

Nefrologia: eficácia dos inibidores da sgl2 na proteção renal em pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2

Nephrology: efficacy of sgl2 inhibitors in renal protection in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes

Nefrología: eficacia de los inhibidores de sgl2 en la protección renal de pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2

Giulia Alves Filippozzi Rocha¹, Pedro Souto Borges², Camila Sousa Bragunce Alves³, Lorena Ferreira Santos⁴, Marcus Vinícius Leite Batista Lacerda⁵, Brida Magalhães Teixeira Macedo⁶, Giselle Cândida Pires Silva⁷ e Matheus Olímpio Batista Cavalcante⁸

¹Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá, Lapa, Vista Carioca. ORCID: 0009-0001-9187-9983. E-mail: giuliafilippozzim@gmail.com;

²Graduado em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Contagem, Minas Gerais. ORCID: 0009-0003-4487-6848. E-mail: pedroka52@live.com;

³Graduada em Medicina pela Faculdade de Minas, Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: 0009-0006-2160-2934. E-mail: milabragunce@gmail.com;

⁴Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais. ORCID: 0009-0000-9848-1727. E-mail: lorenaferreiras@gmail.com;

⁵Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-9958-0126. E-mail: vinicius.b.lacerda@gmail.com;

⁶Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0009-5086-9787. E-mail: bridamagalhaes1@gmail.com;

⁷Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte, Buritis, Minas Gerais. ORCID: 0000-0001-8445-4592. E-mail: gisellecandidasilva@gmail.com;

⁸Graduado em Medicina pela Uninovafapi, Teresina, Piauí. ORCID: 0009-0004-0683-6869. E-mail: mathcavlcante96@outlook.com.

Resumo - Este estudo aborda a eficácia dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) na proteção renal em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, enfatizando seu impacto na redução da progressão da doença renal crônica (DRC). Diante da crescente prevalência de diabetes tipo 2 e suas complicações renais, o problema investigado consiste na necessidade de compreender como os inibidores da SGLT2 podem contribuir para a proteção renal, além de fornecer controle glicêmico, comparando-os com outras terapias antidiabéticas. Dessa forma, o objetivo foi analisar as evidências clínicas disponíveis para avaliar a eficácia desses medicamentos na preservação da função renal e na redução de desfechos adversos associados à DRC em pacientes diabéticos. A metodologia utilizada baseou-se em uma revisão de literatura, com seleção de estudos publicados em bases de dados como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave específicas e aplicando critérios de inclusão e exclusão para garantir a relevância e qualidade das evidências analisadas. Os resultados obtidos indicaram que os inibidores da SGLT2 contribuem para a proteção renal, demonstrando uma redução na progressão da DRC, além de benefícios adicionais, como a diminuição da albuminúria e a melhora da hemodinâmica renal. Comparados a outras terapias antidiabéticas, esses medicamentos mostraram superioridade na preservação da função renal, oferecendo também um perfil de segurança favorável, com efeitos colaterais manejáveis. Assim, concluiu-se que os inibidores da SGLT2 são uma abordagem terapêutica efetiva e segura, destacando-se como uma opção no manejo integrado do diabetes tipo 2, com implicações positivas para a qualidade de vida dos pacientes e a redução de complicações renais e cardiovasculares.

Palavras-Chave: Nefropatia diabética; Complicações renais; Terapias antidiabéticas; Hemodinâmica renal; Inibidores da SGLT2.

Abstract - This study addresses the efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in renal protection in patients with type 2 diabetes mellitus, emphasizing their impact on reducing the progression of chronic kidney disease (CKD). Given the increasing prevalence of type 2 diabetes and its renal complications, the research problem focuses on the need to understand how SGLT2 inhibitors can contribute to renal protection in addition to providing glycemic control, by comparing them with other antidiabetic therapies. Thus, the objective was to analyze the available clinical evidence to evaluate the efficacy of these drugs in preserving renal function and reducing adverse outcomes associated with CKD in



diabetic patients. The methodology used was based on a literature review, selecting studies published in databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science, using specific keywords and applying inclusion and exclusion criteria to ensure the relevance and quality of the evidence analyzed. The results obtained indicated that SGLT2 inhibitors contribute to renal protection, demonstrating a reduction in the progression of CKD, in addition to additional benefits such as a decrease in albuminuria and improvement in renal hemodynamics. Compared to other antidiabetic therapies, these drugs have shown superiority in preserving renal function, also offering a favorable safety profile with manageable side effects. Therefore, it was concluded that SGLT2 inhibitors are an effective and safe therapeutic approach, standing out as an option in the integrated management of type 2 diabetes, with positive implications for patients' quality of life and the reduction of renal and cardiovascular complications.

Key words: Diabetic nephropathy; Renal complications; Antidiabetic therapies; Renal hemodynamics; SGLT2 inhibitors.

