

EFEITOS DOS INIBIDORES DE SGLT2 NO CONTROLE GLICÊMICO E NA REDUÇÃO DE DESFECHOS CARDIOVASCULARES E RENAIOS EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

EFFECTS OF SGLT2 INHIBITORS ON GLYCEMIC CONTROL AND THE REDUCTION OF CARDIOVASCULAR AND RENAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE SGLT2 EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y EN LA REDUCCIÓN DE LOS RESULTADOS CARDIOVASCULARES Y RENALES EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2: UNA REVISIÓN BIBLIOGRAFICO

 <https://doi.org/10.56238/arev7n12-040>

Data de submissão: 03/11/2025

Data de publicação: 03/12/2025

Maria Carolina dos Santos de Figueiredo Andrade

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF)

Endereço: Franca - SP

E-mail: m.carol2000@hotmail.com

Viviane Rodrigues Esperandim

Doutorado de Biociências Aplicadas à Farmácia

Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF)

Endereço: Franca - SP

E-mail: vivianeesperandim@hotmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi reconhecer os efeitos dos inibidores do SGLT2 e sua eficácia no controle glicêmico e o impacto da medicação na prevenção de eventos cardiovasculares e na progressão da doença renal diabética. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora: “Quais são os efeitos dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico e nos desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes tipo 2?”. As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados 4 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: SGLT2 inhibitors, Diabetes Mellitus Type 2, Cardiovascular Outcomes, Renal Protection. Desse modo, observa-se que os inibidores de SGLT2 promovem glicosúria, aumenta sensibilidade à insulina, além de reduzir a rigidez arterial, melhorar a função endotelial, lentificam a taxa de declínio da TFGe de pacientes diabéticos, o que permite concluir a eficácia de seus efeitos de controle glicêmico, e redução de eventos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Inibidores de SGLT2. Diabetes Mellitus Tipo 2. Controle Glicêmico. Cardioproteção. Nefroproteção.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the real effects of SGLT2 inhibitors and their efficacy on glycemic control and the impact of medication on the prevention of cardiovascular events and progression of diabetic kidney disease. To develop this research, a guiding question was developed: “What are the effects of SGLT2 inhibitors on glycemic control and cardiovascular and renal outcomes

in patients with type 2 diabetes?”. The searches were performed in the PubMed Central (PMC) database. Four descriptors were used in combination with the Boolean term “AND”: SGLT2 inhibitors, Diabetes Mellitus Type 2, Cardiovascular Outcomes, Renal Protection. Thus, it is observed that SGLT2 inhibitors promote glycosuria, increase insulin sensitivity, in addition to reducing arterial stiffness, improving endothelial function, slowing the rate of decline in eGFR in diabetic patients, which allows us to conclude the effectiveness of their glycemic control effects, and reduction of cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: SGLT2 Inhibitors. Type 2 Diabetes Mellitus. Glycemic Control. Cardioprotection. Nephroprotection.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue reconocer los efectos reales de los inhibidores de SGLT2 y su eficacia en el control glucémico, así como el impacto del medicamento en la prevención de eventos cardiovasculares y en la progresión de la enfermedad renal diabética. Para el desarrollo de esta investigación se elaboró una pregunta orientadora: “¿Cuáles son los efectos de los inhibidores de SGLT2 en el control glucémico y en los desenlaces cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes tipo 2?”. Las búsquedas se realizaron en la base de datos PubMed Central (PMC). Se utilizaron cuatro descriptores en combinación con el término booleano “AND”: **SGLT2 inhibitors, Diabetes Mellitus Type 2, Cardiovascular Outcomes, Renal Protection.** De este modo, se observa que los inhibidores de SGLT2 promueven glucosuria, aumentan la sensibilidad a la insulina, además de reducir la rigidez arterial, mejorar la función endotelial y ralentizar la tasa de disminución del FG estimado (TFGe) en pacientes diabéticos, lo que permite concluir la eficacia de sus efectos en el control glucémico y en la reducción de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Inhibidores de SGLT2. Diabetes Mellitus Tipo 2. Control Glucémico. Cardioprotección. Nefroprotección.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica caracterizada por uma resistência à insulina e na falência das células beta pancreáticas, que ocasionam a uma hiperglicemia crônica. Essa condição, quando não manejada corretamente, está associada a complicações cardiovasculares e renais.

