

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET  
CURSO DE FARMÁCIA**

**JULIANA SILVA ASEVÊDO MAIA**

**IMPACTOS CLÍNICOS DOS TRATAMENTOS HIPOGLICEMIANTES SOBRE  
DESFECHOS RENAIIS E CARDIOVASCULARES NO DIABETES MELLITUS  
TIPO 2**

**ITACOATIARA- AM  
2025**

**JULIANA SILVA ASEVÊDO MAIA**

**IMPACTOS CLÍNICOS DOS TRATAMENTOS HIPOGLICEMIANTES SOBRE  
DESFECHOS RENAIIS E CARDIOVASCULARES NO DIABETES MELLITUS  
TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Amazonas  
(UFAM), como requisito para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Victor Celso  
Cavalcanti Capibaribe

**ITACOATIARA- AM  
2025**

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

---

- M217i      Maia, Juliana Silva Asevêdo  
              Impactos clínicos dos tratamentos hipoglicemiantes sobre desfechos renais e cardiovasculares no diabetes mellitus tipo 2 / Juliana Silva Asevêdo Maia. - 2025.  
              46 f. : il., color. ; 31 cm.
- Orientador(a): Victor Celso Cavalcanti Capibaribe.  
              Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal do Amazonas, Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara, Curso de Farmácia, Itacoatiara, 2025.
1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Terapia antidiabética. 3. Risco cardiovascular. 4. Função renal. 5. Complicações crônicas. I. Capibaribe, Victor Celso Cavalcanti. II. Universidade Federal do Amazonas. Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia de Itacoatiara. Curso de Farmácia. III. Título
-

JULIANA SILVA ASEVÊDO MAIA

**Impactos clínicos dos tratamentos hipoglicemiantes sobre desfechos renais e cardiovasculares no diabetes mellitus tipo 2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 01/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe - UFAM Orientador

---

Prof. Dr. Flávio Nogueira da Costa - UFAM Avaliador

---

Prof.<sup>a</sup> Ma.<sup>a</sup> Rafaela Rolim da Silva - UFAM Avaliadora

Aos meus pais e ao meu irmão, pelo amor, apoio e incentivo em cada passo desta trajetória.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus, por estar presente em cada passo da minha trajetória, me dando força, coragem e a oportunidade de concluir esta importante etapa da minha vida.

Aos meus pais, Regina e Fernando, meu muito obrigado pelo amor, apoio e dedicação, por sempre acreditarem em mim. Vocês são meu alicerce e a minha inspiração.

Ao meu irmão Arthur, sou grata por estar sempre ao meu lado, pois ter você por perto tornou tudo mais fácil e especial, e sua presença constante me deu força nos momentos em que mais precisei.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Victor Celso Cavalcanti Capibaribe, agradeço pelo acompanhamento, orientação e amizade, seu suporte foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aos meus amigos Juliana Castro, Luana Martins, Jamilly Marques, Iris Rolim e Humberto Staffen agradeço pelas conversas, pelo companheirismo e pelo aprendizado compartilhado ao longo dessa jornada, vocês tornaram o percurso mais leve e agradável.

A todos que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui, meu muito obrigado de coração.

## RESUMO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente de resistência insulínica e/ou deficiência na secreção de insulina, associando-se a elevado risco de complicações macrovasculares e microvasculares. Sua prevalência global tem aumentado de forma expressiva, especialmente em países de baixa e média renda, configurando um grave problema de saúde pública. O tratamento do DM2 envolve mudanças no estilo de vida e o uso de diferentes classes de antidiabéticos, que variam quanto aos mecanismos de ação e ao impacto sobre desfechos clínicos. Este estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, Lilacs, Science e Periódicos CAPES, incluindo publicações entre 2020 e 2025, com o objetivo de avaliar criticamente a eficácia das principais terapias antidiabéticas nos desfechos cardiovasculares e renais. Foram identificados 131 artigos, dos quais 15 atenderam aos critérios de inclusão. Os resultados demonstram que os agonistas de GLP-1, agonistas duais GIP/GLP-1 e inibidores de SGLT2 se destacam pela redução consistente de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade e progressão de doença renal crônica, enquanto outras classes apresentam impacto mais restrito à redução glicêmica. Evidências recentes reforçam que fármacos como semaglutida e tirzepatida promovem benefícios cardiorrenais significativos, incluindo diminuição de MACE, queda da taxa de filtração glomerular e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Conclui-se que a escolha terapêutica deve considerar não apenas o controle glicêmico, mas principalmente o perfil de risco cardiorrenal do paciente, reforçando a importância dessas classes modernas no manejo integral do DM2.

Palavras-chaves: Diabetes Mellitus tipo 2; Terapia antidiabética; Risco cardiovascular ; Função renal ; Complicações crônicas.

## ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia resulting from insulin resistance and/or impaired insulin secretion, leading to an increased risk of macrovascular and microvascular complications. Its global prevalence has risen substantially, especially in low- and middle-income countries, making it a major public health concern. The management of T2DM includes lifestyle modifications and pharmacological therapy, with different classes of antidiabetic agents that vary in their mechanisms of action and clinical impact. This narrative literature review, conducted in PubMed, Lilacs, Science and CAPES Journals databases and including studies published between 2020 and 2025, aimed to critically evaluate the effectiveness of major antidiabetic therapies on cardiovascular and renal outcomes. A total of 131 studies were initially identified, and 15 met the inclusion criteria. The findings indicate that GLP-1 receptor agonists, dual GIP/GLP-1 agonists, and SGLT2 inhibitors consistently reduce major adverse cardiovascular events, mortality, and progression of chronic kidney disease, whereas other drug classes provide benefits primarily related to glycemic control. Recent evidence highlights substantial cardiorenal benefits associated with agents such as semaglutide and tirzepatide, including reductions in MACE, decline in glomerular filtration rate, and hospitalizations for heart failure. It is concluded that therapeutic decision-making should consider not only glycemic regulation but also the patient's cardiorenal risk profile, underscoring the importance of these modern therapies in comprehensive T2DM management.

