INIBIDORES DE SGLT2 NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: AVANÇOS NA NEFROPROTEÇÃO E EVIDÊNCIAS ATUAIS

SGLT2 INHIBITORS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: ADVANCES IN NEPHROPROTECTION AND CURRENT EVIDENCE

INHIBIDORES DE SGLT2 EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: AVANCES EN LA NEFROPROTECCIÓN Y DATOS ACTUALES

10.56238/IIMedCientifica-044

Sonia Lorena Yujra Quelali
Medicina
Instituição: Universidad Mayor de San Andrés - revalidada pela Universidade de Brasília
E-mail: sonialorenayujraquelali@gmail.com

Gustavo Salvadego Moia
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)
E-mail: gustavosalvadegomoia@gmail.com

Lucas Noberto Pereira da Silva
Médico
Instituição: Universidade Anhembi Morumbi
E-mail: lucas.npst@gmail.com

Gabriella Rosana Brusamarello
Médica
Instituição: UNIDEP – Pato Branco

Giulia Parreira Durão
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Estácio de Sá (UNESA) – Rio de Janeiro
E-mail: giuliaparreira0@gmail.com

Angelina Arroyos Angelici
Médica
Instituição: PUC-Campinas
E-mail: angelina.aangelici@gmail.com

Iza Pereira Bezerra
Especialista em Medicina de Família e Comunidade (AMB)
Instituição: Universidade Maria Auxiliadora (UMAX)
E-mail: dra.izapereirabezerra@hotmail.com

Sávio Gaspar Oliveira
Graduando em Medicina
Instituição: UESB – Vitória da Conquista
E-mail: saviogaspar99@gmail.com

Paulo Tiago Moura Bezerra
Médico Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Universidade Maria Auxiliadora
E-mail: tiagouramesh@hotmail.com

Maria Vodopivic Jurdi
Médica
Instituição: Universidade Santo Amaro
E-mail: mariavjurdi@hotmail.com

Hélio Bordoli Amestoy
Médico
Instituição: Universidade Federal de Santa Maria
E-mail: heliob.amestoy@gmail.com

Lucas Kerber Correa Gayer
Medicina
Instituição: UNISUL – Tubarão
E-mail: lucasgayer53@gmail.com

Fagner de Camargo Gonçalves
Graduando em Enfermagem
Instituição: Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná (UNICENTRO)
E-mail: fagner.enf.unicentro@gmail.com

Fernanda Joyce Rodrigues Noleto Veloso
Pós-graduação
Instituição: Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC) – Porto Nacional
E-mail: nandanoleto87@icloud.com

Laura Maciel Alves de Lima
Médica
Instituição: UNAERP
E-mail: lauramaciel.alves.lima@gmail.com

Henos Pereira dos Santos
Medicina
Instituição: UNIFRANZ
E-mail: drhenosferreira@hotmail.com

Hilton Carlos Ribeiro
Médico
Instituição: Unigranrio Afya
E-mail: hilton.ribeiro@uol.com.br

Pedro Henrique de Souza
Médico
Instituição: Universidade Federal de Lavras
E-mail: contato@phorde.com.br

Giovanna Sarturi
Médica
Instituição: ULBRA-RS
E-mail: gisarturi@hotmail.com.br

Aguida Marques Pereira dos Santos
Médica pela UPE-PY, revalidada pela UFG
Instituição: UPE-PY (revalidada pela UFG)
E-mail: aguidamarques_med2016@outlook.com

Maria Eduarda Paludo Kafer
Medicina
Instituição: UNINGÁ
E-mail: dudapaludo5@gmail.com

Vitória Canto Duarte
Médica
Instituição: Universidade Nilton Lins
E-mail: vitoria.canto@hotmail.com

Amanda Lobo de Siqueira
Médica
Instituição: UNOESTE
E-mail: amanda.lobo.siqueira@gmail.com

Emerson Zonel Inácio da Silva
Médico
Instituição: Unicesumar
E-mail: emersonzonel@gmail.com

Aline Slonikarz Ferreira
Medicina
Instituição: Centro Universitário de Pato Branco
E-mail: alineslonikarz@gmail.com

