

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 13

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: AGONISTAS DE GLP-1 E iSGLT2

CLARA PERAÇOLO VIEIRA¹
GIOVANA PANHAN CABRAL¹
LARISSA ALMEIDA GOMES SILVA¹
LETHYCIA DOS SANTOS MEDINA¹
VALENTINA PEREIRA ABRÃO¹

¹Discente – Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2; Agonistas de GLP-1; Inibidores de SGLT2.

DOI

10.59290/9500087661

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa uma das principais doenças crônicas da atualidade, tanto por sua elevada prevalência quanto pelo impacto clínico, social e econômico associado às suas complicações. Estima-se que 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivam com diabetes, correspondendo a aproximadamente 10,5% da população mundial nessa faixa etária. Além disso, projeções indicam crescimento progressivo da prevalência nas próximas décadas, em parte relacionado ao envelhecimento populacional, com maior aumento percentual esperado em países de renda média. Esse cenário reforça a relevância do diabetes como problema global de saúde pública e a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de reduzir não apenas a hiperglicemia, mas também a morbimortalidade associada à doença (SUN *et al.*, 2022).

O diabetes é uma condição crônica caracterizada por produção insuficiente de insulina ou incapacidade do organismo de utilizar adequadamente esse hormônio, resultando em hiperglicemia persistente. Quando não controlada, a hiperglicemia pode provocar lesões progressivas em diversos sistemas orgânicos, especialmente nervos e vasos sanguíneos. No caso específico do DM2, trata-se de uma doença heterogênea, multifatorial e progressiva, marcada por resistência à insulina de origem hereditária e adquirida, associada a alterações qualitativas e quantitativas da secreção insulínica. Essa complexidade fisiopatológica explica a necessidade de abordagens terapêuticas individualizadas e frequentemente combinadas ao longo da evolução da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024; MITHAL *et al.*, 2024).

Historicamente, o tratamento farmacológico do DM2 esteve centrado principalmente no controle glicêmico, frequentemente mensurado

por meio da hemoglobina glicada e de outros parâmetros metabólicos. Entretanto, nas últimas décadas, houve uma mudança importante na seleção e priorização das terapias antidiabéticas. A escolha do tratamento passou a considerar não apenas a redução da glicose, mas também a presença de excesso de peso ou obesidade, o risco de hipoglicemia, a estabilidade metabólica e, de maneira cada vez mais relevante, a redução de eventos cardiovasculares e renais. Assim, o cuidado farmacológico contemporâneo busca integrar controle glicêmico, proteção de órgãos-alvo, redução de complicações e individualização terapêutica (BERTOLUCI *et al.*, 2023b).

Nesse contexto, novos medicamentos anti-hiperglicêmicos passaram a ocupar papel de destaque no tratamento de pessoas com DM2. Entre essas terapias, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, conhecidos como agonistas de GLP-1, e os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, conhecidos como inibidores de SGLT2, destacam-se por ampliarem o conceito tradicional de tratamento antidiabético. Essas classes não se limitam ao efeito hipoglicemiante, mas apresentam benefícios metabólicos, cardiovasculares e renais que influenciam diretamente a escolha terapêutica, sobretudo em pacientes com maior risco cardiometabólico (MUZY *et al.*, 2022; QASEEM *et al.*, 2024).

Diante desse panorama, o tratamento farmacológico atual do DM2 deve ser compreendido como uma intervenção ampla, voltada não apenas à correção da hiperglicemia, mas também à redução de complicações cardiovasculares e renais, ao controle do peso corporal e à individualização do cuidado. Nesse cenário, os agonistas de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 assumem papel central por oferecerem benefícios que ultrapassam o controle glicêmico isolado. Assim, este capítulo tem como

objetivo apresentar o tratamento farmacológico contemporâneo do DM2, com ênfase nessas duas classes terapêuticas, abordando sua base fisiopatológica, mecanismos de ação, principais benefícios clínicos, limitações e relevância na prática médica atual.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a maio de 2026, por meio de pesquisas na base de dados PubMed e em diretrizes clínicas, documentos institucionais e publicações de sociedades científicas nacionais e internacionais. Foram utilizados descritores relacionados ao DM2, tratamento farmacológico, agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2, incluindo: “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Hypoglycemic Agents”, “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Cardiovascular Diseases”, “Heart Failure”, “Kidney Diseases”, “Treatment Outcome”, “Obesity”, “Incretins”, “Insulin Resistance”, “Hyperglycemia” e “Practice Guidelines as Topic”. Também foram empregados termos livres, como “type 2 diabetes mellitus”, “GLP-1 receptor agonists”, “SGLT2 inhibitors”, “cardiorenal outcomes”, “renal protection”, “heart failure hospitalization”, “incretin-based therapy”, “semaglutide”, “liraglutide”, “dulaglutide”, “tirzepatide”, “empagliflozin”, “dapagliflozin” e “canagliflozin”. Os estudos identificados foram submetidos aos critérios de seleção para posterior avaliação.