Keyword: Type 2 Diabetes Mellitus; Antidiabetic therapy; Cardiovascular risk; Renal function; Chronic complications.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Número de adultos (20–79 anos) com diabetes segundo a classificação de renda do Banco Mundial em 2021 e 2045 .....	15
Figura 2- Homeostase da glicose.....	17
<b>Quadro 1</b> - Dados compilados dos artigos selecionados sobre o impacto das terapias antidiabéticas em desfechos cardiovasculares e renais para o diabetes mellitus tipo 2.....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs	Produtos finais de glicação avançada
AMP	Adenosina Monofosfato
AMP/ATP	Adenosina monofosfato e adenosina trifosfato
AMPK–	
AMP	Activated protein kinase (Proteína quinase ativada por AMP)
ATP	Adenosina Trifosfato
CRTC <sub>s</sub> –	
CRE	Regulated transcription coactivators (Coativadores de transcrição regulados por CREB)
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRC	Doença renal crônica
DRD	Doença Renal Diabética
eGFR	Taxa de Filtração Glomerular Estimada
FC	Frequência cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Peptídeo inibidor gástrico
GLP-1	Peptídeo-1 semelhante ao glucagon
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HR	Hazard Ratio / Razão de risco
IC	Intervalo de Confiança
ICa	Insuficiência Cardíaca
IL-6	Interleucina-6
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events (Eventos cardiovasculares maiores)
min	Minuto
mL	Mililitros
m <sup>2</sup>	Metro quadrado

mmHg	Milímetros de mercúrio
mTOR	Mechanistic target of rapamycin (Alvo mecanístico da rapamicina)
NHYA	New York Heart Association (Classificação funcional da insuficiência cardíaca)
NFD- $\kappa$ B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NPD	Neuropatia Periférica Diabética
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Proteína C-reativa
PPAR- $\gamma$	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
RPD	Retinopatia Diabética
SGLT2	Inibidor do cotransportador sódio-glicose 2
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral
TTGO-1h	Tolerância à glicose medida 1 hora após ingestão
TTGO-2h	Tolerância à glicose medida 2 horas após ingestão
UACR	Relação albumina/creatinina urinária
VERTIS CV	eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
2.1 DIABETES MELLITUS: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA .....	15
2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2: FISIOPATOLOGIA E SINTOMATOLOGIA .....	16
2.3 COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	18
2.4 TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DA DM2.....	19
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
3.1. OBJETIVO GERAL .....	21
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>21</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>22</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>41</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus é uma doença crônica endócrino-metabólica que se caracteriza pela elevada concentração de glicose no sangue, em decorrência da incapacidade de produção ou de absorção do hormônio insulina pelo corpo, o qual a longo prazo pode resultar em sequelas para o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos (Organização Pan-Americana da Saúde, 2023). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2024), aproximadamente 830 milhões de pessoas convivem com a diabetes, e sua prevalência apresentou um aumento significativo nos últimos 30 anos, especialmente em países de média e baixa renda.

A etiologia dessa doença é heterogênea, influenciada por fatores biológicos, genéticos e ambientais e sua principal classificação é baseada na etiopatogenia que define os seus principais tipos: diabetes tipo 1 (DM1), diabetes tipo 2 (DM2) e Diabetes gestacional (DMG) (Rodacki, 2023). O DM2 é o mais comum, representando 95% dos casos, sendo a maioria em adultos e ocorre quando o organismo se torna resistente à insulina ou não a produz o suficiente (OPAS,2023). Antigamente, era também conhecido como diabetes de início na idade adulta, porém os casos infanto-juvenis se tornam cada vez mais presentes (OMS,2024)

Os sintomas do DM2 podem ser discretos, o que contribui para um diagnóstico tardio com maior possibilidade de complicações como retinopatias, nefropatias, cardiopatias, derrames e amputação de membros inferiores (Castro, 2021). De acordo com a OMS (2024) em 2021, cerca de 11% dos óbitos por doenças cardiovasculares ocorreram pelo alto índice glicêmico dos indivíduos. Além disso, no mesmo ano foram registrados 2 milhões de óbitos causados pela diabetes e doenças renais resultantes da diabetes.

Os atuais tratamentos do DM2 possuem como objetivo controlar os níveis glicêmicos, através do incentivo à prática de exercícios físicos, dieta balanceada e o uso de fármacos antiglicemiantes (Araújo, 2000). O uso desses medicamentos podem ser isolados ou em associação entre as diferentes classes. A redução da glicemia é a meta do tratamento, contudo algumas classes desses fármacos como os inibidores de SGLT-2 mostram-se eficazes tanto pela inibição da reabsorção de glicose, bem como na redução da mortalidade cardiovascular, doenças renais e cardíacas, atuando na prevenção dessas complicações (Palmer, 2021).