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) representa um importante problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, progressão contínua e associação com aumento da morbimortalidade cardiovascular. Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) passaram a ocupar posição de destaque no tratamento da DRC, em virtude de evidências que demonstram benefícios renais e cardiovasculares que extrapolam o controle glicêmico. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas relacionadas ao uso dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica, com ênfase nos mecanismos de nefroproteção, nos desfechos renais e cardiovasculares, na segurança terapêutica e nas implicações para a prática clínica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect e Cochrane Library, utilizando descritores em português e inglês combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídas publicações preferencialmente dos últimos dez anos, além de estudos clássicos considerados relevantes para a fundamentação do tema. As evidências analisadas demonstram que os inibidores de SGLT2 promovem redução da albuminúria, desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular, diminuição da progressão para doença renal terminal e redução de desfechos cardiorrenais relevantes, tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto em indivíduos sem diabetes adequadamente selecionados. Esses benefícios estão relacionados, principalmente, à restauração do feedback tubuloglomerular, à redução da hiperfiltração glomerular e à modulação de mecanismos inflamatórios e fibróticos envolvidos na progressão da doença renal. Embora apresentem perfil de segurança favorável, sua utilização deve ser individualizada, considerando características clínicas, função renal, comorbidades e potenciais eventos adversos. Conclui-se que os inibidores de SGLT2 constituem um componente fundamental das estratégias contemporâneas de nefroproteção, contribuindo para melhores desfechos renais e cardiovasculares quando empregados de forma criteriosa e fundamentada nas evidências científicas disponíveis.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Inibidores de SGLT2. Nefroproteção. Desfechos Cardiorrenais. Medicina Baseada em Evidências.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major global public health problem due to its high prevalence, progressive decline in kidney function, and strong association with increased cardiovascular morbidity and mortality. Over the past decades, CKD management has focused primarily on controlling blood pressure, blood glucose, albuminuria, and cardiovascular risk factors through pharmacological strategies aimed at slowing disease progression. Nevertheless, many patients continue to progress to advanced stages of kidney disease, highlighting the need for more effective therapeutic approaches. In this context, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have emerged as a major therapeutic innovation, demonstrating renal and cardiovascular benefits that extend beyond glycemic control. This study aimed to analyze the current scientific evidence regarding the use of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease, with emphasis on nephroprotective mechanisms, renal and cardiovascular outcomes, therapeutic safety, and implications for clinical practice. This integrative literature review adopted a qualitative and descriptive approach and was conducted through searches in the PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect, and Cochrane Library databases using Portuguese and English descriptors combined with the Boolean operators AND and OR. The evidence analyzed indicates that SGLT2 inhibitors reduce albuminuria, slow the decline in estimated glomerular filtration rate, decrease the risk of progression to end-stage kidney disease, and reduce major cardiorenal outcomes in eligible patients

with and without type 2 diabetes mellitus. It is concluded that this pharmacological class represents a fundamental component of contemporary nephroprotective strategies, and its use should be individualized, supported by the best available scientific evidence, and integrated into continuous clinical follow-up to optimize renal and cardiovascular outcomes and improve the quality of care for patients with chronic kidney disease.

Keywords: Chronic Kidney Disease. SGLT2 Inhibitors. Nephroprotection. Cardiorenal Outcomes. Evidence-Based Medicine.

RESUMEN

A doença renal crônica (DRC) representa um importante problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência, progressão contínua e associação com aumento da morbimortalidade cardiovascular. Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) passaram a ocupar posição de destaque no tratamento da DRC, em virtude de evidências que demonstram benefícios renais e cardiovasculares que extrapolam o controle glicêmico. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências científicas relacionadas ao uso dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica, com ênfase nos mecanismos de nefroproteção, nos desfechos renais e cardiovasculares, na segurança terapêutica e nas implicações para a prática clínica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, realizada por meio de busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect e Cochrane Library, utilizando descritores em português e inglês combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídas publicações preferencialmente dos últimos dez anos, além de estudos clássicos considerados relevantes para a fundamentação do tema. As evidências analisadas demonstram que os inibidores de SGLT2 promovem redução da albuminúria, desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular, diminuição da progressão para doença renal terminal e redução de desfechos cardiorrenais relevantes, tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto em indivíduos sem diabetes adequadamente selecionados. Esses benefícios estão relacionados, principalmente, à restauração do feedback tubuloglomerular, à redução da hiperfiltração glomerular e à modulação de mecanismos inflamatórios e fibróticos envolvidos na progressão da doença renal. Embora apresentem perfil de segurança favorável, sua utilização deve ser individualizada, considerando características clínicas, função renal, comorbidades e potenciais eventos adversos. Conclui-se que os inibidores de SGLT2 constituem um componente fundamental das estratégias contemporâneas de nefroproteção, contribuindo para melhores desfechos renais e cardiovasculares quando empregados de forma criteriosa e fundamentada nas evidências científicas disponíveis.

