marianna et al. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. **World journal of diabetes**, v. 7, n. 1, p. 1, 2016.

KIDOKORO, Kengo et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using in vivo imaging. **Circulation**, v. 140, n. 4, p. 303-315, 2019.

KOSIBOROD, Mikhail et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 23, p. 2628-2639, 2018.

KUTZ, Alexander et al. Comparative cardiovascular effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors according to frailty in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 46, n. 11, p. 2004-2014, 2023.

LAFFEL, Lori M. et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 11, n. 3, p. 169-181, 2023.

LEHNINGER, Albert L.; NELSON, David L.; COX, Michael M. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

LEVY, Barry S.; SIDEL, Victor W. (Ed.). **Social injustice and public health**. Oxford University Press, 2013.

LI, Dandan et al. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 1972-1976, 2018.

LU, Xi et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 9, n. 1, p. 262, 2024.

MOSENZON, Ofri et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58

randomised trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 8, p. 606-617, 2019.

NAKAMURA, Akinobu. Effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on pancreatic  $\beta$ -cell mass and function. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, p. 5104, 2022.

NELINSON, Donald S.; SOSA, Jose M.; CHILTON, Robert J. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. **Journal of osteopathic medicine**, v. 121, n. 2, p. 229-239, 2021.

PACKER, Milton et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

PADHI, Santwana; NAYAK, Amit Kumar; BEHERA, Anindita. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110708, 2020.

PARK, Hyeong Kyu et al. Effects of dapagliflozin compared with glimepiride on body composition in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: The BEYOND study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 9, p. 2743-2755, 2023.

PERKOVIC, Vlado et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 6, n. 9, p. 691-704, 2018.

PERKOVIC, Vlado 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.

PFEIFFER, Andreas FH; KLEIN, Harald H. The treatment of type 2 diabetes. **Deutsches Ärzteblatt Internaciona**, v. 111, n. 5, p 69, 2014.

ROSENSTOCK, Julio et al. Triple therapy with low-dose dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with each monocomponent, all added to metformin, in uncontrolled type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 9, p. 2152-2162, 2019.

SALAH, Husam M. 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, 2021.

SAROKA, Rachel M. et al. SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. **Endocrine Practice**, v. 21, n. 12, p. 1315-1322, 2015.

SCHEEN, Andre J.; BONNET, Fabrice. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in the elderly: How is the benefit/risk balance?. **Diabetes & Metabolism**, v. 49, n. 2, p. 101419, 2023.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SUGANDH, F. N. U. et al. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. **Cureus**, v. 15, n. 8, 2023

TAUBER, Philipp et al. Empagliflozin reduces renal hyperfiltration in response to uninephrectomy, but is not nephroprotective in UNx/DOCA/salt mouse models. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 761855, 2021.

TEO, Yao Hao et al. Effects of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 5, p. e019463, 2021.

THOMSON, Scott Culver; VALLON, Volker. Effects of SGLT2 inhibitor and dietary NaCl on glomerular hemodynamics assessed by micropuncture in diabetic rats. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 320, n. 5, p. F761-F771, 2021.

TOYAMA, Tadashi et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 1237-1250, 2019.

TUTTLE, Katherine R. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. **Diabetes**, v. 66, n. 1, p. 14, 2016.

UPADHYAY, Ashish. SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. **Kidney360**, v. 5, n. 5, p. 771-782, 2024.

VALLON, Volker. State-of-the-art-review: mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and

clinical implications. **American Journal of Hypertension**, v. 37, n. 11, p. 841-852, 2024.

VAN BOMMEL, Erik JM et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. **Kidney international**, v. 97, n. 1, p. 202-212, 2020.

VILSBØLL, Tina et al. Efficacy and safety of dapagliflozin plus saxagliptin versus insulin glargine over 52 weeks as add-on to metformin with or without sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: A randomized, parallel-design, open-label, Phase 3 trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 6, p. 957-968, 2020.

WANG, Cecilia C. Low et al. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes—mechanisms, management, and clinical considerations. **Circulation**, v. 133, n. 24, p. 2459, 2016.

WANNER C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. 2016. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375:323–34.

WIVIOTT, Stephen D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

ZENG, Shufei et al. Antifibrotic effects of low dose SGLT2 Inhibition with empagliflozin in comparison to Ang II receptor blockade with telmisartan in 5/6 nephrectomised rats on high salt diet. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112606, 2022.

ZHAN, Zhouhong et al. Effectiveness of SGLT2 inhibitors compared to sulfonylureas for long-term glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Biomolecules and Biomedicine**, v. 26, n. 2, p. 285, 2025.

ZHANG, Yanling et al. Sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibition does not attenuate disease progression in the rat remnant kidney model of chronic kidney disease. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0144640, 2016.

ZIMMET, Paul; ALBERTI, K. G. M. M.; SHAW, Jonathan. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 782-787, 2001.

ZINMAN, Bernard et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2

diabetes. **New england journal of medicine**, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.