Resumen - Este estudio aborda la eficacia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en la protección renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, enfatizando su impacto en la reducción de la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Dada la creciente prevalencia de diabetes tipo 2 y sus complicaciones renales, el problema investigado es la necesidad de comprender cómo los inhibidores de SGLT2 pueden contribuir a la protección renal, además de proporcionar control glucémico, comparándolos con otras terapias antidiabéticas. Por tanto, el objetivo fue analizar la evidencia clínica disponible para evaluar la efectividad de estos medicamentos para preservar la función renal y reducir los resultados adversos asociados a la ERC en pacientes diabéticos. La metodología utilizada se basó en una revisión de la literatura, con una selección de estudios publicados en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando palabras clave específicas y aplicando criterios de inclusión y exclusión para asegurar la relevancia y calidad de la evidencia analizada. Los resultados obtenidos indicaron que los inhibidores de SGLT2 contribuyen a la protección renal, demostrando una reducción en la progresión de la ERC, además de beneficios adicionales, como una reducción de la albuminuria y una mejora de la hemodinámica renal. En comparación con otras terapias antidiabéticas, estos medicamentos han demostrado superioridad en la preservación de la función renal, al mismo tiempo que ofrecen un perfil de seguridad favorable, con efectos secundarios manejables. Así, se concluyó que los inhibidores de SGLT2 son un abordaje terapéutico eficaz y seguro, destacándose como una opción en el manejo integrado de la diabetes tipo 2, con implicaciones positivas para la calidad de vida de los pacientes y la reducción de complicaciones renales y cardiovasculares.

Palabras-clave: Nefropatía diabética; Complicaciones renales; Terapias antidiabéticas; Hemodinámica renal; Inhibidores de SGLT2.

INTRODUÇÃO

O estudo da nefrologia tem se mostrado indispensável na compreensão das complexidades associadas à doença renal crônica, especialmente em pacientes que também sofrem de diabetes tipo 2. Nos últimos anos, a relação entre essas duas condições tem sido objeto de extensa pesquisa, uma vez que a diabetes tipo 2 é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento e a progressão da doença renal crônica (Pugliese *et al.*, 2019).

Neste contexto, a busca por terapias que possam controlar a glicemia e oferecer proteção renal, tornou-se um foco prioritário no tratamento desses pacientes. Entre as terapias emergentes, os inibidores do SGLT2 têm ganhado destaque devido ao seu duplo mecanismo de ação, que proporciona controle glicêmico e benefícios renais, destacando-se assim como uma opção terapêutica promissora (Ingelfinger; Rosen, 2019).

Dada a relevância do tema, o presente trabalho propõe-se a realizar uma revisão de literatura que explore a eficácia dos inibidores da SGLT2 na proteção renal em pacientes com doença renal crônica associada ao diabetes tipo 2. O problema da pesquisa reside na necessidade de uma compreensão acerca dos benefícios renais oferecidos por essa classe de medicamentos, além de uma avaliação das evidências disponíveis que sustentam seu uso clínico. A questão que se coloca, dessa forma, é se os inibidores da SGLT2 são efetivamente capazes de retardar a progressão da doença renal crônica em pacientes diabéticos, contribuindo assim para a melhora dos desfechos clínicos a longo prazo.

Neste contexto, pretende-se sintetizar e analisar os estudos clínicos que avaliam a eficácia dos inibidores da SGLT2 na proteção renal. Bem como, busca-se comparar os benefícios renais desta classe de medicamentos com os de outras terapias antidiabéticas, oferecendo uma visão comparativa que possa auxiliar na tomada de decisões clínicas.

Para isso, a metodologia adotada para alcançar os objetivos propostos neste estudo consiste em uma revisão de literatura, que permite uma análise dos estudos disponíveis sobre o tema. Este método foi escolhido por sua capacidade de agregar e avaliar criticamente o conhecimento existente, oferecendo uma base para responder à questão de pesquisa.

Inicialmente, foi realizado um levantamento nas principais bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Essas bases de dados são reconhecidas por sua cobertura de artigos de alta qualidade e por permitir o acesso a publicações revisadas por pares.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas palavras-chave específicas, selecionadas para cobrir todos os aspectos relevantes do tema em estudo. As palavras-chave incluíram termos como "inibidores da SGLT2", "proteção renal", "doença renal crônica", "diabetes tipo 2", "nefrologia", "terapias antidiabéticas", entre outras variações e combinações desses termos. A estratégia de busca foi elaborada de forma a maximizar a recuperação de artigos relevantes, sem deixar de lado estudos potencialmente importantes que poderiam estar indexados de forma diversa.

Os critérios de inclusão dos artigos na revisão foram definidos para garantir a relevância e a qualidade das



evidências. Foram incluídos estudos que: 1) eram artigos originais ou revisões sistemáticas; 2) estavam disponíveis em texto completo; 3) foram publicados nos últimos dez anos; 4) estavam escritos em inglês, português ou espanhol; e 5) abordavam a eficácia dos inibidores da SGLT2 na proteção renal em pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2. Outrossim, foram priorizados artigos publicados em periódicos de alto impacto, garantindo assim a qualidade metodológica dos estudos analisados.

Também, os critérios de exclusão foram aplicados para evitar a inclusão de estudos que poderiam comprometer a validade e a consistência das conclusões. Foram excluídos estudos que: 1) eram relatos de casos, revisões narrativas ou comentários editoriais; 2) não forneciam dados suficientes para a avaliação da eficácia dos inibidores da SGLT2; 3) não abordavam diretamente a população-alvo ou o desfecho de interesse; e 4) apresentavam problemas metodológicos, como amostras muito pequenas ou falta de controle de variáveis importantes.