Palabras clave: Doença Renal Crônica. Inibidores de SGLT2. Nefroproteção. Desfechos Cardiorrenais. Medicina Baseada em Evidências.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) constitui um importante problema de saúde pública em âmbito mundial, caracterizando-se pela redução progressiva da função renal e pelo aumento expressivo do risco de complicações cardiovasculares, hospitalizações e mortalidade. Estima-se que cerca de 10% da população adulta mundial apresente algum grau de doença renal crônica, condição associada a importante impacto na qualidade de vida dos indivíduos e a elevados custos para os sistemas de saúde. Além da evolução para doença renal terminal, a DRC está relacionada a alterações metabólicas, inflamatórias e hemodinâmicas que aceleram a perda da função renal e favorecem a ocorrência de eventos cardiovasculares, tornando imprescindível a adoção de estratégias terapêuticas capazes de retardar sua progressão (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; DE BOER *et al.*, 2022).

Durante muitos anos, o tratamento da DRC concentrou-se no controle da pressão arterial, da glicemia, da proteinúria e dos fatores de risco cardiovasculares, tendo como principal abordagem farmacológica o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Embora essas estratégias permaneçam fundamentais, uma parcela significativa dos pacientes continua apresentando declínio progressivo da taxa de filtração glomerular, aumento da albuminúria e evolução para insuficiência renal avançada. Nesse contexto, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma importante inovação terapêutica ao demonstrarem benefícios renais que ultrapassam o controle glicêmico inicialmente atribuído a essa classe farmacológica (PERKOVIC *et al.*, 2019; HEERSPINK *et al.*, 2020).

As evidências acumuladas na última década modificaram substancialmente o paradigma do tratamento da DRC. Ensaios clínicos randomizados de grande porte, como CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY, demonstraram que os inibidores de SGLT2 reduzem a progressão da doença renal, diminuem a albuminúria, retardam o declínio da taxa de filtração glomerular e reduzem o risco de desfechos renais e cardiovasculares maiores, tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto em indivíduos sem diabetes. Esses efeitos têm sido atribuídos, principalmente, à modulação do feedback tubuloglomerular, à redução da hiperfiltração glomerular, à melhora da hemodinâmica intrarrenal e à atenuação de mecanismos inflamatórios e fibróticos envolvidos na progressão da doença renal (HEERSPINK *et al.*, 2021; EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023; LIN *et al.*, 2024).

Na prática clínica, a incorporação dos inibidores de SGLT2 às diretrizes internacionais representa um dos avanços mais relevantes da nefrologia contemporânea. Atualmente, recomenda-se

sua utilização em grupos específicos de pacientes com doença renal crônica**,** conforme critérios relacionados à taxa de filtração glomerular, albuminúria, presença de diabetes, insuficiência cardíaca e condições clínicas individuais. Entretanto, apesar da robustez das evidências disponíveis, permanecem aspectos que demandam análise crítica, incluindo diferenças entre os estudos, critérios de elegibilidade, segurança em populações específicas, eventos adversos, limitações metodológicas e aplicabilidade dos resultados na prática clínica cotidiana (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; DE BOER *et al.*, 2022; MAVRAKANAS *et al.*, 2023).

Nesse cenário, torna-se necessária a integração crítica das evidências disponíveis acerca dos efeitos nefroprotetores dos inibidores de SGLT2, considerando seus mecanismos de ação, benefícios clínicos, limitações e recomendações atuais. Embora ensaios clínicos e metanálises tenham consolidado o papel dessa classe terapêutica na redução da progressão da doença renal crônica, a rápida expansão do conhecimento científico exige revisões que sintetizem os principais achados e favoreçam sua aplicação baseada em evidências**.** Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências relacionadas ao uso dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica, com ênfase nos mecanismos de nefroproteção, nos desfechos renais e cardiovasculares, na segurança terapêutica e nas implicações para a prática clínica.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma **revisão integrativa da literatura**, com abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o propósito de analisar criticamente as evidências científicas relacionadas ao uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) na doença renal crônica (DRC). A investigação concentrou-se nos mecanismos de nefroproteção, nos efeitos sobre a progressão da doença renal, nos desfechos cardiovasculares, na segurança terapêutica e nas implicações clínicas decorrentes da incorporação dessa classe farmacológica **às estratégias contemporâneas de manejo da DRC**.