A hiperglicemia crônica resulta em danos à vasculatura, levando a doenças microvasculares e macrovasculares. As complicações microvasculares são principalmente a retinopatia diabética e a nefropatia, já as complicações macrovasculares estão relacionadas à atherosclerose acelerada em diferentes áreas, como a doença aterosclerótica cerebrovascular que se manifesta como acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial coronária (DAC) e doença arterial periférica (DAP). Outras complicações macrovasculares são as disfunções cardíacas, incluindo a miocardiopatia e a insuficiência cardíaca (SPINETTI et al., 2023).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2), são antidiabéticos orais, e foram usados inicialmente para auxiliar no controle glicêmico em pacientes diabéticos, a fim de evitar as complicações. Esse efeito é devido a glicosúria, a partir da inibição do SGLT2, diminuindo a reabsorção renal da glicose. Contudo, atualmente, essa classe de antidiabéticos passou a ser considerada como medicamentos pleotrópicos, devido aos seus resultados benéficos em doenças cardiovasculares e doença renal crônica (DRC). (SANTULLI et al., 2023) Evidências sugerem que há uma melhora dos resultados renais e cardiovasculares em pacientes com DM2, principalmente aqueles com eventos cardiovasculares anteriores, doença renal crônica (DRC) ou IC (XU et al., 2022).

Foram aprovados quatro inibidores de SGLT2 pela FDA (Food and Drug Administration), o primeiro foi a Canagliflozina em 2013, seguida pela Empagliflozina e Dapagliflozina em 2014 e Ertugliflozina em 2017 todos apresentam um efeito de controle da hiperglicemia e também melhora dos desfechos cardiovasculares e renais. Em ensaios clínicos envolvendo o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes diabéticos foi mostrada reações adversas, como infecções genitais, cetoacidose diabética, fraturas e amputações, em relação ao placebo. (XU et al., 2022). No entanto, os resultados dos vários ensaios de desfechos cardiovasculares com esses medicamentos mostraram os benefícios na redução de eventos cardiovasculares adversos em 11%, reduzindo o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 23% e reduziu a progressão da doença renal em 45%. (ROWN et al., 2021).

O objetivo desta revisão bibliográfica foi avaliar as descobertas mais recentes sobre os efeitos dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico, além de detalhar o seu mecanismo de ação e a sua eficácia comprovada na prevenção de desfechos cardiovasculares e renais. Ao consolidar esses

achados, busca-se fornecer uma visão abrangente e atualizada que contribua para a otimização do controle da doença e também reduzir as complicações associadas, melhorando, assim, a qualidade de vida e os desfechos clínicos desse paciente.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica que busca compreender os efeitos dos inibidores do cotransportador de glicose-sódio-2, e suas ações na redução da hiperglicemia e na redução das complicações decorrentes da hiperglicemia crônica. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi desenvolvida uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os efeitos dos inibidores de SGLT2 no controle glicêmico e nos desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes tipo 2?”.