Tendo em vista o exposto acima, este trabalho possui como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para avaliar, de forma sistemática e crítica, a eficácia de medicamentos para o tratamento do DM2, focando nos impactos cardiovasculares e renais desses fármacos.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2. 1. Diabetes Mellitus : Definição e epidemiologia

O Diabetes mellitus é uma doença crônica endócrino-metabólica que se caracteriza pela elevada concentração de glicose no sangue, em decorrência da incapacidade de produção ou de absorção do hormônio insulina pelo corpo, o qual a longo prazo pode resultar em sequelas para o coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos (Organização Pan-Americana da Saúde, 2023). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2024), aproximadamente 830 milhões de pessoas convivem com a diabetes, e sua prevalência apresentou um aumento significativo nos últimos 30 anos. Estima-se que 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos convivam com a doença, correspondendo a 10,5% dessa população. As projeções indicam crescimento contínuo, alcançando 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045 (Figura 1).

Um problema importante é o subdiagnóstico: cerca de 240 milhões de pessoas têm diabetes sem saber, sendo que quase 90% vivem em países de baixa e média renda. Em regiões como África, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, mais da metade dos casos permanecem não diagnosticados (Magliano, 2021). No cenário brasileiro, a condição também apresenta grande relevância epidemiológica. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (PNS 2013) indicam que 6,2% da população referiu diagnóstico de diabetes, evidenciando sua importância como problema de saúde pública.

Figura 1: Número de adultos (20–79 anos) com diabetes segundo a classificação de renda do Banco Mundial em 2021 e 2045

De um olhar	2021			2045		
	Número de pessoas com diabetes (milhões)	Prevalência do diabetes <sup>eu</sup> (%)	Prevalência comparativa do diabetes <sup>li</sup> (%)	Número de pessoas com diabetes (milhões)	Prevalência do diabetes <sup>eu</sup> (%)	Prevalência comparativa do diabetes <sup>li</sup> (%)
Mundo	536.6	10.5%	9.8	783.2	12.2%	11.2
Países de alta renda	103.9	11.1%	8.4	117.7	12.4%	10.3
Países de renda média	414.0	10.8%	10.5	623.3	13.1%	12.0
Países de baixa renda	18.7	5.5%	6.7	42.2	6.1%	7.0
Número de mortes por diabetes	6,7 milhões		–		–	

eu A prevalência é padronizada para cada população nacional para o respectivo ano

li A prevalência é padronizada para a população mundial do respectivo ano

Fonte: ATLAS DE DIABETES DA IFDI [Internet]. 10ª edição. DJ de Magliano, Boyko EJ; Comitê científico do IDF Diabetes Atlas 10ª edição. Bruxelas: [Federação Internacional de Diabetes](#); 2021.

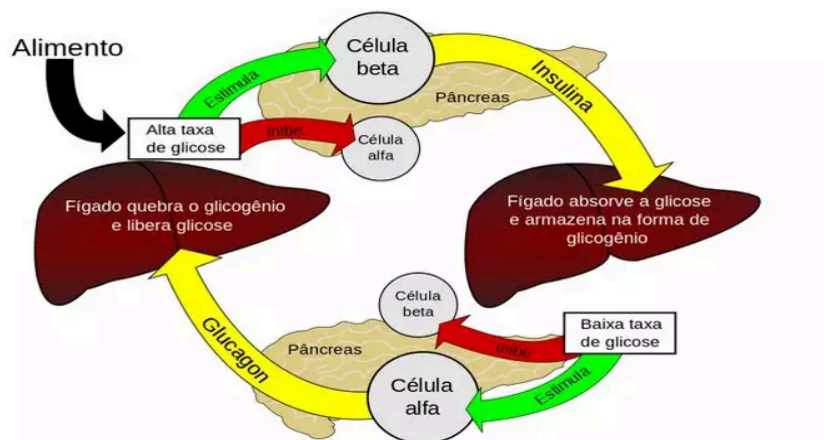
## **2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2: Fisiopatologia, Sintomática e Diagnóstico**

Na fisiopatologia do DM2, compreender o metabolismo da glicose é fundamental para entender como se desenvolvem as alterações que culminam na hiperglicemia crônica. A glicose é um monossacarídeo essencial ao metabolismo, atuando como a principal fonte de energia do organismo, especialmente no sistema nervoso central, que não possui reservas significativas desse nutriente em suas células e depende de suprimento contínuo pela corrente sanguínea. No interior celular, esse monossacarídeo participa das etapas metabólicas responsáveis pela geração de ATP, como a glicólise (quebra da glicose), o ciclo de Krebs e a cadeia transportadora de elétrons, assegurando o fornecimento de energia para as funções vitais do corpo (Norris, 2018).

O fígado é fundamental na manutenção da glicemia, atuando tanto no armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio, por meio da glicogênese, quanto na produção de glicose a partir de outras moléculas através da gliconeogênese. Quando ocorre jejum ou redução da ingestão de carboidratos, ele libera glicose na circulação pela glicogenólise, para evitar quedas significativas nos níveis de açúcar no sangue (Guyton & Hall, 2011).

O pâncreas participa diretamente do controle da glicemia por meio da produção dos hormônios insulina e glucagon nas ilhotas de Langerhans. As células beta liberam insulina, que facilita a captação de glicose pelos tecidos sensíveis ao hormônio, como músculo e tecido adiposo, além de reduzir a produção hepática de glicose ao inibir gliconeogênese e lipólise. As células alfa, por sua vez, secretam glucagon, que estimula o fígado a liberar glicose na circulação, especialmente durante o jejum. A atuação combinada desses hormônios permite ajustes contínuos na concentração de glicose no sangue, preservando a homeostase metabólica. (Montenegro. 2013).