Foram incluídos artigos publicados nos idiomas português e inglês, no período de 2016 a 2026, além de artigos clássicos de relevância histórica para a compreensão da fisiopatologia do DM2. Foram considerados estudos que abordassem a fisiopatologia, os critérios diagnósticos, as manifestações clínicas e o tratamento

farmacológico do DM2, incluindo artigos de revisão, revisões sistemáticas, metanálises, diretrizes clínicas e documentos de consenso disponibilizados na íntegra. Foram excluídos artigos duplicados, publicações disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordavam diretamente a proposta do capítulo e aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 30 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para coleta e organização dos dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e divididos em categorias temáticas, abordando a fisiopatologia do DM2, os critérios diagnósticos da doença, as manifestações clínicas relacionadas ao uso dos agonistas do receptor de GLP-1 e dos inibidores de SGLT2, bem como as principais estratégias farmacológicas atuais para o manejo do DM2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2 e racional terapêutico

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica crônica e complexa, caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente da interação entre resistência à insulina e deterioração progressiva da função das células beta-pancreáticas. A compreensão atual reconhece o DM2 como uma doença multissistêmica, resultante de disfunções integradas entre tecido muscular, hepático, adiposo, ilhotas pancreáticas, rim, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. Nesse contexto, o conceito do octeto ominoso, proposto por DeFronzo, oferece uma estrutura fisiopatológica abrangente ao descrever oito mecanismos fundamentais envolvidos na gênese e perpetuação da hiperglicemia: diminuição da secreção de insulina, aumento da secreção de glucagon, aumento da produção hepática de glicose, redu-

ção da captação periférica de glicose, aumento da lipólise, disfunção do efeito incretina, aumento da reabsorção renal de glicose e alterações na regulação central do balanço energético (DEFRONZO, 2009).

A resistência à insulina geralmente representa um dos eventos iniciais do DM2. No músculo esquelético, manifesta-se por comprometimento da via de sinalização IRS1/PI3K/Akt, reduzindo a translocação de GLUT4 para a membrana plasmática e, consequentemente, diminuindo a captação de glicose no período pós-prandial (PERRY; SHULMAN, 2022). No fígado, a resistência insulínica apresenta caráter seletivo, uma vez que a capacidade da insulina de suprimir a gliconeogênese e a glicogenólise encontra-se prejudicada, contribuindo para o aumento da glicemia de jejum, enquanto vias lipogênicas permanecem preservadas ou intensificadas, favorecendo alterações metabólicas hepáticas, como a esteatose hepática (ZACCARDI *et al.*, 2016).

No tecido adiposo, a resistência à insulina resulta em aumento da lipólise e liberação de ácidos graxos livres na circulação, o que amplifica a resistência insulínica hepática e muscular. Esse processo é agravado por um estado inflamatório crônico de baixo grau, caracterizado por infiltração de macrófagos, aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução de adipocinas insulino-sensibilizantes, elementos centrais na disfunção adipocitária (LUMENG; SALTIEL, 2023).

A sobrecarga metabólica e inflamatória sistêmica também contribui para a deterioração progressiva das células beta-pancreáticas. Nesse processo, participam mecanismos como glucotoxicidade, lipotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático e disfunção mitocondrial, que comprometem a capacidade das células beta de responder adequadamente à glicose e reduzem progressiva-

mente a secreção de insulina. Como consequência, ocorre perda funcional das células beta, diminuição da primeira fase de secreção insulínica e progressão da hiperglicemia ao longo da evolução do DM2 (LEE; JUN, 2021; MEIER; BONNERWEIR; WEIR, 2022).

Além das células beta, alterações nas células alfa pancreáticas também participam da fisiopatologia da doença. A disfunção dessas células leva à produção excessiva de glucagon, hormônio que estimula a liberação hepática de glicose. Esse processo decorre da perda do controle fisiológico dentro das ilhotas pancreáticas, resultando em elevação da glicose tanto em jejum quanto no período pós-prandial (MEIER; BONNER-WEIR; WEIR, 2022).

Outro eixo fundamental é o efeito incretínico. Em indivíduos com DM2, há redução da eficácia de hormônios intestinais que, em condições fisiológicas, estimulam a secreção de insulina após as refeições e auxiliam na regulação da secreção de glucagon. Como consequência, ocorre menor liberação de insulina dependente da glicose, menor supressão do glucagon e prejuízo no controle do apetite e do esvaziamento gástrico (NAUCK; MEIER, 2018; DRUCKER, 2018). Esse mecanismo justifica o uso dos agonistas do receptor de GLP-1, que atuam restaurando parcialmente a resposta incretínica, modulando a secreção de insulina e glucagon e impactando o controle do apetite.