As buscas foram realizadas a partir de pesquisas na base de dados PubMedCentral (PMC). Foram utilizados 4 descritores em combinação com o termo booleano “AND”: SGLT2 inhibitors, Diabetes Mellitus Type 2, Cardiovascular Outcomes, Renal Protection. A estratégia da busca usada na base de dados PMC foi: SGLT2 inhibitors AND Diabetes Mellitus Type 2, SGLT2 inhibitors AND Cardiovascular Outcomes, SGLT2 inhibitors AND Renal protection. Dessa combinação foram encontrados artigos que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: estudos clínicos randomizados, meta-analises que examinem inibidores de SGLT2 e em pacientes com diabetes tipo 2; artigos em inglês, português publicados nos últimos 10 anos que abordem a temática proposta por essa pesquisa. Os critérios de exclusão foram: estudos que envolvem exclusivamente pacientes sem diabetes; revisões narrativas, estudos de caso; e estudos sem desfechos clínicos relevantes ou com amostras muito pequenas.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão listados acima foram selecionados 10 artigos para compor a coletânea.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os rins contribuem para a homeostase da glicose a partir da sua filtração e reabsorção. Com a filtração glomerular o rim filtra cerca de 162g de glicose diariamente, a quantidade de glicose filtrada aumenta linearmente com o aumento de sua concentração plasmática. A glicose é absorvida nos túbulos renais proximais. O limiar para a reabsorção é a concentração plasmática da glicose =8,3 mmol/L, acima desse valor, há uma glicosúria. Quando a concentração plasmática de glicose for > 13,3 mmol/L, a capacidade máxima de reabsorção de glicose é excedida, e, portanto, o grau de glicosúria aumentar linearmente com o aumento das concentrações plasmáticas (BROWN et al., 2021).

O transporte de glicose através das membranas celulares no rim depende de duas famílias de transportadores: os transportadores de glicose facilitado (GLUTs) e os cotransportadores de sódio-glicose (SGLTs). Os GLUTs são responsáveis pelo transporte passivo, enquanto os SGLTs fazem um transporte ativo através de um gradiente de concentração. Existem duas formas dos cotransportadores de sódio-glicose: SGLT1 e SGLT2. O SGLT1 é encontrado no intestino delgado e no segmento 3 do túbulo proximal. O SGLT2 é encontrado nas membranas luminais das células epiteliais do segmento 1 e 2 dos túbulos proximais renais (BROWN et al., 2021).

Em indivíduos com DM2, a fim de se evitar a glicosúria, há uma regulação positiva compensatória da expressão de SGLT2, o que leva ao aumento da reabsorção de glicose (SANTULLI et al., 2023).

Assim, a partir do conhecimento do papel do rim na homeostase da glicose, foi desenvolvido os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, que são inibidores diretos da proteína SGLT2, o que impede que a glicose se ligue aos cotransportadores, levando a redução da reabsorção pelos túbulos proximais, e resulta no aumento da excreção de sódio, glicose e água na urina. O mecanismo de ação desses hipoglicemiantes orais é independente da secreção de insulina pelas células β pancreática, com isso há uma baixa incidência de hipoglicemia nos pacientes, que tem uma maior ocorrência quando associada ao uso de sulfonilureia ou terapia com insulina (DAI et al., 2023).

4 CONTROLE GLICÊMICO

O controle glicêmico pelos inibidores de SGLT2 ocorre dois mecanismos. O primeiro, é devido aos seus efeitos na modulação da excreção renal da glicose, reduzindo a capacidade de reabsorção de glicose e o limiar para glicosúria, promovendo uma glicosúria de 60-80g/dia. O segundo, ocorre pela melhora da glicotoxicidade, devido a redução da concentração de glicose secundária à glicosúria, levando a uma maior sensibilidade à insulina em tecidos periféricos (tecido adiposo e músculo esquelético) e melhora na função das células β , com uma melhora na secreção da insulina. (BROWN et al., 2021) Meta-analises da redução de HbA1c com inibidores de SGLT2 no diabetes tipo 2 têm observado reduções de 0,5-1% do valor (BAILEY; DAY; BELLARY, 2022).

Outro fator benéfico em relação ao uso de SGLT2 é a redução de peso dos pacientes, em várias metá-analises tem notado uma redução de 2-3kg do peso após 6 meses de tratamento. O mecanismo de perda de peso está associado a glicosúria, natriurese e aquaresse, além disso, há alterações na utilização dos substratos de modo que há mudança da oxidação de glicose para aumento da lipólise, oxidação de gordura e formação de corpos cetônicos. A perda de peso com a terapia de inibidores de

SGLT2 foi calculada com base na excreção urinária de glicose de 60-80g/dia, o que equivale a uma perda calórica de 240-320 calorias/dia (BROWN et al., 2021).