Após a coleta inicial dos artigos, foi realizada uma triagem em duas etapas. Na primeira etapa, os títulos e resumos dos artigos recuperados foram revisados para verificar sua adequação aos critérios de inclusão. Na segunda etapa, os artigos que passaram pela triagem inicial foram analisados na íntegra para confirmar sua relevância e qualidade metodológica. Os dados extraídos dos estudos selecionados incluíram informações sobre o desenho do estudo, população, intervenções, resultados e conclusões, permitindo uma comparação estruturada entre os diferentes estudos.

Diante do contexto apresentado, a justificativa para a realização deste trabalho está ancorada na crescente prevalência de diabetes tipo 2 e doença renal crônica em nível global, que representa um problema para os sistemas de saúde. A progressão dessas condições está associada a uma elevada carga de morbidade e mortalidade, além de custos com cuidados de saúde. Os inibidores da SGLT2, ao oferecerem benefícios metabólicos e renais, apresentam-se como uma intervenção terapêutica com potencial para transformar o manejo clínico desses pacientes. Contudo, embora os benefícios glicêmicos dos inibidores da SGLT2 estejam bem estabelecidos, os aspectos relacionados à proteção renal ainda necessitam de maior investigação e compreensão.

Dessa maneira, ao revisar e sintetizar as evidências disponíveis, pretende contribuir para o fortalecimento do conhecimento científico sobre a eficácia e a segurança desses medicamentos, fornecendo perspectivas para que profissionais de saúde possam tomar decisões mais informadas e embasadas na prática clínica. Bem como, a relevância deste trabalho reside na possibilidade de que suas conclusões venham a influenciar positivamente a qualidade de vida dos pacientes com doença renal crônica e diabetes tipo 2, ao promover uma abordagem terapêutica mais integrada.

BASES FISIOLÓGICAS DOS INIBIDORES DA SGLT2

Os inibidores do SGLT2 representam uma

inovação no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, devido ao seu mecanismo de ação único, que difere substancialmente das terapias antidiabéticas tradicionais. Este mecanismo envolve a inibição do transportador SGLT2, localizado predominantemente nos túbulos proximais dos rins, onde contribuem na reabsorção de glicose do filtrado glomerular de volta para a corrente sanguínea (Toyama *et al.*, 2019). Em condições normais, aproximadamente 90% da glicose filtrada pelos rins é reabsorvida através deste transportador, enquanto os restantes 10% são reabsorvidos pelo cotransportador SGLT1, presente em menor quantidade nos túbulos proximais (Lupsa; Inzucchi, 2018).

Ao inibir a ação do SGLT2, esses medicamentos impedem a reabsorção de glicose, promovendo a glicosúria, ou seja, a excreção de glicose na urina. Este processo resulta em uma redução dos níveis plasmáticos de glicose, independentemente da secreção de insulina, o que é vantajoso em pacientes com resistência à insulina ou com função beta-pancreática comprometida, condições comuns no diabetes tipo 2. Além disso, a glicosúria induzida pelos inibidores do SGLT2 está associada à perda calórica, que pode contribuir para a redução do peso corporal, um benefício adicional relevante para pacientes diabéticos, muitos dos quais enfrentam desafios relacionados ao excesso de peso (Van Baar *et al.*, 2018).

Outro aspecto importante do mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2 é seu impacto na hemodinâmica renal. Ao reduzir a reabsorção de glicose e sódio, esses fármacos diminuem a carga de sódio nos túbulos proximais, o que, por sua vez, reduz a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e melhora a natriurese, ou excreção de sódio pela urina. Esse efeito natriurético contribui para a redução da pressão arterial sistêmica e intraglomerular, o que pode explicar, em parte, os benefícios renais observados em pacientes tratados com inibidores do SGLT2. A diminuição da pressão intraglomerular pode retardar a progressão da nefropatia diabética, uma complicação comum e severa do diabetes tipo 2 (Garcia-Ropero; Badimon; Santos-Gallego, 2018).

Adicionalmente, estudos sugerem que os inibidores do SGLT2 também têm efeitos benéficos sobre a albuminúria, um marcador de dano renal. A redução da albuminúria observada com o uso desses medicamentos pode estar relacionada à diminuição do estresse oxidativo e à melhora na função endotelial, ambos fatores críticos na proteção dos rins. Acredita-se que a combinação desses efeitos – redução da glicose plasmática, melhora da hemodinâmica renal e diminuição da albuminúria – contribua para o potencial nefroprotetor dos inibidores do SGLT2, tornando-os uma opção terapêutica promissora para pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (Kelly *et al.*, 2019).

Os efeitos pleiotrópicos dos inibidores do SGLT2 também incluem benefícios cardiovasculares, que têm sido amplamente documentados em grandes ensaios clínicos. A redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, pode ser parcialmente atribuída à melhora na pressão arterial e ao efeito diurético, que reduz o volume



intravascular e a sobrecarga cardíaca. Além disso, a diminuição da reabsorção de sódio e a consequente redução da pré-carga e da pós-carga cardíacas podem contribuir para a melhora dos desfechos em pacientes com insuficiência cardíaca, uma condição frequentemente coexistente com o diabetes tipo 2 (Neuen *et al.*, 2019).