O rim também exerce papel ativo na manutenção da hiperglicemia. No DM2, ocorre aumento da expressão e da atividade do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) no túbulo proximal, elevando o limiar renal para excreção de glicose e promovendo reabsorção exacerbada mesmo diante de hiperglicemia significativa (CHERNEY; VALLON, 2023). Esse mecanismo reforça o estado hiperglicêmico e fundamenta o uso dos inibidores de SGLT2, que reduzem o limiar de glicosúria e

diminuem a glicemia de maneira independente da insulina (CHERNEY; VALLON, 2023; HEERSPINK *et al.*, 2016; SCHEEN, 2020).

Por fim, o sistema nervoso central participa da regulação do metabolismo energético, especialmente por meio do controle do apetite e do gasto energético. Alterações na ação central da insulina e processos inflamatórios hipotalâmicos favorecem aumento da ingestão alimentar, ganho de peso e piora da resistência insulínica (PERRY; SHULMAN, 2022). Dessa forma, os mecanismos fisiopatológicos do DM2 se inter-relacionam em um ciclo de retroalimentação que explica a progressão da doença e reforça a necessidade de terapias que atuem em diferentes pontos desse processo. A visão multissistêmica do DM2 fundamenta a abordagem terapêutica moderna, na qual agonistas de GLP-1 e inibidores de SGLT2 ocupam papel estratégico por atuarem sobre vias fisiopatológicas diretamente envolvidas na progressão da doença.

Diagnóstico, rastreamento e estratificação clínica

O diagnóstico do DM2 baseia-se na identificação de hiperglicemia persistente por meio de critérios laboratoriais padronizados. São considerados diagnósticos valores de glicemia plasmática de jejum ≥ 126 mg/dL após pelo menos 8 horas de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, glicemia ≥ 200 mg/dL duas horas após teste oral de tolerância à glicose com 75 g de glicose, ou glicemia plasmática casual ≥ 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia e perda ponderal. A HbA1c apresenta a vantagem de refletir a média glicêmica dos últimos meses e não exigir jejum, embora possa sofrer interferência de condições que alteram a sobrevivência das hemácias (PLEUS *et al.*, 2024).

Na ausência de hiperglicemia inequívoca, recomenda-se a confirmação diagnóstica por

meio da repetição do exame ou da utilização de outro método complementar, a fim de reduzir possíveis variações biológicas ou analíticas. O teste oral de tolerância à glicose pode ser particularmente útil em situações de dúvida diagnóstica, especialmente quando há discrepância entre glicemia de jejum e HbA1c. Assim, a interpretação dos resultados deve sempre considerar o contexto clínico do paciente, garantindo maior acurácia diagnóstica (PLEUS *et al.*, 2024).

Além de confirmar a presença do diabetes, a avaliação inicial deve estimar a gravidade da hiperglicemia e orientar a intensidade do tratamento. Nesse sentido, a HbA1c inicial contribui para avaliar o grau de descompensação metabólica e pode indicar a necessidade de terapia combinada precoce, especialmente em pacientes com valores mais elevados ou maior risco de complicações (BERTOLUCI *et al.*, 2023b).

O rastreamento do DM2 é indicado em adultos com fatores de risco, especialmente indivíduos com sobrepeso ou obesidade a partir dos 35 anos (US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2021). Além disso, o reconhecimento do estado de pré-diabetes, caracterizado por valores intermediários de glicemia ou HbA1c, é fundamental, uma vez que representa um estágio de alto risco para progressão da doença e desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares (ORTIZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2022).

Após a confirmação diagnóstica, é imprescindível realizar uma avaliação clínica abrangente, que vá além da hiperglicemia. Diretrizes recentes enfatizam que todos os pacientes devem ser submetidos à estratificação de risco cardiovascular e renal antes da definição terapêutica. A presença de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou múltiplos fatores de risco deve ser sistematicamente investigada, pois esses elementos influ-

enciam diretamente a escolha dos fármacos e a prioridade terapêutica (BERTOLUCI *et al.*, 2023b).

A função renal deve ser avaliada por meio da taxa de filtração glomerular estimada e da albuminúria. Essa avaliação é essencial tanto para a escolha quanto para a segurança das terapias, especialmente no uso de inibidores de SGLT2. Em indivíduos com doença renal diabética, recomenda-se a utilização de inibidores de SGLT2 associados à metformina nos casos em que a taxa de filtração glomerular estimada seja superior a 30 mL/min/1,73 m². Além disso, esses fármacos podem ser mantidos mesmo com a progressão da doença renal, inclusive em estágios mais avançados, conforme avaliação clínica individualizada (BERTOLUCI *et al.*, 2023a).