5 CARDIOPROTEÇÃO

Pacientes com diabetes do tipo 2, tem um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, conferindo um risco de duas a três vezes maior de doença arterial coronária, incluindo angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (IC) (BROWN et al., 2021). Assim, os efeitos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2 podem ser atribuídos a: controle da pressão arterial, aumento dos níveis de eritrócitos plasmáticos, diminuição da inflamação e do estresse oxidativo, diminuição do ácido úrico, prevenção da lesão por isquemia e melhora da função cardíaca e vascular (XU et al., 2022).

Estudos indicam que a redução da pressão arterial pelos SGLT2, é devido ao mecanismo de redução de volume secundária à diurese e natriurese, além disso, outros efeitos, como perda de calorias e diminuição da massa gorda, resultantes do aumento da diurese e glicosuria, também contribuem para a redução da pressão arterial. A redução da pressão arterial, não acompanha o aumento da frequência cardíaca, o que indica que não há ativação do sistema nervoso simpático, demonstrando que essa classe de antidiabéticos, tem um efeito benéfico em pacientes com IC (ZENG et al., 2021).

Outros fatores que determinam a cardioproteção dos SGLT2 é eficiência de reduzir a rigidez arterial, foi demonstrado em um estudo observacional a capacidade dos inibidores de SGLT2, principalmente a dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina, em reduzir a VOP (velocidade de onda de pulso), que é o principal parâmetro da rigidez arterial. Além disso em outros estudos, foi observado a melhora da função endotelial, que pode ser mediado pelo aumento do óxido nítrico, redução do estresse oxidativo ou ativação dos canais de potássio dependentes de voltagem e proteína quinase G (ZENG et al., 2021).

Outrossim, há uma inibição de NHE1 e NHE3 que são trocadores de sódio- hidrogênio, e transferem sódio (Na^+) para a célula em troca da exportação de prótons. O NHE1 está presente nos cardiomiositos e sua ativação pode levar ao aumento de ions Na^+ e cálcio (Ca^{2+}) intracelulares, e esse efeito está envolvido na hipertrofia miocárdica anormal e na lesão isquemia-perfusão. O NHE3 está expresso no túbulo proximal e contribui para a receptação tubular de Na^+ . Em corações insuficientes, há uma expressão positivamente regulada desses receptores. Assim, apesar de não haver expressão de SGLT2 no coração, os inibidores de SGLT2 a partir do bloqueio do NHE1 pode reduzir as concentrações intracelulares de Na^+ e Ca^{2+} e proteger o coração da sobrecarga de Ca^{2+} intracelular.

Da mesma forma, podem inibir o NHE3 que melhora a natriurese, restaura a homeostase do sódio em todo o corpo e melhora a função cardíaca (ZENG et al., 2021).

Em alguns estudos, foi demonstrando um aumento no hematócrito após o tratamento com SGLT2, e foi associada ao aumento do volume plasmático e ao aumento da produção de eritropoietina (ZENG et al., 2021), que aumenta o fornecimento de oxigênio nos tecidos, principalmente no rim, reduzindo a hipóxia renal (GIORGINO et al., 2020).

Três grandes ensaios clínicos foram realizados para avaliar os efeitos dos inibidores do SGLT2 nos desfechos cardiovasculares, o EMPA-REG, CANVAS e DECLARE-TIMI, que avaliaram respectivamente a Empagliflozina, Canagliflozina e Dapagliflozina, e mostrou-se que há uma redução significativa de eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares ateroscleróticas estabelecidas. Não mostrando tanto benefício em pacientes que apresentavam múltiplos fatores de risco, mas sem doença cardiovascular estabelecida. Além disso, foi visto nesses estudos, benefício na redução da hospitalização na insuficiência cardíaca, em pacientes com e sem diabetes mellitus tipo 2 e tanto na ICFer e ICFEp (BROWN et al., 2021).