Outro componente relevante do mecanismo de ação dos inibidores do SGLT2 é a redução do ácido úrico sérico, um efeito que ocorre devido ao aumento da excreção de urato pelos rins. A hiperuricemia está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e renais, e a redução dos níveis de ácido úrico pode, portanto, fornecer benefícios adicionais para os pacientes tratados com esta classe de medicamentos.

É importante ressaltar que, apesar dos múltiplos benefícios terapêuticos, o uso dos inibidores do SGLT2 não está isento de efeitos adversos. A glicosúria induzida pode predispor a infecções geniturinárias, especialmente em mulheres, e a diurese osmótica pode levar à depleção de volume e à hipotensão, especialmente em pacientes idosos ou aqueles em uso concomitante de diuréticos. Além disso, há relatos de cetoacidose diabética euglicêmica, uma condição rara, mas potencialmente grave, que requer vigilância clínica atenta (Zelniker *et al.*, 2019). Portanto, a seleção dos pacientes e o monitoramento regular são fundamentais para maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados ao uso dessa classe de medicamentos.

Neste contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 emergiram como uma classe terapêutica inovadora no manejo do diabetes mellitus tipo 2, oferecendo benefícios que transcendem o controle glicêmico tradicional. Seu papel no controle da glicemia é caracterizado por um mecanismo de ação distinto, que atua independentemente da secreção de insulina, o que os diferencia de outros antidiabéticos. Ao inibir o SGLT2 nos túbulos proximais dos rins, esses fármacos bloqueiam a reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada, promovendo sua excreção urinária. Este processo, conhecido como glicosúria, resulta em uma redução direta e eficaz dos níveis de glicose plasmática, contribuindo para a manutenção da glicemia dentro de faixas alvo, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2, que frequentemente apresentam resistência à insulina e diminuição da função das células beta-pancreáticas (Monica Reddy; Inzucchi, 2016).

A capacidade dos inibidores da SGLT2 de reduzir a glicemia de forma contínua e sustentada ao longo do tempo é um de seus principais atributos terapêuticos. Ao contrário de outras classes de medicamentos que podem causar hipoglicemia ao aumentar a secreção de insulina, os inibidores da SGLT2 proporcionam um controle glicêmico que se ajusta ao nível de glicose disponível no filtrado glomerular. Dessa forma, a excreção de glicose é maior quando a glicemia é elevada, e menor quando a glicemia está mais próxima dos valores normais, reduzindo assim o risco de hipoglicemia, que é uma complicação comum e perigosa no tratamento do diabetes (Scheen, 2019).

Além do controle glicêmico, os inibidores da SGLT2 exercem um impacto positivo na pressão arterial, outro benefício para pacientes com diabetes tipo 2, que

frequentemente convivem com hipertensão, uma comorbidade que contribui para o aumento do risco cardiovascular. A redução da pressão arterial associada ao uso desses medicamentos está intimamente ligada ao seu efeito natriurético. Ao inibir a reabsorção de sódio juntamente com a glicose nos túbulos proximais, os inibidores da SGLT2 aumentam a excreção de sódio na urina, o que leva a uma diminuição do volume plasmático e, conseqüentemente, à redução da pressão arterial sistêmica (Scheen, 2015). Esse efeito diurético leve é vantajoso, pois contribui para a redução da sobrecarga de volume, que é um fator exacerbante na hipertensão e na insuficiência cardíaca, condições frequentemente associadas ao diabetes tipo 2.

A redução da pressão arterial proporcionada pelos inibidores da SGLT2 é acompanhada por uma diminuição na pressão intraglomerular, o que tem implicações para a proteção renal. A redução da pressão dentro dos glomérulos renais ajuda a preservar a função renal ao longo do tempo, retardando a progressão da nefropatia diabética, uma complicação grave e debilitante do diabetes. Este efeito hemodinâmico benéfico dos inibidores da SGLT2, ao lado da melhora no controle glicêmico, torna essa classe de medicamentos uma escolha atraente para o manejo integrado do diabetes tipo 2 e suas complicações cardiovasculares e renais (Wilding *et al.*, 2018).

Outro aspecto relevante é a relação entre a redução da pressão arterial e a diminuição da rigidez arterial, que tem sido observada em estudos clínicos com inibidores da SGLT2. A redução da rigidez arterial contribui para a melhora na complacência vascular e na função endotelial, fatores que contribuem na proteção contra eventos cardiovasculares adversos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esse benefício adicional é importante em pacientes com diabetes tipo 2, que estão em alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares devido à combinação de hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão (Vallon, 2015).

Adicionalmente, os inibidores da SGLT2 podem exercer um efeito sinérgico com outras classes de medicamentos anti-hipertensivos, potencializando a redução da pressão arterial sem aumentar o risco de hipotensão. Essa sinergia permite uma abordagem terapêutica mais eficaz e personalizada, especialmente em pacientes que necessitam de múltiplas intervenções para controlar a hipertensão e a glicemia. No entanto, é importante monitorar cuidadosamente os pacientes, especialmente aqueles em uso concomitante de diuréticos ou que apresentam predisposição à hipotensão postural, para evitar complicações decorrentes da depleção de volume ou da hipotensão excessiva (McGuire *et al.*, 2021).