Dessa forma, o diagnóstico do DM2 não deve ser compreendido apenas como a confirmação laboratorial da hiperglicemia, mas como o ponto de partida para uma estratificação clínica ampla. A identificação do perfil glicêmico, cardiovascular, renal e metabólico do paciente permite direcionar a terapêutica de forma mais precisa, favorecendo a escolha de classes farmacológicas capazes de atuar não apenas no controle glicêmico, mas também na redução de complicações e na proteção de órgãos-alvo.

Tratamento farmacológico contemporâneo

O manejo farmacológico do DM2 passou por uma transformação profunda nos últimos anos, distanciando-se de uma abordagem exclusivamente glicocêntrica para uma estratégia de proteção orgânica integral. Atualmente, o sucesso terapêutico não é medido apenas pela redução da hemoglobina glicada, mas também pela capacidade de prevenir desfechos fatais, reduzir complicações cardiovasculares e renais

e preservar a função de órgãos-alvo. De acordo com as atualizações das diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, a escolha do medicamento deve ser precedida por estratificação rigorosa do risco cardiovascular e renal do paciente, uma vez que a presença de comorbidades estabelecidas, como insuficiência cardíaca ou doença renal crônica, modifica a hierarquia das opções terapêuticas (LYRA *et al.*, 2024).

Nesse cenário, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 e os agonistas do receptor de GLP-1 surgem como protagonistas do tratamento contemporâneo. Os inibidores de SGLT2, ao promoverem eliminação renal de glicose e sódio, exercem efeitos que ultrapassam o controle glicêmico, com impacto hemodinâmico, renal e cardiovascular. Esses fármacos demonstraram papel relevante na redução da pressão intraglomerular, conferindo proteção renal, além de contribuírem para o manejo de pacientes com insuficiência cardíaca, com redução das taxas de hospitalização. Por esse motivo, sua introdução é recomendada precocemente em pacientes de alto risco, inclusive independentemente do uso prévio de metformina, quando houver indicação clínica voltada à proteção cardíaca e renal (LYRA *et al.*, 2024).

Por outro lado, os agonistas do receptor de GLP-1 representam avanço significativo no tratamento do DM2, especialmente quando associado à obesidade ou ao risco cardiovascular aterosclerótico. Ao mimetizarem a ação de incretinas naturais, essas substâncias aumentam a saciedade e retardam o esvaziamento gástrico, favorecendo perda ponderal e melhora do controle metabólico. Do ponto de vista cardiovascular, os agonistas de GLP-1 são particularmente relevantes na prevenção de eventos ateroscleróticos, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, sendo opção preferencial para indivíduos com doença

arterial coronariana estabelecida ou múltiplos fatores de risco (LYRA *et al.*, 2024).

Apesar do destaque dessas novas classes, a metformina permanece como um pilar importante na terapia combinada do DM2. No entanto, a eficácia clínica máxima é alcançada quando o tratamento farmacológico é associado a modificações estruturais do estilo de vida. Evidências provenientes do Million Veteran Program indicam que o uso de agonistas do receptor de GLP-1, quando combinado à adesão a hábitos saudáveis, como dieta de alta qualidade, sono reparador e atividade física, está associado à redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. Cada fator de estilo de vida exerce benefício protetor independente da medicação, reforçando que o tratamento moderno não substitui a base comportamental, mas a potencializa (DEL PRATO; SOLINI, 2026).

Dessa forma, o tratamento farmacológico atual do DM2 exige uma prática individualizada, capaz de alinhar necessidades metabólicas, perfil de risco cardiovascular e renal, tolerabilidade, segurança e objetivos clínicos de longo prazo. Enquanto os inibidores de SGLT2 se destacam pela preservação renal e pelos efeitos hemodinâmicos, os agonistas do receptor de GLP-1 apresentam papel relevante no controle ponderal e na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. A integração dessas inovações com modificações sustentadas do estilo de vida constitui um dos fundamentos da abordagem contemporânea, voltada à redução da morbimortalidade e à preservação da qualidade de vida (LYRA *et al.*, 2024; DEL PRATO; SOLINI, 2026).

Agonistas do receptor de GLP-1

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 representam uma das principais classes terapêuticas incorporadas ao tratamento contemporâneo do DM2.

Seu racional fisiológico está relacionado ao efeito incretínico, mecanismo pelo qual hormônios intestinais liberados após a ingestão alimentar estimulam a secreção de insulina de maneira glicose-dependente e contribuem para a regulação da homeostase glicêmica. No DM2, há redução da eficácia desse eixo, com menor liberação de insulina dependente da glicose, menor supressão do glucagon e prejuízo no controle do apetite e do esvaziamento gástrico, o que fundamenta o uso de terapias capazes de restaurar parcialmente essa resposta (NAUCK; MEIER, 2018; DRUCKER, 2018).