A patogênese da IC envolve a ativação do sistema imunológico, com o receptor Toll-Like (TLR) expresso predominantemente no coração, o TLR 4, está intimamente associado à inflamação miocárdica. Desse modo, com a sua ativação há a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 TNF- α , que a longo prazo leva ao remodelamento cardíaco e à deterioração da função. Assim, alguns estudos mostraram que os inibidores de SGLT2, tem um efeito anti-inflamatório, reduzindo a formação das citocinas pró-inflamatórias. Isso pode ser explicado por diferentes vias de sinalização, como a via de sinalização do fator kappa B (NF- κ B), a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e a via TLR4 (ZENG et al., 2021).

Com base nessas descobertas, os SGLT2 estão sendo introduzidos como terapia padrão para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer), está indicada como terapia complementar aos inibidores de SRAA e betabloqueadores em pacientes com graus YHA II-IV da New York Heart Association (NYHA) na atualização atual do consenso do Conselho Americano de Cardiologia (ACC). Meta-analises descreveram uma redução na mortalidade e uma redução ainda maior da hospitalização por IC (KOLESNIK et al., 2022).

No entanto, na IC aguda limitações nos estudos como tamanho da amostra e método de estudo, não conseguiram determinar se os inibidores de SGLT2 podem ser aplicados com segurança nesses pacientes (ZENG et al., 2021).

Atualmente, uma série de estudos tem pesquisado sobre as propriedades antiarrítmicas dos inibidores de SGLT2. Sua eficácia na redução da hospitalização em casos de insuficiência cardíaca,

devido a melhora da função cardíaca está levando a redução do número de arritmias ventriculares. Além disso, a partir de evidências em ensaios clínicos, foi revelado uma menor incidência de fibrilação atrial e outras arritmias atriais em pacientes diabéticos tratados com inibidores de SGLT2, quando comparado a outros medicamentos redutores de glicose. Apesar desses resultados, nenhuma via ou mecanismos moleculares foram identificados para essas propriedades antiarrítmicas (KOLESNIK et al., 2022).

Foi lançado um estudo clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, o EMPA-ICD, que visava demonstrar os efeitos antiarrítmicos da empaglifozina, em pacientes com diabetes tipo 2 e em uso de cardioversor desfibrilador implantável (CDI) ou desfibrilador com resincronizador (CRT-D), o grupo que recebeu o inibidor de SGLT2 teve uma redução significativa do número de arritmias ventriculares em comparação ao grupo placebo. Esses efeitos foram associados ao aumento dos níveis de cetona no sangue, melhorando o metabolismo energético do miocárdio, aumento do hematócrito, diminuição do peptídeo natriurético tipo B além da redução do peso corporal.

6 NEFROPROTEÇÃO

Os distúrbios renais são complicações comuns na DM2. Muitas pessoas com a doença já apresentam algum grau de disfunção renal no momento do diagnóstico, e pode evoluir ao longo do tempo, levando ao desenvolvimento de doença renal crônica e doença renal em estágio terminal (DRT). Alguns estudos observacionais identificaram a duração do diabetes como fator de risco independente para a progressão da insuficiência renal (GIORGINO et al., 2020).

A doença renal diabética é reconhecida por ser uma doença renal crônica progressiva (DRC) com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $< 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$, pode ser acompanhada por micro ou macroalbuminúria, com uma glomerulopatia subjacente de membranas basais capilares espessadas, esclerose mesangial difusa e esclerose nodular. A taxa normal de declínio relacionada à idade na TFGe ($\sim 1\text{ml/min}/1,73\text{m}^2 \text{ por ano}$ quando a TFGe é $> 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$) é duplicada no DM 2 com DRC (BAILEY; DAY; BELLARY, 2022).