O impacto dos inibidores do SGLT2 na hemodinâmica renal é um aspecto que contribui para os benefícios renais observados com o uso dessa classe de medicamentos, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e risco aumentado de desenvolver DRG. A hemodinâmica renal, que se refere ao fluxo sanguíneo nos rins e à pressão dentro dos glomérulos renais, atua na manutenção da função renal e na prevenção de danos renais progressivos. Os inibidores da SGLT2, ao modularem vários aspectos desse processo, oferecem uma proteção contra as

alterações hemodinâmicas que frequentemente acompanham o diabetes e que estão implicadas na progressão da nefropatia diabética (Scheen, 2015).

Em indivíduos com diabetes tipo 2, uma das características hemodinâmicas mais comuns é a hiperfiltração glomerular, um estado em que há aumento da pressão intraglomerular devido a um fluxo sanguíneo elevado nos capilares glomerulares. Essa condição, que é exacerbada pela hiperglicemia crônica, leva a um aumento na pressão dentro dos glomérulos, promovendo danos às estruturas glomerulares, como a membrana basal glomerular e os podócitos. Esses danos resultam na perda progressiva da função renal, manifestada clinicamente como proteinúria e, eventualmente, em declínio na taxa de filtração glomerular (TFG). Os inibidores da SGLT2 têm demonstrado um efeito benéfico na redução dessa hiperfiltração glomerular, principalmente através da modulação da reabsorção tubular de sódio e glicose (Gomez-Peralta *et al.*, 2017).

O mecanismo subjacente a esse efeito envolve a redução da reabsorção de sódio nos túbulos proximais dos rins. Em condições normais, a glicose é reabsorvida ativamente nos túbulos proximais juntamente com o sódio, processo mediado pelo cotransportador SGLT2. Ao inibir essa reabsorção, os inibidores da SGLT2 aumentam a quantidade de sódio que atinge a mácula densa, uma estrutura sensorial do aparelho justaglomerular que regula o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular através de um mecanismo conhecido como feedback tubuloglomerular. Esse aumento na entrega de sódio à mácula densa sinaliza ao aparelho justaglomerular para reduzir a pressão intraglomerular, promovendo a constrição da arteríola aferente e, conseqüentemente, diminuindo a hiperfiltração glomerular. Essa redução da pressão intraglomerular é essencial para a proteção das estruturas glomerulares e para a preservação da função renal a longo prazo (Saisho, 2020).

Além de reduzir a pressão intraglomerular, os inibidores da SGLT2 também influenciam a hemodinâmica renal ao promover a natriurese, que é a excreção aumentada de sódio na urina. A natriurese contribui para a redução da pressão arterial sistêmica e reduz o volume de sangue circulante, o que alivia a carga sobre os rins e diminui ainda mais a pressão intraglomerular (Katz; Leiter, 2015). Esse efeito diurético leve ajuda a prevenir a sobrecarga de volume que é comum em pacientes com diabetes tipo 2, muitos dos quais sofrem de hipertensão e insuficiência cardíaca, condições que exacerbam a deterioração da função renal.

A melhora na hemodinâmica renal induzida pelos inibidores da SGLT2 também tem implicações positivas na redução da albuminúria, um marcador precoce de dano glomerular e um preditor independente de progressão da DRC e eventos cardiovasculares. A albuminúria é frequentemente resultante de um aumento na permeabilidade da barreira glomerular devido à pressão intraglomerular elevada. Ao reduzir essa pressão, os inibidores da SGLT2 ajudam a preservar a integridade da barreira glomerular, resultando em menores níveis de albumina na urina e, portanto, em uma menor progressão da DRC. Esse efeito é relevante, pois a redução da albuminúria tem sido associada a uma diminuição do risco de eventos

adversos renais e cardiovasculares (Zou *et al.*, 2019).

EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA SGLT2 NA PROTEÇÃO RENAL

A eficácia dos inibidores do SGLT2 na proteção renal tem sido um dos aspectos mais destacados e amplamente investigados no manejo do diabetes mellitus tipo 2, principalmente em pacientes que apresentam risco aumentado de desenvolver doença renal crônica (Santos *et al.*, 2024). As evidências clínicas emergentes têm demonstrado que essa classe de medicamentos contribui para o controle glicêmico e oferece benefícios renais, independentemente dos efeitos sobre a glicose sanguínea. Estudos clínicos de grande escala, como os ensaios EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e CREDENCE, entre outros, têm fornecido uma base sólida de evidências que confirmam o papel protetor dos inibidores da SGLT2 nos rins, especialmente em pacientes com DRC associada ao diabetes tipo 2.

O EMPA-REG OUTCOME foi um dos primeiros ensaios clínicos a mostrar claramente os benefícios renais dos inibidores da SGLT2, especificamente a empagliflozina. Neste estudo, pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular que foram tratados com empagliflozina apresentaram uma redução na progressão da DRC em comparação ao grupo placebo. Além disso, o estudo mostrou uma redução no risco de dobrar a creatinina sérica, uma indicação de deterioração da função renal, e uma diminuição no risco de início da terapia de substituição renal, como a diálise. Esses resultados foram reforçados por uma redução substancial nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, um benefício adicional que, embora relacionado à saúde cardiovascular, também impacta positivamente a função renal devido à íntima relação entre o coração e os rins (Wanner, 2017).