O GLP-1 é secretado pelas células L ao longo do trato intestinal, especialmente no íleo distal, em resposta à presença de glicose no lúmen intestinal. Após sua liberação, atua em receptores distribuídos em diferentes tecidos envolvidos no metabolismo glicídico e energético, incluindo pâncreas, sistema nervoso central e trato gastrointestinal. Entre seus principais efeitos estão o aumento glicose-dependente da secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, a redução da secreção de glucagon, o retardo do esvaziamento gástrico e o aumento da saciedade. Esses mecanismos contribuem para melhora do controle glicêmico e redução da ingestão alimentar, justificando o impacto dessa classe sobre a glicemia e o peso corporal (MESINOVIC *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2022).

Clinicamente, os agonistas de GLP-1 destacam-se por combinar efeito hipoglicemiante, perda ponderal e benefícios cardiovasculares, especialmente na redução de eventos ateroscleróticos. Essa classe tem sido associada à diminuição da incidência de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica, além de contribuir para melhora do perfil lipídico e redução de peso em pacientes com DM2 e excesso ponderal. Por esse motivo, os agonistas de

GLP-1 são particularmente relevantes em indivíduos com obesidade, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou múltiplos fatores de risco cardiometabólico (HOMORÓDI *et al.*, 2025; LYRA *et al.*, 2024).

A relevância dos agonistas de GLP-1 também é reforçada por diretrizes clínicas recentes. O Colégio Americano de Médicos recomenda a adição de agonistas de GLP-1 à metformina e às modificações do estilo de vida em adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 e controle glicêmico inadequado, com o objetivo de reduzir mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares adversos graves e acidente vascular cerebral. Esses benefícios demonstram que a classe ultrapassa o conceito tradicional de fármaco hipoglicemiante, assumindo papel estratégico na redução de desfechos clínicos relevantes (QASEEM *et al.*, 2024).

Mais recentemente, terapias baseadas em incretinas, incluindo agonistas duplos, ampliaram o interesse sobre esse eixo terapêutico. A tirzepatida, por exemplo, atua como agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1 e demonstrou, em grandes ensaios clínicos randomizados, maior eficácia do que monoagonistas do receptor de GLP-1 na redução da glicemia, da massa gorda e do peso corporal. Embora não seja um agonista exclusivo de GLP-1, sua inclusão reforça a importância crescente das terapias incretínicas no manejo moderno do Diabetes Mellitus tipo 2 (ZHU *et al.*, 2024).

Apesar dos benefícios, os agonistas de GLP-1 apresentam efeitos adversos e limitações que devem ser considerados na prática clínica. As manifestações adversas mais comuns são gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Além disso, o retardo do esvaziamento gástrico pode aumentar a retenção de conteúdo gástrico, elevando o risco de aspiração durante endoscopia digestiva alta ou anestesia geral. Seu uso é

contraindicado em situações como hipersensibilidade, carcinoma medular de tireoide, história de pancreatite e taxa de filtração glomerular inferior a 15 mL/min/1,73 m², conforme recomendações citadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (HOMORÓDI *et al.*, 2025; SANTOS *et al.*, 2026; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Dessa forma, os agonistas do receptor de GLP-1 constituem uma classe de grande relevância no tratamento atual do DM2, especialmente por atuarem simultaneamente sobre controle glicêmico, peso corporal, saciedade e risco cardiovascular. Sua escolha deve considerar o perfil clínico do paciente, presença de obesidade, risco aterosclerótico, tolerabilidade gastrointestinal, contraindicações e objetivos terapêuticos individualizados.

Inibidores de SGLT2

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 representam uma das classes farmacológicas mais relevantes no tratamento contemporâneo do DM2, sobretudo pelo impacto em desfechos cardiovasculares e renais. Seu racional terapêutico está diretamente relacionado ao papel do rim na fisiopatologia do DM2. Nessa condição, ocorre aumento da expressão e da atividade do cotransportador SGLT2 no túbulo proximal, elevando o limiar renal para excreção de glicose e promovendo reabsorção exacerbada mesmo em contexto de hiperglicemia significativa. Esse mecanismo contribui para a manutenção da hiperglicemia e justifica o uso de fármacos capazes de reduzir a reabsorção renal de glicose de maneira independente da ação da insulina (CHERNEY; VALLON, 2023).