Figura 2: Homeostase da glicose



Fonte: Educa mais Brasil (2020)

Quando esse sistema de controle da glicose é alterado, desenvolve-se o quadro característico do DM2. A doença começa pela resistência à insulina, situação em que músculos, fígado e tecido adiposo passam a responder de forma reduzida ao hormônio. Para manter a glicemia dentro dos limites normais, o pâncreas aumenta a liberação de insulina, mas essa compensação não se sustenta por longos períodos. A demanda contínua, associada ao excesso de nutrientes, ao acúmulo de ácidos graxos e a processos inflamatórios leves, provoca estresse celular nas células beta. Com o tempo, essas células perdem parte da sua capacidade de funcionamento e secreção, o que reduz a disponibilidade de insulina e favorece a instalação da hiperglicemia crônica observada no DM2 (Galicia-Garcia, 2021).

O DM2 apresenta uma variedade de manifestações clínicas, que diferem em intensidade e repercussão na saúde do paciente. Entre os sinais mais frequentes estão a polidipsia, caracterizada pelo aumento da sede, a poliúria, que se traduz em elevação da frequência urinária, e a polifagia, ou aumento do apetite. Esses sintomas refletem a incapacidade do organismo em metabolizar a glicose de maneira adequada, resultando em hiperglicemia persistente (Brasil, 2006). Além disso, pacientes com DM2 podem apresentar perda de peso inexplicada, sensação de cansaço constante e visão turva, manifestações associadas à desidratação e aos efeitos prolongados da glicose elevada sobre os tecidos oculares (Reis *et al.*, 2022).

O diagnóstico de DM é recomendado quando se observa glicemia de jejum (GJ) maior ou igual a 126 mg/dL, que corresponde à medida da concentração de glicose no

sangue após jejum de pelo menos 8 horas; hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a 6,5%, que avalia a média da glicose sanguínea nos últimos 2 a 3 meses; glicemia de 1 hora no teste oral de tolerância à glicose (TTGO-1h) maior ou igual a 209 mg/dL; ou glicemia de 2 horas no TTGO (TTGO-2h) maior ou igual a 200 mg/dL, testes que avaliam a capacidade do organismo de metabolizar a glicose após ingestão de 75 g de glicose em jejum. Caso apenas um exame apresente alteração, ele deve ser repetido para confirmação.

O uso do ponto de corte de HbA1c maior ou igual a 6,5% foi sugerido em 2009 pelo International Expert Committee, com base em estudos populacionais que também avaliaram GJ e TTGO-2h. A análise de nove estudos realizados em cinco países, envolvendo 44.623 participantes entre 20 e 79 anos, mostrou associação significativa entre HbA1c e retinopatia diabética, complicação microvascular do DM caracterizada por lesões na retina, com odds ratio (OR) de 16,8, intervalo de confiança de 95% entre 2,3 e 123,7, e  $p = 0,01$ , confirmando a relevância clínica desse critério (Rodacki, 2024).

### **2.3 Complicações Crônicas da DM2**

O DM2 representa cerca de 90% a 95% de todos os casos de diabetes e é considerado o principal fator de risco para danos nos sistemas macrovasculares e microvasculares (Faselis *et al.*, 2020). Indivíduos com DM2 apresentam risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver complicações cardiovasculares em comparação a não diabéticos, resultando em mortalidade elevada e menor expectativa de vida (Tang *et al.*, 2019). Além disso, a duração prolongada da doença aumenta progressivamente o risco de eventos microvasculares e macrovasculares, impactando negativamente a recuperação funcional e cognitiva após eventos cardiovasculares.

As complicações macrovasculares incluem infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana. O dano cardiovascular nesse contexto ocorre por múltiplos mecanismos interligados, que aceleram o processo aterosclerótico, favorecendo a geração de trombos e aumentando o risco de eventos cardiovasculares agudos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. A hiperglicemia crônica e a resistência à insulina promovem disfunção endotelial, prejudicando a liberação de óxido nítrico e aumentando a

permeabilidade vascular, o que facilita a formação de placas ateroscleróticas (Grundy *et al.*, 2019). Além disso, a glicose elevada contribui para a glicação de proteínas e a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que alteram a elasticidade vascular e estimulam respostas inflamatórias. A ativação de vias inflamatórias, como NF- $\kappa$ B, resulta em aumento de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-6 e proteína C-reativa. O estresse oxidativo gerado por essas condições causa apoptose de células endoteliais e musculares lisas, comprometendo a integridade vascular (Cole & Florez, 2020).

Estudos demonstram que indivíduos diabéticos com DCV apresentam maior mortalidade e pior prognóstico quando comparados a pacientes sem DM, reforçando a importância do controle glicêmico (Lehrke & Marx, 2017). As complicações microvasculares incluem doença renal diabética (DRD), neuropatia diabética (NPD) e retinopatia diabética (RPD). A Doença Renal Diabética (DRD) é caracterizada pela redução progressiva da filtração glomerular, hiperglicemia persistente e albuminúria, podendo ser agravada por hipertensão, obesidade e dislipidemia. A DRD é a principal causa de doença renal crônica terminal, aumentando em duas vezes o risco cardiovascular (Cole & Florez, 2020).

## **2.4 Terapias para o tratamento da DM2**

O manejo do DM2 envolve abordagem multifatorial, incluindo mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas individualizadas. Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, a escolha do tratamento deve considerar fatores como risco cardiovascular, função renal, índice de massa corporal (IMC), eficácia glicêmica, risco de hipoglicemia, custo e preferência do paciente (Rodcki, 2024).