O CANVAS Program, que avaliou a canagliflozina, forneceu mais evidências da eficácia dos inibidores da SGLT2 na proteção renal. Além dos benefícios cardiovasculares, o estudo demonstrou uma redução na progressão da albuminúria, um marcador precoce de dano renal, e uma desaceleração no declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Esses resultados são importantes, pois a albuminúria e a redução da TFGe são preditores independentes de complicações renais e cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 (Neuen *et al.*, 2019).

No estudo CREDENCE, focado especificamente em pacientes com DRC, a canagliflozina demonstrou uma redução notável nos eventos renais compostos, incluindo a necessidade de terapia de substituição renal, a duplicação da creatinina e a morte por causas renais. Este ensaio foi pioneiro ao estabelecer que os inibidores da SGLT2 podem ser usados como uma intervenção eficaz em pacientes com DRC estabelecida, ampliando as indicações para o uso dessa classe de medicamentos além do simples controle glicêmico. Além disso, a segurança renal observada com a canagliflozina em pacientes com DRC avançada destaca a potencial utilidade desses inibidores em estágios mais avançados da doença renal, onde as opções terapêuticas são

limitadas (Gohda; Murakoshi, 2022).

Quando comparados a outras terapias antidiabéticas, os inibidores da SGLT2 têm mostrado vantagens claras na proteção renal. As terapias convencionais, como metformina e sulfonilureias, são eficazes no controle glicêmico, mas não demonstram os mesmos benefícios renais observados com os inibidores da SGLT2. As sulfonilureias, por exemplo, estão associadas a um risco aumentado de hipoglicemia e não têm efeitos conhecidos na proteção renal. Já os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), embora seguros para uso renal, não mostraram evidências robustas de redução da progressão da DRC. Os agonistas do receptor de GLP-1, como a liraglutida, também têm demonstrado benefícios renais, mas não com a mesma consistência ou magnitude dos observados com os inibidores da SGLT2 (Minze *et al.*, 2018).

A redução da progressão da DRC com o uso dos inibidores da SGLT2 pode ser atribuída a múltiplos mecanismos, incluindo a diminuição da pressão intraglomerular, redução do estresse oxidativo e inflamação renal, e a melhora da hemodinâmica renal. A pressão intraglomerular reduzida é relevante, pois diminui o dano glomerular associado à hipertensão intrarrenal, um dos principais fatores que aceleram a progressão da DRC. Além disso, os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes dos inibidores da SGLT2 ajudam a preservar a estrutura e a função renal, retardando o desenvolvimento de fibrose e outras alterações patológicas que levam ao declínio da função renal (Defronzo; Reeves; Awad, 2021).

Os inibidores da SGLT2 também demonstram eficácia na redução da albuminúria, que é um marcador de lesão endotelial e está intimamente associada à progressão da DRC e ao risco cardiovascular. A redução da albuminúria observada com o uso desses inibidores sugere uma proteção sobre o tecido renal e o sistema vascular em geral, conferindo um benefício duplo na preservação da função renal e na proteção contra eventos cardiovasculares adversos (Nevola *et al.*, 2022).

SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DOS INIBIDORES DA SGLT2

A segurança e a tolerabilidade dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 são aspectos fundamentais na avaliação clínica dessa classe de medicamentos, especialmente considerando seu uso prolongado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e, frequentemente, com complicações associadas, como a DRC. Embora os inibidores da SGLT2 tenham demonstrado eficácia notável no controle glicêmico e na proteção renal e cardiovascular, é essencial compreender e gerenciar adequadamente os possíveis efeitos colaterais associados a seu uso para garantir a segurança dos pacientes a longo prazo (Zinman *et al.*, 2015).

Entre os efeitos colaterais mais comuns associados ao uso dos inibidores da SGLT2, destaca-se a ocorrência de infecções geniturinárias em homens e em mulheres. A glicosúria induzida por esses medicamentos cria um ambiente favorável ao crescimento de microrganismos no trato urinário, resultando em um aumento na incidência de

infecções como cistite e candidíase vulvovaginal. Esses efeitos adversos são mais frequentemente reportados em mulheres e podem ocorrer em homens, especialmente em idosos e pacientes com histórico prévio de infecções urinárias. Embora geralmente leves e tratáveis com antimicrobianos, essas infecções podem representar um desafio contínuo para a adesão ao tratamento, sendo necessário o monitoramento regular e, em alguns casos, a consideração de medidas preventivas, como a promoção de hábitos de higiene adequados e o manejo proativo dos sintomas iniciais de infecção (Papazafiro *et al.*, 2021).

Outro efeito colateral relevante é a depleção de volume intravascular, que pode levar à hipotensão e, em casos mais graves, à insuficiência renal aguda, especialmente em pacientes idosos ou naqueles que fazem uso concomitante de diuréticos ou medicamentos anti-hipertensivos. A diurese osmótica causada pela excreção aumentada de glicose e sódio pode resultar em perda de fluidos e eletrólitos, o que requer um monitoramento cuidadoso do estado de hidratação dos pacientes, especialmente durante períodos de calor intenso ou em situações que possam aumentar o risco de desidratação. Em pacientes com histórico de eventos hipovolêmicos, pode ser necessário ajustar a dosagem do inibidor da SGLT2 ou dos diuréticos concomitantes, além de orientar os pacientes sobre a importância da ingestão adequada de líquidos (Wanner *et al.*, 2016).