A escolha pela revisão integrativa fundamenta-se na possibilidade de reunir, sintetizar e interpretar criticamente resultados provenientes de diferentes delineamentos metodológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises, estudos observacionais, análises pré-especificadas de grandes estudos multicêntricos e diretrizes clínicas internacionais. Esse método permite integrar evidências relevantes sobre eficácia, segurança e aplicabilidade clínica dos inibidores

de SGLT2, favorecendo uma visão abrangente do estado atual do conhecimento e contribuindo para a prática clínica baseada em evidências.

A questão norteadora desta revisão foi definida da seguinte forma: **quais são as evidências atuais acerca dos mecanismos de nefroproteção, da eficácia clínica, da segurança terapêutica e das implicações do uso dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica, com ou sem diabetes mellitus tipo 2?** A partir dessa questão, buscou-se identificar estudos que investigassem os efeitos dos inibidores de SGLT2 sobre a progressão da doença renal, albuminúria, taxa de filtração glomerular, necessidade de terapia renal substitutiva, mortalidade, eventos cardiovasculares e recomendações para sua utilização na prática clínica.

O levantamento bibliográfico foi realizado em junho de 2026, mediante consulta às bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, ScienceDirect e Cochrane Library**.** A seleção dessas bases considerou sua ampla cobertura de publicações científicas na área da Nefrologia, Medicina Interna e Farmacologia Clínica, bem como sua relevância para a prática baseada em evidências e para a indexação de ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes relacionadas ao manejo da doença renal crônica.

Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos **AND** e **OR**. Em português, empregaram-se os termos: **”inibidores de SGLT2”**, **”doença renal crônica”**, **”nefroproteção”**, **”albuminúria”**, **”taxa de filtração glomerular”**, **”insuficiência renal”**, **”insuficiência cardíaca”**, **”diabetes mellitus tipo 2”**, **”proteção renal”**, **”dapagliflozina”**, **”empagliflozina”**, **”canagliflozina”** e **”desfechos renais”**. Em inglês, foram utilizados os descritores: **”SGLT2 inhibitors”**, **”chronic kidney disease”**, **”nephroprotection”**, **”albuminuria”**, **”estimated glomerular filtration rate”**, **”renal insufficiency”**, **”heart failure”**, **”type 2 diabetes mellitus”**, **”renal protection”**, **”dapagliflozin”**, **”empagliflozin”**, **”canagliflozin”** e **”kidney outcomes”**. As estratégias de busca foram elaboradas de forma a ampliar a sensibilidade da pesquisa, preservando a especificidade em relação ao tema investigado.

Foram incluídas publicações científicas disponíveis nos idiomas português e inglês, preferencialmente publicadas nos últimos dez anos, que abordassem o uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica, com ou sem diabetes mellitus tipo 2. Também foram considerados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises, estudos observacionais, análises de subgrupos, consensos e diretrizes clínicas que investigassem mecanismos de nefroproteção, redução da progressão da DRC, efeitos sobre albuminúria, taxa de filtração glomerular, desfechos

cardiovasculares, segurança terapêutica e aplicabilidade clínica. Publicações clássicas consideradas fundamentais para a compreensão da evolução do conhecimento científico também puderam ser incluídas quando apresentassem contribuição relevante para a fundamentação do tema.

Foram excluídas publicações sem relação direta com os inibidores de SGLT2 na doença renal crônica, estudos conduzidos exclusivamente em modelos experimentais sem aplicabilidade clínica, relatos de caso, cartas ao editor, resumos publicados sem acesso ao texto completo, artigos duplicados, estudos com descrição metodológica insuficiente e publicações cujo foco principal não contemplasse desfechos renais, cardiovasculares ou aspectos relacionados à nefroproteção.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para avaliação da elegibilidade conforme os critérios previamente estabelecidos. Em seguida, procedeu-se à leitura integral das publicações potencialmente relevantes para confirmação da elegibilidade e extração das informações pertinentes ao objetivo da revisão. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas publicações consideradas relevantes para compor a análise do estudo**,** priorizando-se aquelas com maior rigor metodológico, atualidade, relevância científica e contribuição para a compreensão dos efeitos dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica.