A ação dos SGLT2 na nefroproteção ocorre por inúmeros fatores, um deles é a uma redução na hiperfiltração glomerular, isso ocorre, devido ao aumento do Na^+ na mácula densa, por meio do feedcaback tubuloglomerular que estimula o relaxamento das arteríolas eferentes e a constrição das arteríolas aferentes. Isso reduz a pressão intraglomerular e reduz a hiperfiltração glomerular, que são fundamentais para preservar a função renal. Assim, há uma redução aguda na taxa de filtração glomerular (TFG), porém é um efeito reversível (SANTULLI et al., 2023). Essa queda na TFG é inicialmente de cerca de cerca de $5\text{ml/ min}/1,73 \text{ m}^2$, alcança seu ponto mais baixo em 1-2 semanas e volta aos

valores pré-tratamento ao longo dos próximos 3-9 meses. Evidências de ensaios a longo prazo, indicaram que a TFGe declinou em uma taxa mais lenta com o uso de inibidores de SGLT2 do que em pacientes tratados com placebo e que a albuminúria foi menor (BAILEY; DAY; BELLARY, 2022).

Ademais, a classe de antidiabéticos reduzem o consumo de oxigênio renal, ao inibir a reabsorção de Na^+ , diminui a quantidade de sódio que entra nas células e portanto, diminui o gasto de ATP, pela Na^+/K^+ ATPase, responsável por bombear o Na^+ para fora das células. Esse efeito se torna mais significativo no diabetes, quando a hiperperfusão aumenta a quantidade de Na^+ no ultrafiltrado (SANTULLI et al., 2023).

Além disso, outros fatores desses antidiabéticos que corroboram para a nefroproteção são: os efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidativos e antifibróticos. Foi-se observado em um estudo em ratos diabéticos de Ojima et al., o efeito da empaglifozina na redução na expressão de produtos da glicosilação avançadas (AGEs), receptores dos produtos da glicosilação avançadas (RAGE), o que resulta na inibição do estresse oxidativo secundário a hiperglicemia (DAI et al., 2023).

Outro fator importante dos SGLT2 é a capacidade de reduzir a progressão da doença renal crônica em pacientes diabéticos, que ocorre por meio da redução da hiperurecemia crônica. Eles agem, a partir da eliminação da glicose, que compete com a proteína transportadora de glicose 9 (GLUT9) presentes nos túbulos renais e que são responsáveis pela reabsorção e excreção do urato. Desse modo, tem a redução na reabsorção do urato e aumento na excreção de ácido úrico (DAI et al., 2023).

O aumento da glicosúria secundários aos efeitos dos inibidores de SGLT2 leva a um estado de deficiência relativa de glicose, desencadeando lipólise no tecido adiposo, oxidação de ácidos graxos e formações de corpos cetônicos. Os corpos cetônicos são mais eficientes para produção de energia nas células tubulares renais do que a glicose, desse modo, o consumo de oxigênio é reduzido na presença de cetose leve. Assim, estudos sugerem o uso de corpos cetônicos como substrato energético uma forma de renoproteção (GIORGINO et al., 2020).

Os efeitos nefroprotetores dos inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes melitus tipo 2 foram avaliados em cinco grandes ensaios de desfechos cardiovascular: EMPA-REG OUTCOME (empaglifozina), CANVAS e CANVAS- R (canaglifozina), DECLARE-TIMI 58 (dapaglifozina) e VERTIS CV (ertuglifozina).

No estudo EMPA-REG OUTCOME, os efeitos do tratamento com empaglifozina nas taxas de insuficiência renal aguda e IRA foi maior em pacientes com TFG basal < 60 ml/min/1,73m². No programa CANVAS, a canaglifozina mostrou a capacidade de reduzir os resultados renais constantemente em diferentes níveis de albuminúria basal, mas com benefícios absolutos naqueles com macroalbuminúria. O DECLARE-TIMI 58 demonstrou que a dapaglifozina reduziu o aumento da

relação albumina-creatinina urinária (UACR), que é um importante indicador da progressão da doença renal, especialmente em pacientes com DM2 (GIORGINO et al., 2020).

Esses estudos comprovaram a eficácia dos inibidores dos SGLT2 no tratamento de pacientes com DM tipo 2 e insuficiência renal leve a moderada ($\text{TFGe} > 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$). No entanto, a eficácia e segurança em pacientes com doença renal diabética em estágio G4 e G5 permaneciam incertas, até a divulgação do resultado dos estudos DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY.