Entre as classes de antidiabéticos disponíveis destacam-se: biguanidas, como a metformina; inibidores de SGLT2; agonistas do receptor de GLP-1; co-agonistas GIP/GLP-1, como a tirzepatida; tiazolidinedionas; sulfonilureias; e inibidores da DPP-4. Cada classe possui perfil clínico específico: As biguanidas são medicamentos antidiabéticos, sendo a metformina a mais utilizada no tratamento do DM2, aprovada pela FDA em 1994 é considerada primeira linha nas últimas décadas. Historicamente, este

medicamento deriva da planta *Galega officinalis*, da qual se isolou a galegina, responsável por reduzir a glicose no sangue. Outros biguanídeos, como fenformina e buformina, foram usados no passado, mas retirados do mercado devido a toxicidade e risco de acidose láctica. O mecanismo de ação dos biguanídeos envolve a inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, causando redução do consumo de oxigênio, aumento da razão AMP/ATP (adenosina monofosfato/adenosina trifosfato) e ativação da AMP quinase (AMPK – AMP-activated protein kinase), que atua regulando alvos-chave como CRTCs (CREB-regulated transcription coactivators) hepáticos no diabetes (Di Magno, 2022);

Os agonistas de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), como semaglutida e liraglutida, mimetizam a ação do hormônio endógeno GLP-1, ativando seus receptores no pâncreas e no cérebro. Essa ativação aumenta a secreção de insulina de forma dependente da glicose, reduz a liberação de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e induz saciedade, contribuindo para o controle glicêmico, perda de peso e proteção cardiovascular (Semaglutida, 2025).

Os agonistas duplos de GLP-1/GIP, exemplificados pela tirzepatida, atuam em dois receptores simultaneamente: GLP-1 e GIP (peptídeo inibidor gástrico). Essa ação combinada aumenta ainda mais a secreção de insulina, melhora a sensibilidade à insulina, reduz a produção de glucagon e retarda o esvaziamento gástrico, promovendo maior saciedade e controle glicêmico mais efetivo, além de efeitos benéficos sobre peso e função renal (Monjauro, 2023). Os inibidores do SGLT2 (cotransportador sódio-glicose 2), como ertugliflozina e canagliflozina, bloqueiam a reabsorção renal de glicose nos túbulos proximais, promovendo excreção urinária de glicose (glicosúria) e conseqüente redução da glicemia. Além disso, a perda de sódio associada contribui para a redução da pressão intraglomerular, oferecendo proteção renal adicional (Vallon, 2021).

Os inibidores da DPP-4 aumentam os níveis de incretinas endógenas, como o GLP-1, ao inibir sua degradação. Isso resulta em maior secreção de insulina dependente da glicose e menor produção de glucagon, sem os efeitos significativos de saciedade ou atraso gástrico observados nos agonistas de GLP-1. Os inibidores da alfa-glicosidase, como a acarbose, atuam no intestino delgado, retardando a digestão e absorção de carboidratos após as refeições. Essa ação diminui os picos de glicemia pós-prandiais e reduz o estresse oxidativo relacionado à hiperglicemia (Vella, 2012). Por fim, as tiazolidinedionas

(agonistas do PPAR- $\gamma$ ), exemplificadas pela pioglitazona, ativam receptores nucleares presentes em tecido adiposo, músculo e fígado, modulando a expressão de genes relacionados ao metabolismo da glicose e lipídeos, aumentando a captação de glicose pelos tecidos periféricos, reduz a produção hepática de glicose e melhora a sensibilidade insulínica (Smith, 2001).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar, por meio de revisão de literatura, o impacto das principais terapias antidiabéticas nos desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com DM2.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar e analisar ensaios clínicos randomizados que investigaram os efeitos das terapias antidiabéticas em pacientes com DM2
- Descrever os principais desfechos cardiovasculares analisados nesses estudos;
- Descrever os principais desfechos renais avaliados nos ensaios.

### **4. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, abordagem metodológica que, embora não exija estratégias de busca rigidamente padronizadas, permite uma análise crítica mais ampla e interpretativa dos estudos selecionados (Camargo *et al.*, 2023) . A busca foi realizada nas principais bases de dados como: PubMed, Lilacs, Science e periódicos CAPES; considerando como critérios de inclusão, publicações entre 2020 e 2025, com acesso livre e gratuito, publicados em português ou inglês, utilizando os termos-chave “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Hypoglycemic Agents”, “Cardiovascular” e “Kidney”, combinados com operadores booleanos (AND, OR) , com temática relacionada aos impactos cardiovasculares e renais das terapias antidiabéticas, enquanto os critérios de

exclusão foram artigos duplicados, não relacionáveis, resumos de congressos e revisões bibliográficas. Os estudos selecionados foram analisados detalhadamente, extraindo-se dados sobre autor, objetivo, metodologia, intervenções e principais resultados. Os achados foram apresentados de forma narrativa, complementados por uma tabela resumindo características, resultados e implicações clínicas, reforçando a importância do manejo terapêutico para prevenção de complicações macrovasculares e microvasculares.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No levantamento bibliográfico realizado, foram inicialmente identificados 131 artigos nas bases de dados selecionadas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 15 estudos foram considerados elegíveis para análise. Os resultados encontrados apresentam como medicamentos de diferentes classes de antidiabéticos possuem impactos variados sobre os desfechos renais e cardiovasculares, diferenciando-se em magnitude, mecanismos de ação e consistência dos efeitos. Entre os medicamentos avaliados, observam-se benefícios complementares, porém não equivalentes, de agonistas de GLP-1, duplos agonistas, inibidores de SGLT2 e outros antidiabéticos tradicionais.