A cetoacidose diabética euglicêmica é uma complicação rara, mas grave, associada ao uso de inibidores da SGLT2. Esta condição caracteriza-se por níveis elevados de corpos cetônicos no sangue, acompanhados de acidose metabólica, mas com níveis de glicose que podem estar apenas ligeiramente elevados ou até normais. O risco de cetoacidose é maior em pacientes com diabetes tipo 1, embora também possa ocorrer em pacientes com diabetes tipo 2, especialmente em situações de estresse fisiológico, como infecções graves, cirurgias, ou redução abrupta da ingestão de carboidratos. Devido à natureza insidiosa da cetoacidose euglicêmica, é importante que os pacientes e os profissionais de saúde estejam cientes dos sintomas iniciais, como náusea, vômito, dor abdominal e respiração rápida, para que o tratamento seja instituído prontamente. O monitoramento dos níveis de cetonas em situações de risco elevado e a suspensão temporária do inibidor da SGLT2 em condições predisponentes são estratégias importantes na prevenção dessa complicação (Ebelt *et al.*, 2015).

Ainda, os inibidores da SGLT2 têm sido associados a um risco aumentado de amputações, principalmente em pacientes com histórico de doença vascular periférica ou úlceras diabéticas. Este risco foi inicialmente identificado no programa de ensaios CANVAS, que avaliou a canagliflozina. Embora a causa exata desse risco não seja completamente compreendida, é provável que a depleção de volume e os efeitos hemodinâmicos sobre a circulação periférica atuem nessa seara. Dada a gravidade das amputações, é essencial que pacientes com fatores de risco sejam cuidadosamente avaliados antes e durante o tratamento com inibidores da SGLT2. O monitoramento regular dos pés, a gestão adequada de úlceras e a manutenção de uma boa circulação periférica são medidas críticas para



mitigar esse risco (Neal *et al.*, 2017).

No que diz respeito à segurança a longo prazo dos inibidores da SGLT2 em pacientes com DRC, os dados disponíveis são encorajadores, mas requerem um monitoramento contínuo. Estudos como o CREDENCE demonstraram que os benefícios renais e cardiovasculares desses medicamentos superaram os riscos em pacientes com DRC estabelecida, incluindo aqueles com TFG_e abaixo de 60 mL/min/1,73 m². No entanto, à medida que a função renal se deteriora, é essencial ajustar a terapia para garantir a segurança e eficácia continuadas. Pacientes com DRC avançada ou em estágios finais requerem uma avaliação cuidadosa para determinar a continuidade do tratamento, uma vez que a redução na excreção renal de glicose pode limitar a eficácia dos inibidores da SGLT2, e a susceptibilidade a efeitos adversos pode aumentar (Perkins *et al.*, 2019).

Em termos de monitoramento e gestão de riscos, uma abordagem proativa é necessária, incluindo a avaliação inicial dos fatores de risco individuais, como histórico de infecções urinárias, estado de hidratação, função renal e presença de doença vascular periférica. Durante o tratamento, os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto a sinais de complicações, incluindo infecções, depleção de volume e cetoacidose, com ajustes no tratamento conforme necessário (Heerspike *et al.*, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao concluir este trabalho, evidenciou-se que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 demonstraram serem importantes no manejo do diabetes mellitus tipo 2, especialmente em pacientes com risco aumentado de complicações renais e cardiovasculares. As evidências clínicas apresentadas corroboraram a eficácia desses medicamentos na redução da glicemia, sem o risco elevado de hipoglicemia que caracteriza outras terapias antidiabéticas. Também, os inibidores da SGLT2 destacaram-se por seus benefícios adicionais na proteção renal, especialmente ao mitigar a progressão da doença renal crônica, um dos desfechos mais preocupantes em pacientes com diabetes tipo 2.

Os resultados analisados indicaram que os inibidores da SGLT2 reduziram a pressão intraglomerular, contribuindo para a preservação da função renal e mostraram-se efetivas na diminuição da albuminúria, um marcador crítico de dano glomerular. Essa dualidade de ação, controle glicêmico e proteção renal, posicionou os inibidores da SGLT2 como uma opção terapêutica superior em comparação a outras classes de medicamentos antidiabéticos, que, apesar de eficazes no controle da glicemia, não apresentaram os mesmos benefícios renais.

Ademais, o impacto positivo dos inibidores da SGLT2 na hemodinâmica renal, ao promover a natriurese e reduzir a sobrecarga de volume, foi determinante para a melhora dos desfechos clínicos observados. Esse efeito, aliado à redução da hiperfiltração glomerular, corroborou a tese de que esses medicamentos oferecem uma proteção contra a progressão das lesões renais, retardando a

deterioração da função renal e contribuindo para a melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Em relação à segurança e tolerabilidade, os inibidores da SGLT2 apresentaram um perfil de segurança robusto, com efeitos colaterais previsíveis e manejáveis, como infecções geniturinárias e depleção de volume, que, embora relevantes, não superaram os benefícios terapêuticos oferecidos. A gestão adequada desses riscos, através de monitoramento contínuo e educação dos pacientes, é importante para garantir o uso seguro dessa classe de medicamentos.