No estudo DAPA-CKD, foi evidenciado que o uso da dapagliflozina é eficaz na redução do risco de apresentar declínio sustentado na $\text{TGFe} > 50\%$, DRC e morte por doença renal, houve também uma redução significativa da proteinúria. No EMPA-KIDNEY mostrou que grupos que foram tratados com empagliflozina reduziu riscos de eventos cardiovasculares e renais, hospitalização e progressão da doença renal em pacientes com doença crônica diabética e DRC estágio 4 (DAI et al., 2023).

Outrassim, o estudo CREDENCE que se limitou a pacientes com doença renal diabética (DRD), destacou que a canagliflozina foi eficaz na redução de eventos cardiovascular e renais, como também, mostrou resultado no retardar da progressão da doença renal em pacientes com DRD, incluindo no estágio 4 (DAI et al., 2023).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes melitus tipo 2, além de seus efeitos hipoglicemiantes, apresenta benefícios na redução do risco de complicações cardiovasculares e renais. Os SGLT2 apresentam eficácia na redução da reabsorção renal da glicose, levando à glicosúria e, consequentemente, melhoria da sensibilidade à insulina e controle glicêmico. Além disso, a sua capacidade de reduzir a pressão arterial e a perda de peso secundária a glicosúria, promovem uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

A cardioproteção se relaciona a mecanismos multifatoriais, decorrendo dos efeitos dos SGLT2, como a redução da rigidez arterial e a melhoria da função endotelial, que reduzem o risco de morte cardiovascular, eventos ateroscleróticos, de hospitalização por insuficiência cardíaca, e propriedades antiarrítmicas. Em relação a função renal, os antidiabéticos demonstraram um impacto favorável na progressão da doença renal crônica, com evidência de um declínio mais lento da taxa da TFGe de pacientes diabéticos e também na redução da albuminúria, sendo considerada uma ótima opção terapêutica em pacientes com insuficiência renal leve a moderada, retardando a necessidade de terapia renal substitutiva.

Além disso, estudos recentes mostraram que medicamentos como a empaglifozina, dapaglifozina e canaglifozina foram consideradas opções eficazes para pacientes com doença renal crônica em estágio avançada (estágios 4 e 5).

Dessa forma, os inibidores de SGLT2 são fundamentais na abordagem do paciente com diabetes tipo 2, com risco aumentado para eventos cardiovasculares e doença renal crônica. Os resultados dos estudos reforçam a necessidade de incorporar esses fármacos na terapêutica desses pacientes, para uma melhor sobrevida e redução do risco de complicações.

REFERÊNCIAS

- BROWN, E. et al. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. **Annals of medicine**, v. 53, n. 1, p. 2072–2089, 2021.
- XU, B. et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. **Cardiovascular diabetology**, v. 21, n. 1, p. 83, 2022.
- SPINETTI, G. et al. Cardiovascular complications of diabetes: role of non-coding RNAs in the crosstalk between immune and cardiovascular systems. **Cardiovascular diabetology**, v. 22, n. 1, p. 122, 2023.
- ZENG, Q. et al. Mechanisms and perspectives of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 8, p. 636152, 2021.
- SANTULLI, G. et al. Functional and clinical importance of SGLT2-inhibitors in frailty: From the kidney to the heart. **Hypertension**, v. 80, n. 9, p. 1800–1809, 2023.
- KOLESNIK, E. et al. SGLT2 inhibitors and their antiarrhythmic properties. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1678, 2022.
- DAI, Z.-C. et al. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1213473, 2023.
- BAILEY, C. J.; DAY, C.; BELLARY, S. Renal protection with SGLT2 inhibitors: Effects in acute and chronic kidney disease. **Current diabetes reports**, v. 22, n. 1, p. 39–52, 2022.
- GIORGINO, F. et al. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk. **Cardiovascular diabetology**, v. 19, n. 1, p. 196, 2020.
- FUJIKI, Shinya *et al.* Effect of empagliflozin on ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes treated with an implantable cardioverter-defibrillator: the EMPA-ICD trial. **Cardiovascular diabetology**, v. 23, n. 1, p. 224, 2024.