Entre os agonistas de GLP-1, os estudos analisados demonstram que a semaglutida apresenta benefícios cardiovasculares e renais consistentes em pacientes com DM2 em diferentes graus de doença renal crônica. Segundo o estudo clínico randomizado de Perkovic e colaboradores (2024), o uso da semaglutida reduziu em 24% o risco de ocorrer um evento de desfecho primário em comparação ao placebo. O desfecho primário do estudo foi um composto de eventos graves de doença renal, incluindo início de insuficiência renal (diálise prolongada, transplante renal ou eGFR  $<15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> por  $\geq 28$  dias), redução sustentada de  $\geq 50\%$  na eGFR e morte por causas renais ou cardiovasculares. Foram também definidos três desfechos secundários confirmatórios principais: a inclinação total da eGFR ao longo do estudo, os eventos cardiovasculares maiores (infarto não fatal, AVC não fatal ou morte cardiovascular) e a mortalidade por todas as causas. O grupo tratado apresentou 331 eventos em comparação a 410 eventos no grupo controle (razão de risco = 0,76; intervalo de confiança de 95%: 0,66–0,88), com significância estatística ( $P = 0,0003$ ). Os resultados foram favoráveis na diminuição do

desfecho primário renal (razão de risco = 0,71; IC 95%, 0,56 a 0,89) e para mortes de causa cardiovascular (HR: 0,71; intervalo de confiança de 95%, 0,56 a 0,89). Para os desfechos secundários, a semaglutida também apresentou bom desempenho com uma redução da inclinação média anual de filtração glomerular em 1,16 por minuto a cada 1,73 m<sup>2</sup> no grupo do medicamento, diminuição de 18% de risco em eventos cardiovasculares maiores (HR: 0,82; intervalo de confiança de 95%, 0,68 a 0,98; P=0,029) e de 20% por qualquer outra causa (HR: 0,80; intervalo de confiança de 95%, 0,67 a 0,95, P=0,01). Eventos adversos graves foram relatados em maior proporção ao grupo placebo (49,6% vs. 53,8%).

No mesmo sentido, Mahaffey e colaboradores (2024) observaram um grupo de 3533 pessoas, com uma parcela dos participantes com ICa, 342 pessoas (19,4%) do grupo semaglutida e 336 pessoas (19,0%) do grupo placebo. O estudo randomizado FLOW teve uma mediana de acompanhamento de 3,4 anos, os quais concluíram que o tratamento com semaglutida prolongou o tempo até a aparição dos primeiros eventos de insuficiência cardíaca, morte por causas cardiovasculares ou ambos os casos juntos. A redução de risco foi semelhante entre os pacientes com ICa pré-existente (HR: 0,73; IC 95%: 0,54-0,98; P = 0,0338) e os paciente sem ICa (HR: 0,72; IC 95%: 0,58-0,89; P = 0,0028) e independente do tratamento, o risco de desfecho de ICa e morte por causa cardiovascular foi maior para pacientes mais graves definidos como classe funcional III da NHYA, caracterizados por estarem confortáveis em repouso, porém apresentam fadiga, dispneia, palpitações ou angina com atividades físicas menores que as habituais, e com subtipo de fração de ejeção reduzida por ICa.

Pratley e seus colaboradores (2025) corroboram esses achados, em uma análise post-hoc do estudo anterior realizado com 3533 pessoas para acompanhamento durante 3,4 anos, distribuídos na classificação KDIGO renal entre valores de baixo e moderado em 242 pessoas (6,8%), de alto em 878 (24,9%) e de muito alto em 2412 (68,3%). A semaglutida apresentou redução no risco cardiovascular grave, como AVC e morte cardiovascular em 18% (HR= 0,82; intervalo de confiança de 95%: 0,68-0,98); P = 0,03) entre todos os níveis de categorias renais.

Em contrapartida, temos o estudo de Wiviott e colaboradores (2018), que avaliou 17.160 pacientes com diabetes tipo 2 por uma mediana de 4,2 anos, para receberem dapagliflozina ou placebo. Diferentemente do padrão observado com agonistas de GLP-1,

a dapagliflozina não reduziu significativamente um evento cardiovascular maior (MACE), com 8,8% no grupo dapagliflozina versus 9,4% no placebo (HR 0,93; IC 95%: 0,84–1,03; P=0,17). Por outro lado, o estudo demonstrou benefícios robustos em desfechos de insuficiência cardíaca e renais. A dapagliflozina reduziu em 17% o composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (4,9% vs. 5,8%; HR 0,83; IC 95%: 0,73–0,95; P=0,005), efeito principalmente impulsionado pela redução de 27% na hospitalização por insuficiência cardíaca (RR 0,73; IC 95%: 0,61–0,88). No desfecho renal composto, a taxa de eventos foi menor no grupo dapagliflozina (4,3% vs. 5,6%; RR 0,76; IC 95%: 0,67–0,87), evidenciando proteção consistente contra progressão da doença renal crônica (DRC). Essas diferenças refletem mecanismos de ação distintos: enquanto os agonistas de GLP-1 atuam em vias inflamatórias e ateroscleróticas, gerando benefícios cardiovasculares amplos, os inibidores de SGLT2 apresentam efeitos mais marcados sobre hemodinâmica renal e controle volêmico, favorecendo desfechos de insuficiência cardíaca e progressão da doença renal.