O mecanismo de ação dos inibidores de SGLT2 envolve a inibição da reabsorção de glicose nos túbulos renais proximais, promovendo aumento da excreção urinária de glicose, ou glicosúria. Como consequência, esses medi-

amentos contribuem para redução da glicemia, perda de peso moderada e diminuição da pressão arterial. Entre os principais representantes da classe estão canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ertugliflozina, medicamentos que transformaram a abordagem terapêutica do DM2 ao associarem eficácia hipoglicemiante à proteção cardiovascular e renal (ZEMAITIS *et al.*, 2024).

Do ponto de vista clínico, os inibidores de SGLT2 destacam-se pela redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca e pela desaceleração da progressão da doença renal crônica. Esses fármacos promovem efeitos hemodinâmicos que ultrapassam o controle glicêmico isolado, incluindo redução da pressão intraglomerular e proteção renal. Além disso, proporcionam redução de mortalidade e de eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular, contribuindo para a redução de complicações renais e cardíacas em subgrupos de maior risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020; LYRA *et al.*, 2024).

As diretrizes atuais reforçam a importância dessa classe na prática clínica. Segundo recomendações recentes, os inibidores de SGLT2 devem ser considerados para reduzir o risco de mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares adversos graves, progressão da doença renal crônica e hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. Evidências de alta certeza indicam que a adição de um inibidor de SGLT2 ao tratamento usual reduz mortalidade por todas as causas, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva e progressão da doença renal crônica. Em comparações indiretas, essa classe parece reduzir de forma mais evidente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva quando comparada aos agonistas de GLP-1 (QASEEM *et al.*, 2024).

A avaliação da função renal é essencial antes e durante o uso dos inibidores de SGLT2. A taxa de filtração glomerular estimada e a albuminúria devem ser consideradas tanto para a escolha quanto para a segurança terapêutica. Em indivíduos com doença renal diabética, recomenda-se a utilização de inibidores de SGLT2 associados à metformina quando a taxa de filtração glomerular estimada for superior a 30 mL/min/1,73 m², podendo esses fármacos ser mantidos mesmo com a progressão da doença renal, conforme avaliação clínica individualizada (BERTOLUCI *et al.*, 2023a).

Apesar dos benefícios, os inibidores de SGLT2 apresentam efeitos adversos específicos. As manifestações mais frequentes incluem infecções genitais e do trato urinário, especialmente em mulheres e pacientes idosos. Além disso, essa classe está associada ao risco de cetoacidose diabética euglicêmica, particularmente em situações de estresse catabólico, como infecções, cirurgias ou jejum prolongado. Por esse motivo, sua prescrição exige orientação adequada ao paciente e atenção a situações clínicas de maior risco (HOMORÓDI *et al.*, 2025; LIAKOS *et al.*, 2026).

O uso dos inibidores de SGLT2 também apresenta limitações conforme o grau de comprometimento da função renal. De acordo com recomendações citadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes, há contraindicações relacionadas à taxa de filtração glomerular, incluindo TFG inferior a 45 mL/min/1,73 m² para dapagliflozina e canagliflozina, e inferior a 30 mL/min/1,73 m² para empagliflozina. Assim, a indicação deve ser individualizada e baseada no perfil renal, cardiovascular e metabólico do paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Dessa forma, os inibidores de SGLT2 assumem papel central no manejo atual do DM2 por associarem controle glicêmico a benefícios

cardiovasculares e renais clinicamente relevantes. Sua utilização é especialmente importante em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal crônica, albuminúria ou alto risco cardiovascular, compondo uma estratégia terapêutica voltada à proteção de órgãos-alvo e à redução da morbimortalidade.

Terapia combinada, estilo de vida e individualização do cuidado

A utilização combinada de agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2 tem sido discutida como estratégia terapêutica relevante no DM2, especialmente por reunir mecanismos de ação complementares. Enquanto os agonistas de GLP-1 atuam predominantemente sobre o eixo incretínico, promovendo secreção de insulina glicose-dependente, redução do glucagon, aumento da saciedade e retardo do esvaziamento gástrico, os inibidores de SGLT2 reduzem a reabsorção renal de glicose, favorecendo glicosúria e efeitos hemodinâmicos. Essa complementaridade permite atuar simultaneamente em diferentes vias fisiopatológicas do DM2, reforçando o caráter multissistêmico da doença e a necessidade de tratamento individualizado (LIAKOS *et al.*, 2026).

Apesar do potencial benefício, a combinação dessas classes exige atenção ao perfil funcional e nutricional do paciente. A perda ponderal promovida pelos agonistas de GLP-1, associada aos efeitos metabólicos dos inibidores de SGLT2, pode estar relacionada à redução de massa magra, especialmente em indivíduos idosos ou frágeis. Nesse contexto, deve-se considerar o risco de sarcopenia, uma vez que a redução de massa muscular pode comprometer funcionalidade, força, independência e qualidade de vida. Assim, a decisão terapêutica deve avaliar não apenas peso corporal e controle glicêmico, mas também composição corporal,

idade, fragilidade e capacidade funcional (LIAKOS *et al.*, 2026; MITHAL *et al.*, 2024).