A análise dos dados foi realizada por meio de síntese narrativa, de caráter descritivo e interpretativo. As evidências extraídas das publicações selecionadas foram organizadas em eixos temáticos, contemplando: fisiopatologia da doença renal crônica; mecanismos de ação e nefroproteção dos inibidores de SGLT2; evidências provenientes dos principais ensaios clínicos e metanálises; efeitos sobre albuminúria, taxa de filtração glomerular e progressão da doença renal; benefícios cardiovasculares; segurança terapêutica, eventos adversos e limitações das evidências; além das recomendações atuais e perspectivas para incorporação dessa classe farmacológica na prática clínica. Essa organização permitiu integrar criticamente os achados disponíveis e discutir sua aplicabilidade no manejo contemporâneo da doença renal crônica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A presente revisão integrativa analisou publicações selecionadas, incluindo ensaios clínicos randomizados multicêntricos, análises pré-especificadas, revisões sistemáticas, metanálises, consensos internacionais e diretrizes clínicas. De modo geral, os estudos demonstram que os inibidores do

cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) modificaram significativamente o manejo da doença renal crônica (DRC), ampliando as estratégias terapêuticas além do controle convencional da pressão arterial, da glicemia e da proteinúria. As evidências analisadas investigaram os efeitos dessa classe farmacológica sobre a progressão da doença renal, desfechos cardiovasculares, segurança terapêutica e aplicabilidade clínica em diferentes populações.

Entre as evidências de maior impacto, destacam-se os estudos CREDENCE, DAPA-CKD e EMPA-KIDNEY, que consolidaram o papel nefroprotetor dos inibidores de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica, tanto na presença quanto na ausência de diabetes mellitus tipo 2. Paralelamente, metanálises recentes reforçam a consistência desses achados, demonstrando redução do risco de progressão para insuficiência renal terminal, diminuição da albuminúria e menor ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (PERKOVIC *et al.*, 2019; HEERSPINK *et al.*, 2020; EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023; NEUEN *et al.*, 2019; MAVRAKANAS *et al.*, 2023).

Esses resultados também fundamentaram mudanças relevantes nas recomendações internacionais. Atualmente, diretrizes como a KDIGO 2024 e o consenso ADA/KDIGO reconhecem os inibidores de SGLT2 como parte integrante das estratégias contemporâneas de manejo da DRC em pacientes elegíveis, considerando critérios como taxa de filtração glomerular, albuminúria, presença de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, risco cardiorrenal e condições clínicas individuais (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024; DE BOER *et al.*, 2022).

3.2 MECANISMOS DE NEFROPROTEÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT2

Embora inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, os inibidores de SGLT2 demonstraram benefícios renais que extrapolam seu efeito hipoglicemiante. A inibição da reabsorção tubular de sódio e glicose promove aumento da oferta de sódio à mácula densa, restabelecendo o feedback tubuloglomerular e reduzindo a hiperfiltração glomerular, um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da DRC (HEERSPINK *et al.*, 2021).

Além dos efeitos hemodinâmicos, estudos experimentais e clínicos sugerem que esses fármacos exercem ações anti-inflamatórias, antioxidantes e antifibróticas, reduzindo a lesão tubular e a progressão da fibrose renal. Também têm sido descritas melhorias no metabolismo energético renal, na oxigenação tecidual e na eficiência mitocondrial, mecanismos que contribuem para preservação estrutural e funcional do parênquima renal (LIN *et al.*, 2024; MAVRAKANAS *et al.*, 2023).

Esses mecanismos explicam por que os benefícios renais observados permanecem mesmo em pacientes sem diabetes, reforçando que a nefroproteção promovida pelos inibidores de SGLT2 não depende exclusivamente da redução da glicemia, mas resulta de múltiplos efeitos fisiológicos complementares.

3.3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos anos demonstram redução consistente da progressão da DRC em pacientes tratados com inibidores de SGLT2. O estudo CREDENCE foi um dos primeiros a demonstrar redução significativa do risco de insuficiência renal terminal, duplicação da creatinina sérica e morte por causas renais ou cardiovasculares em pacientes diabéticos com nefropatia estabelecida (PERKOVIC *et al.*, 2019).