Estudos recentes também destacam a eficácia da cotadutida, um agonista duplo GLP-1/GIP, no manejo de parâmetros renais e glicêmicos. Selvarajah e colaboradores (2024) avaliaram 416 pacientes escolhidos durante o período de agosto de 2020 e abril de 2022. 248 participantes foram aleatoriamente definidos a receber cotadutida de 100 µg (n = 52), 300 µg (n = 48), 600 µg (n = 51), semaglutida 1 mg (n = 45) ou placebo (n = 51) durante 26 semanas e somente 235 dos pacientes concluíram o tratamento, o restante não prosseguiu pela ocorrência de eventos adversos. O tratamento com a cotadutida apresentou redução significativa na UACR com maior eficácia nas doses mais elevadas. Na 14ª semana, as dosagens de 300 µg e 600 µg de cotadutida apresentaram redução de 43,9% e 49,9% da UACR, a semaglutida apresentou redução de 35,6%, enquanto o placebo apresentou somente de 12,9%. Além disso, pacientes com filtração glomerular diminuída também apresentaram redução significativa da albuminúria com o uso da cotadutida após as 26 semanas.

Parker e seus colaboradores (2022) corroboraram esses achados, mostrando que pacientes tratados com cotadutida (n=21) apresentaram maior permanência na faixa alvo da glicose durante o monitoramento contínuo (+14,79% vs. -21,23%, p = 0,001), uma diminuição na área do teste de tolerância em refeições mista feita a partir da curva de concentração da glicose. Entre os pacientes que possuíam micro ou macroalbuminúria desde o princípio, houve uma redução de 51% na relação albumina-creatinina na urina no

32º dia, comparado ao placebo. Contudo, apesar da diminuição da albumina, a taxa de filtração glomerular estimada não variou significativamente entre os grupos.

A efpeglenatida, outro agonista de GLP-1, apresentou efeitos cardiorenais positivos em dois estudos distintos. Gerstein e seus colaboradores (2021) avaliaram 4076 pessoas de forma randômica, sendo 2717 indivíduos designados a receber a efpeglenatida, enquanto o restante recebeu placebo durante um tempo médio de 1,81 anos. Ao final, ocorreu um MACE em 189 dos participantes que receberam o medicamento, o equivalente a 7% do grupo (3,9 eventos por 100 pessoas-ano), enquanto no placebo houve a incidência em 125 participantes, que corresponde a 9,0% (5,3 eventos por 100 pessoas-ano). Também ocorreu um desfecho renal composto em 353 pacientes que receberam a efpeglenatida (13%) e em 250 dos pacientes que receberam o placebo (18,4%). Sintomáticas como constipação, náuseas, vômito, diarreia foram mais recorrentes no grupo teste do que com o placebo. Em estudo subsequente ( Gerstein *et al.*, 2025), com duração mediana de 1,8 anos, apresentou resultados favoráveis ao uso da efpeglenatida com ocorrência de MACE em somente 84 participantes (6,2%) na dose de 6mg, e de 105 (7,7%) na de 4 mg, enquanto o grupo placebo apresentou em 125 pacientes (9,2%). As doses mais elevadas do fármaco também apresentaram redução nos desfechos secundários incluindo o composto de MACE, revascularização coronariana ou hospitalização por angina instável (HR, 0,73 para 6 mg, P=0,011; FC, 0,85 para 4 mg, P=0,17). Da mesma forma houve redução nos desfechos primários renais (HR, 0,61 para 6 mg, P=0,0072; HR, 0,97 para 4 mg, P=0,83) e cardiovasculares (HR, 0,63 para 6 mg, P=0,0002; FC, 0,81 para 4 mg, P=0,067) os quais foi observado uma clara relação dose-resposta.

Esses achados clínicos são sustentados por mecanismos fisiopatológicos bem descritos na literatura, uma vez que a ação dos agonistas de GLP-1 contribui para a proteção cardiovascular ao reduzir a inflamação e estabilizar as placas ateroscleróticas, prevenindo a remodelação vascular e diminuindo a ativação e o acúmulo de macrófagos nas lesões. No infarto do miocárdio, esses fármacos auxiliam na recuperação do tecido cardíaco por mecanismos relacionados à proteção mitocondrial e à ativação de vias de crescimento e sobrevivência celular; Na insuficiência cardíaca, os agonistas do GLP-1 ajudam a corrigir alterações no manejo do cálcio, reduzem a hipertrofia do coração e melhoram a função mitocondrial; e em quadros de cardiomiopatia, promovem melhora do metabolismo energético e da função mitocondrial, além de reduzir a inflamação e a morte das células do músculo cardíaco (Ma *et al.*, 2021).

O efeito renoprotetor da liraglutida, outro agonista da GLP-1, em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem sido evidenciado em diversos estudos clínicos. Segundo Caruso e colaboradores (2025) o estudo de duração de 18 meses para o tratamento com a liraglutida demonstrou efeitos renoprotetores e vasculares significativos em pacientes com diabetes tipo 2, como um aumento na oxigenação tecidual, através do marcador TcPO<sub>2</sub> com melhora de 10,9 mmHg, uma diminuição do UACR (diferença estimada, -103,9 mg/g de Cr, IC 95%, -170,8 a -37,1, p = 0,003), da proteína c-reativa e interleucina-6, e um aumento da concentração de células progenitoras circulantes e endoteliais para CD34, CD133, KDR, CD34/KDR e CD34/CD133/KDR com estabilidade nos 6 meses até o final dos 18, além do aumento significativo nos níveis do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A).

Complementando esses achados, uma meta-análise recente que envolveu sete ensaios clínicos randomizados com 473 participantes demonstrou que a liraglutida reduziu significativamente a UACR em pacientes com diabetes tipo 2, com uma diferença média ponderada de -11,76 mg/g (IC 95%, -21,71 a -1,81; P = 0,02) em relação ao controle, incluindo placebo ou medicamentos ativos. Reduções mais expressivas foram observadas em pacientes com HbA1c acima de 8,0%, acompanhamento superior a 12 semanas com idade menor que 60 anos, reforçando o potencial da liraglutida em retardar a progressão da nefropatia diabética em subgrupos de maior risco ( Wang et al. 2025).