A metformina permanece como um pilar importante na terapia combinada do DM2, embora o tratamento contemporâneo reconheça que a hierarquia medicamentosa pode ser modificada conforme o risco cardiovascular, renal e metabólico do paciente. Em indivíduos com doença renal crônica, insuficiência cardíaca, doença cardiovascular aterosclerótica ou múltiplos fatores de risco, as diretrizes atuais valorizam a introdução precoce de classes com benefício cardiorrenal demonstrado, como os inibidores de SGLT2 e os agonistas de GLP-1. Dessa forma, a escolha terapêutica deve ir além da hemoglobina glicada e considerar desfechos clínicos de longo prazo (BERTOLUCI *et al.*, 2023a; LYRA *et al.*, 2024).

Além da escolha farmacológica, o tratamento do DM2 deve manter como base as modificações sustentadas do estilo de vida. Evidências provenientes do Million Veteran Program indicam que o uso de agonistas do receptor de GLP-1, quando associado à adesão a hábitos saudáveis, como dieta de alta qualidade, sono reparador e atividade física, está relacionado à redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. Cada fator de estilo de vida exerce benefício protetor independente da medicação, reforçando que a terapêutica farmacológica moderna não substitui as intervenções comportamentais, mas potencializa seus efeitos (DEL PRATO; SOLINI, 2026).

Nesse sentido, a individualização do cuidado constitui elemento central no manejo atual do DM2. A decisão terapêutica deve considerar o perfil metabólico, presença de obesidade, risco de hipoglicemia, doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca, função renal, albuminúria, tolerabilidade, contraindicações, idade, fragilidade e preferências do paciente. A integração dessas variáveis permite

selecionar a classe mais adequada para cada cenário clínico e reduzir complicações associadas à doença (BERTOLUCI *et al.*, 2023a; LYRA *et al.*, 2024).

Portanto, a terapia combinada e a abordagem individualizada representam pilares da prática contemporânea no DM2. Os agonistas de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 oferecem benefícios complementares e podem ser utilizados de forma estratégica conforme o perfil clínico do paciente. Entretanto, sua prescrição deve ser acompanhada de avaliação cuidadosa de segurança, composição corporal, função renal e adesão ao estilo de vida, com o objetivo de maximizar benefícios metabólicos, cardiovasculares e renais, preservando funcionalidade e qualidade de vida.

CONCLUSÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma doença crônica, progressiva e multissistêmica, cuja fisiopatologia envolve resistência à insulina, disfunção progressiva das células beta-pancreáticas, alterações no eixo incretínico, aumento da reabsorção renal de glicose e participação de múltiplos órgãos e tecidos no agravamento da hiperglicemia. Essa complexidade reforça a necessidade de uma abordagem terapêutica ampla, que não se limite ao controle glicêmico isolado, mas que considere também a proteção cardiovascular, renal, metabólica e funcional do paciente.

Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 consolidaram-se como classes centrais no tratamento farmacológico contemporâneo do DM2. Os agonistas

de GLP-1 destacam-se por atuarem sobre o eixo incretínico, favorecendo secreção de insulina glicose-dependente, redução do glucagon, aumento da saciedade, retardo do esvaziamento gástrico, perda ponderal e redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Já os inibidores de SGLT2 promovem glicosúria por meio da redução da reabsorção renal de glicose, além de apresentarem benefícios relevantes na proteção renal, na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na melhora de desfechos cardiovasculares.

A escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando o perfil metabólico, cardiovascular, renal e funcional de cada paciente, bem como idade, risco de hipoglicemia, presença de obesidade, doença cardiovascular estabelecida, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, tolerabilidade, contraindicações e preferências individuais. Além disso, embora essas classes farmacológicas representem avanços importantes, sua utilização deve estar integrada a mudanças sustentadas do estilo de vida, incluindo alimentação adequada, atividade física, sono reparador e acompanhamento clínico contínuo.