Posteriormente, o estudo DAPA-CKD ampliou essas evidências ao demonstrar benefícios tanto em indivíduos com diabetes quanto naqueles sem diabetes mellitus. Observou-se redução da progressão da doença renal, menor declínio da taxa de filtração glomerular e diminuição dos eventos cardiovasculares, consolidando a dapagliflozina como importante estratégia nefroprotetora em pacientes elegíveis com DRC (HEERSPINK *et al.*, 2020; WHEELER *et al.*, 2021).

Mais recentemente, o EMPA-KIDNEY confirmou esses achados em uma população ainda mais ampla, incluindo pacientes com diferentes níveis de função renal e diversas etiologias de DRC. Os resultados reforçaram que a empagliflozina reduz o risco de progressão da doença renal e de desfechos cardiorrenais relevantes, ampliando a aplicabilidade clínica dessa classe farmacológica em pacientes selecionados conforme perfil clínico e critérios de elegibilidade (EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP, 2023).

3.4 BENEFÍCIOS RENAIS E CARDIOVASCULARES

Além da preservação da função renal, os inibidores de SGLT2 demonstraram benefícios cardiovasculares consistentes. Diversos estudos evidenciaram redução da hospitalização por insuficiência cardíaca, diminuição da mortalidade cardiovascular e menor incidência de eventos cardiovasculares maiores, especialmente em pacientes com elevado risco cardiorrenal (NEAL *et al.*, 2017; LIN *et al.*, 2024).

No âmbito renal, observa-se redução da albuminúria, menor velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular e redução da necessidade de terapia renal substitutiva. Esses efeitos apresentam

relevância clínica expressiva, considerando que a progressão da DRC está intimamente relacionada ao aumento da morbimortalidade e dos custos assistenciais (HEERSPINK *et al.*, 2021; CHERTOW *et al.*, 2021).

Outro aspecto importante refere-se à consistência dos resultados entre diferentes subgrupos clínicos. Estudos envolvendo pacientes com nefropatia por IgA, doença renal avançada e diferentes níveis de albuminúria demonstram manutenção do benefício nefroprotetor, embora a magnitude da resposta possa variar conforme as características clínicas individuais, o estágio da doença renal e o perfil de risco cardiorrenal (WHEELER *et al.*, 2021; CHERTOW *et al.*, 2021).

3.5 SEGURANÇA TERAPÊUTICA E LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS

Apesar do perfil favorável de eficácia, os inibidores de SGLT2 não estão isentos de eventos adversos. Infecções genitais micóticas representam a complicação mais frequentemente descrita, sendo geralmente leves e responsivas ao tratamento convencional. Também foram relatados episódios de hipotensão, depleção volêmica e redução transitória da taxa de filtração glomerular após o início da terapia, alterações consideradas esperadas diante do mecanismo de ação desses medicamentos (DE BOER *et al.*, 2022).

A cetoacidose diabética euglicêmica constitui evento raro, porém potencialmente grave, exigindo monitoramento adequado em pacientes com fatores predisponentes. Além disso, recomenda-se cautela durante situações de jejum prolongado, cirurgias, infecções graves ou redução importante da ingestão hídrica, circunstâncias nas quais pode ser necessária suspensão temporária da medicação (KDIGO CKD WORK GROUP, 2024).

Embora os resultados dos principais ensaios clínicos sejam consistentes, permanecem limitações metodológicas que merecem consideração. Diferenças entre critérios de inclusão, estágios da doença renal, níveis de albuminúria, presença de comorbidades, duração do seguimento e características das populações estudadas dificultam comparações diretas entre alguns estudos. Adicionalmente, determinados grupos, como pacientes em diálise, transplantados renais e indivíduos com doença renal muito avançada, permanecem relativamente sub-representados na literatura, indicando a necessidade de novas investigações.

3.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS FUTURAS

As evidências disponíveis demonstram que os inibidores de SGLT2 passaram a ocupar posição central nas estratégias contemporâneas de manejo da doença renal crônica em pacientes elegíveis. Sua utilização, em associação às medidas tradicionais de nefroproteção, pode contribuir para retardar a progressão da doença, reduzir eventos cardiovasculares e melhorar desfechos clínicos relevantes quando indicada de forma adequada.