Logo, concluiu-se que os inibidores da SGLT2 representam uma abordagem terapêutica para o manejo do diabetes tipo 2, oferecendo benefícios que vão além do controle glicêmico e estendendo-se à proteção renal e cardiovascular. A continuidade da pesquisa e do monitoramento clínico será necessário para aprimorar ainda mais o entendimento sobre os efeitos a longo prazo desses medicamentos, consolidando seu papel no tratamento integrado de pacientes com diabetes tipo 2 e suas complicações associadas.

REFERÊNCIAS

DEFRONZO, Ralph A.; REEVES, W. Brian; AWAD, Alaa S. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 319-334, 2021.

EBELT, H. et al. Euglycemic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with SGLT2 inhibitors: A case series and review of the literature. **Diabetes Care**, v. 38, n. 9, p. 1687-1693, 2015.

GARCIA-ROPERO, Alvaro; BADIMON, Juan J.; SANTOS-GALLEGO, Carlos G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 14, n. 12, p. 1287-1302, 2018.

GOHDA, Tomohito; MURAKOSHI, Maki. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors—miracle drugs for the treatment of chronic kidney disease irrespective of the diabetes status: Lessons from the dedicated kidney disease-focused CREDENCE and DAPA-CKD trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 13749, 2022.

GOMEZ-PERALTA, Fernando et al. Practical approach to initiating SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. **Diabetes Therapy**, v. 8, p. 953-962, 2017.

HEERSPIKE, Erik R. et al. Pharmacologic management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. **BMJ**, v. 363, p. k4267, 2018.

INGELFINGER, Julie R.; ROSEN, Clifford J. Clinical



credence—SGLT2 inhibitors, diabetes, and chronic kidney disease. **N Engl J Med**, v. 380, n. 24, p. 2371-2373, 2019.

KATZ, Pamela M.; LEITER, Lawrence A. The role of the kidney and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 39, p. S167-S175, 2015.

KELLY, Michael S. et al. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. **Postgraduate medicine**, v. 131, n. 1, p. 31-42, 2019.

LUPSA, Beatrice C.; INZUCCHI, Silvio E. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. **Diabetologia**, v. 61, n. 10, p. 2118-2125, 2018.

MCGUIRE, Darren K. et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. **JAMA cardiology**, v. 6, n. 2, p. 148-158, 2021.

MINZE, Molly G. et al. Benefits of SGLT2 inhibitors beyond glycemic control—a focus on metabolic, cardiovascular and renal outcomes. **Current Diabetes Reviews**, v. 14, n. 6, p. 509-517, 2018.

MONICA REDDY, R. P.; INZUCCHI, Silvio E. SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. **Endocrine**, v. 53, p. 364-372, 2016.

NEAL, Bruce et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017.

NEUEN, Brendon L. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 11, p. 845-854, 2019.

NEVOLA, Riccardo et al. Cardiorenal impact of SGLT-2 inhibitors: A conceptual revolution in the management of type 2 diabetes, heart failure and chronic kidney disease. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 23, n. 3, p. 106, 2022.

PAPAZAFIROU, O. et al. Incidence of genitourinary infections in patients with type 2 diabetes receiving SGLT2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes Therapy**, v. 12, p. 2855-2866, 2021.

PERKINS, Brent A. et al. CREDENCE trial: Canagliflozin to improve renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 7, p. 1133, 2019.

PUGLIESE, Giuseppe et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on “The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function”. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 11, p. 1127-1150, 2019.

SAISHO, Yoshifumi. SGLT2 inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes?. **Diseases**, v. 8, n. 2, p. 14, 2020.

SANTOS, Denise Francisca et al. Eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 na população pediátrica com Doença Renal Crônica. **Journal of Medical and Biosciences Research**, v. 1, n. 3, p. 148-159, 2024.

SCHEEN, André J. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. **Expert opinion on drug safety**, v. 18, n. 4, p. 295-311, 2019.

SCHEEN, André J. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium–glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Drugs**, v. 75, p. 33-59, 2015.

SCHEEN, Andre J. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. **Expert opinion on drug safety**, v. 14, n. 12, p. 1879-1904, 2015.

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.

VALLON, Volker. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. **Annual review of medicine**, v. 66, n. 1, p. 255-270, 2015.

VAN BAAR, Michael JB et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. **Diabetes care**, v. 41, n. 8, p. 1543-1556, 2018.

WANNER, Christoph et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 4, p. 323-334, 2016.

WANNER, Christoph. EMPA-REG OUTCOME: the nephrologist's point of view. **The American journal of cardiology**, v. 120, n. 1, p. S59-S67, 2017.



WILDING, John et al. SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes management: key evidence and implications for clinical practice. **Diabetes Therapy**, v. 9, p. 1757-1773, 2018.

ZELNIKER, Thomas A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, v. 393, n. 10166, p. 31-39, 2019.

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.

ZOU, Cai-Yan et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 49, p. e18245, 2019.