Dessa forma, o tratamento moderno do DM2 deve ser compreendido como uma estratégia de cuidado global e individualizado. Os agonistas de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 ampliam o conceito tradicional de terapia anti-diabética ao oferecerem benefícios que ultrapassam a redução da glicemia, contribuindo para proteção de órgãos-alvo, redução de complicações, melhora da qualidade de vida e diminuição da morbimortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERTOLUCI, M.C. *et al.* 2023 update: Luso-Brazilian evidence-based guideline for the management of antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 15, n. 1, p. 1-30, 2023a. doi: 10.1186/s13098-023-01121-x.
- BERTOLUCI, M.C. *et al.* Brazilian Position Statement on the Management of Type 2 Diabetes: A Joint Report from the Brazilian Society of Diabetes (SBD) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 15, p. 158, 2023b. doi: 10.1186/s13098-023-01128-z.
- CHERNEY, D.Z.I.; VALLON, V. Renal glucose handling and its contribution to diabetes pathophysiology. *Kidney International*, v. 103, n. 5, p. 873-884, 2023. doi: 10.1016/j.kint.2023.01.012.
- DEFRONZO, R.A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for type 2 diabetes pathophysiology. *Diabetes*, v. 58, p. 773-795, 2009. doi: 10.2337/db09-9028.
- DEL PRATO, S.; SOLINI, A. Additional benefits of combining GLP-1 receptor agonist use with lifestyle modification. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 14, n. 4, p. 278-280, 25 fev. 2026. doi: 10.1016/S2213-8587(26)00006-9.
- DRUCKER, D.J. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metabolism*, v. 27, p. 740-756, 2018. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- HEERSPINK, H.J.L. *et al.* Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus. *Circulation*, v. 134, p. 752-772, 2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
- HOMORÓDI, N. *et al.* Complementary Yet Distinct Roles of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Risk Reduction. *Biomedicines*, v. 13, n. 11, p. 2595, 2025. doi: 10.3390/biomedicines13112595.
- LEE, Y.S.; JUN, H.S. Cellular mechanisms of β -cell failure in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 690627, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.690627.
- LIAKOS, A. *et al.* SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists as Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, v. 26, n. 1, p. 1-10, 2026. doi: 10.1007/s11892-025-01616-z.
- LUMENG, C.N.; SALTIEL, A.R. Inflammation, adipose dysfunction and metabolic inflexibility in type 2 diabetes. *Science*, v. 380, p. eabn5095, 2023. doi: 10.1126/science.abn5095.
- LYRA, R. *et al.* Manejo da terapia antidiabética no DM2: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes - Ed. 2025. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. doi: 10.29327/5412848.2024-7.
- MEIER, J.J.; BONNER-WEIR, S.; WEIR, G.C. Islet cell dysfunction in type 2 diabetes: an integrated perspective. *Diabetologia*, v. 65, p. 1-15, 2022. doi: 10.1007/s00125-021-05595-5.
- MESINOVIC, J. *et al.* Diabetes and Sarcopenia: A Narrative Review of Mechanisms and Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 22, p. 5686, 2019. doi: 10.3390/ijms20225686.
- MITHAL, A. *et al.* Sarcopenia: an emerging challenge in the management of diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, p. 1395561, 2024. doi: 10.3389/fendo.2024.1395561.
- MUZY, J. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and pre-diabetes in Brazil: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS One*, v. 17, n. 3, p. e0264106, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0264106.
- NAUCK, M.A.; MEIER, J.J. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Physiological Reviews*, v. 98, p. 2139-2189, 2018. doi: 10.1152/physrev.00030.2017.
- ORTIZ-MARTÍNEZ, M. *et al.* Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 12, p. 1-15, 2022. doi: 10.1007/s11892-022-01453-4.

PERRY, R.J.; SHULMAN, G.I. Mechanistic insights into insulin resistance in humans. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, p. 448-461, 2022. doi: 10.1038/s41574-022-00674-3.

PLEUS, S. *et al.* Definition, classification, diagnosis and differential diagnosis of diabetes mellitus: Update 2023. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, v. 132, n. 2, p. 71-84, 2024. doi: 10.1055/a-2166-6643.

QASEEM, A. *et al.* Newer Pharmacological Treatments in Adults with Type 2 Diabetes: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, v. 177, n. 5, p. 658-666, 2024. doi: 10.7326/M23-2788.

SANTOS, L. *et al.* Recent Advances in SGLT2i and GLP-1RA Therapy: A 2026 Perspective. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 111, n. 4, p. 450-468, 2026. doi: 10.1210/clinem/dgad2026.

SCHEEN, A.J. SGLT2 inhibition and renal glucose handling in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 162, p. 108113, 2020. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108113.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2020: Tratamento da Hiperglicemia no Diabetes Tipo 2. Editores: Marcello Casaccia Bertoluci *et al.* São Paulo: SBD, 27 p. 2020.

SUN, H. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 183, p. 109119, 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*, v. 326, n. 8, p. 736-743, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.12531.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes. World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 04 maio 2026.

ZACCARDI, F. *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 99, p. 255-268, 2016. doi: 10.1002/cpt.320.

ZEMAITIS, M.R. *et al.* Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

ZHU, S. *et al.* Management of Diabetic Foot Ulcers: A Narrative Review. *Cureus*, v. 16, n. 11, p. e73432, 2024. doi: 10.7759/cureus.73432.