Entretanto, a decisão terapêutica deve permanecer individualizada, considerando estágio da doença renal, presença de diabetes, insuficiência cardíaca, albuminúria, função renal residual, comorbidades, risco de eventos adversos e preferências do paciente. O acompanhamento clínico periódico, com monitoramento da função renal, do estado volêmico e das possíveis complicações, continua sendo parte fundamental do tratamento.

Perspectivas futuras incluem a ampliação das evidências em populações ainda pouco estudadas, a avaliação de estratégias combinadas com outras terapias nefroprotetoras e a investigação de biomarcadores capazes de identificar pacientes com maior potencial de benefício. O aprofundamento dessas evidências poderá contribuir para otimizar a individualização terapêutica e consolidar ainda mais o papel dos inibidores de SGLT2 no manejo da doença renal crônica.

De forma geral, a literatura atual demonstra que os inibidores de SGLT2 representam uma das principais inovações terapêuticas na nefrologia contemporânea. Contudo, seus benefícios devem ser interpretados à luz das características clínicas de cada paciente, reforçando que a nefroproteção efetiva depende da integração entre tratamento farmacológico, controle dos fatores de risco, acompanhamento multiprofissional e adesão às recomendações clínicas baseadas em evidências.

4 CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa da literatura evidenciou que os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) representam uma importante estratégia terapêutica para a nefroproteção em pacientes com doença renal crônica (DRC). As evidências analisadas demonstram que seus benefícios extrapolam o controle glicêmico, estando relacionados à modulação do feedback tubuloglomerular, à redução da hiperfiltração glomerular e à atenuação de processos inflamatórios e fibróticos envolvidos na progressão da doença renal. Como consequência, observam-se redução da albuminúria, desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular e menor risco de progressão

para doença renal terminal e de desfechos cardiorrenais relevantes, tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 quanto em indivíduos sem diabetes, desde que adequadamente selecionados.

Conclui-se que os inibidores de SGLT2 constituem um componente fundamental das estratégias contemporâneas de manejo da doença renal crônica, devendo sua indicação ser individualizada de acordo com a taxa de filtração glomerular, o grau de albuminúria, a presença de diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, comorbidades e características clínicas de cada paciente. Embora as evidências atuais sejam robustas e respaldem sua incorporação às principais diretrizes internacionais, permanecem necessários estudos com acompanhamento prolongado e maior representatividade de populações ainda pouco investigadas, a fim de ampliar o conhecimento sobre seus efeitos em longo prazo e aperfeiçoar as estratégias de nefroproteção baseadas em evidências.

REFERÊNCIAS

CHERTOW, G. M. *et al.* Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology, Baltimore, v. 32, n. 9, p. 2352-2361, 2021. DOI: 10.1681/ASN.2021020167.

DE BOER, I. H. *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association and Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Diabetes Care, Arlington, v. 45, n. 12, p. 3075-3090, 2022. DOI: 10.2337/dci22-0027.

EMPA-KIDNEY COLLABORATIVE GROUP. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine, Boston, v. 388, n. 2, p. 117-127, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2204233.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. New England Journal of Medicine, Boston, v. 383, n. 15, p. 1436-1446, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, London, v. 9, n. 11, p. 743-754, 2021. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00242-4.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International, New York, v. 105, supl. 4S, p. S117-S314, 2024. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

LIN, D. S. H. *et al.* Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in people with diabetes and advanced chronic kidney disease. Diabetologia, Berlin, v. 67, n. 11, p. 2459-2470, 2024. DOI: 10.1007/s00125-024-06257-7.

MAVRAKANAS, T. A. *et al.* SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular and renal outcomes in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports, London, v. 13, artigo 15922, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-42989-z.

NEAL, B. *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, Boston, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

NEUEN, B. 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, London, v. 7, n. 11, p. 845-854, 2019. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.

PERKOVIC, V. *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine, Boston, v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.

PERSSON, F. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin by baseline glycemic status: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Diabetes Care, Arlington, v. 44, n. 8, p. 1894-1897, 2021. DOI:

10.2337/dc21-0300.

WHEELER, D. C. *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. Kidney International, New York, v. 100, n. 1, p. 215-224, 2021. DOI: 10.1016/j.kint.2021.03.033.

WHEELER, D. C. *et al.* Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology, London, v. 9, n. 1, p. 22-31, 2021. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.