Além disso, a ertugliflozina, um inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), tem demonstrado efeitos benéficos na função renal e em marcadores de albuminúria. Dagogo-Jack e seus colaboradores (2021) relataram que, em seu estudo randomizado realizado com 8.246 pessoas para acompanhamento durante uma mediana de 3,5 anos, os resultados apresentaram uma menor taxa de eventos (eventos por 1000 pessoas-ano) de desfecho renal exploratório no grupo ertugliflozina do que no placebo (6,0 vs 9,0); a FC (IC 95%) foi 0,66 (0,50, 0,88). Após os 60 meses, o grupo utilizando a ertugliflozina apresentou melhora nos marcadores renais em relação ao placebo, com uma redução consistente de UACR e da queda de eGFR de 16,2% e 2,6 ml respectivamente, com maior efeito nos subgrupos de alto risco de macroalbuminúria e na classificação KDIGO.

Da mesma forma dados agrupados do programa VERTIS, na análise post- hoc realizada por Cherney e colaboradores (2020) corroboram na redução inicial da eGFR pela 6ª semana, seguida da recuperação e manutenção da função renal acima dos dados do

grupo de controle. Pacientes com albuminúria basal apresentaram redução significativa da UACR: -29,5% para a dose de 5 mg e -37,6% para 15 mg ( $p < 0,01$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), enquanto o controle não mostrou melhora significativa. Notavelmente, a eficácia glicêmica medida pela HbA1c foi semelhante entre os grupos, sugerindo que os efeitos renais observados da ertugliflozina são independentes do controle glicêmico.

O uso de linagliptina em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tem demonstrado não apenas eficácia glicêmica, mas também um perfil de segurança favorável, especialmente em populações mais vulneráveis, como idosos. O estudo de Espende e colaboradores (2020) selecionou de forma randômica 6033 pessoas das quais, 50,7% tinham menos de 65 anos, 35,3% estavam na faixa de 65 a 74 anos e 14,0% tinham 75 anos ou mais durante uma média de 6,3 anos. Os resultados entre a linagliptina e a glimepirida obtiveram perfis semelhantes quanto aos desfechos cardiovasculares. A redução da hemoglobina glicada foi semelhante entre os tratamentos em todas as idades, mas a linagliptina apresentou risco muito menor de hipoglicemia moderada ou grave. Esse grupo também mostrou uma média de 1,54 kg a menos em relação à glimepirida. Embora eventos adversos aumentassem com a idade, eles foram parecidos entre os tratamentos, com a linagliptina ainda mostrando menos casos de quedas e fraturas.

Este achado é reforçado por uma análise combinada de 1.489 pacientes com  $\geq 65$  anos realizada por Nauck *et al.* (2018). Nesse estudo, a linagliptina apresentou risco de hipoglicemia comparável ao placebo tanto às 24 semanas (HR 1,07; IC 95%: 0,84–1,36;  $P = 0,5943$ ) quanto após 1 ano (HR 1,02; IC 95%: 0,81–1,27;  $P = 0,8803$ ), mesmo quando utilizada em combinação com terapias de maior risco de hipoglicemia, como sulfoniluréias ou insulina. Além disso, os autores observaram que pacientes idosos com HbA1c basal  $\geq 7,5\%$  tiveram significativamente mais chances de atingir níveis  $< 7,5\%$  sem episódios de hipoglicemia quando tratados com linagliptina em comparação ao placebo (34,1% vs 13,7%;  $P < 0,0001$ ).

Neste estudo dirigido por Cherney e colaboradores (2021), a hemoglobina glicada dos participantes era de 8,1% com pressão sistólica em média de 144 mmHg com filtração glomerular de 24 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Com o uso da sotagliflozina 400 mg, houve uma redução moderada da HbA1c nas primeiras 26 semanas com maior efeito ao final das 52 semanas. A necessidade de terapia de resgate foi menor nos grupos com sotagliflozina, especialmente na dose de 400 mg. Eventos adversos foram comuns, porém semelhantes

entre os grupos, e eventos cardiovasculares graves foram menos frequentes com sotagliflozina do que com placebo.

Esses achados podem ser contextualizados com os resultados do ensaio multicêntrico de Bhatt *et al.* (2020), que avaliou 10.584 pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, com ou sem albuminúria, randomizados para receber sotagliflozina ou placebo. Bhatt *et al.* observaram uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares compostos, incluindo mortes por causas cardiovasculares, hospitalizações por insuficiência cardíaca e consultas urgentes relacionadas à insuficiência cardíaca (5,6 vs. 7,5 eventos por 100 pacientes-ano; HR=0,74; IC 95%: 0,63–0,88; P<0,001). A preservação da função renal foi sugerida indiretamente, dado que os benefícios cardiovasculares foram consistentes independentemente da presença de albuminúria basal.

O estudo denominado PROCEED realizado por Tanaka e colaboradores (2023) concluiu que entre os 108 participantes investigados não houve mudança significativa entre o grupo placebo e o grupo tratado na melhora da função endotelial pelo uso da ipragliflozina em pacientes com DM2 e doença renal crônica, sugerindo que os benefícios cardiorrenais dos SGLT2i provavelmente não são mediados por melhora endotelial no curto prazo. Sua ação anti-glicêmica foi reconhecida quando comparada entre grupos pela redução do IMC e a HbA1c.

Essa interpretação encontra suporte na meta-análise de Neuen *et al.* (2025), que incluiu 70.361 participantes em 10 ensaios randomizados, demonstrando que os inibidores de SGLT2 reduzem de forma consistente a progressão da DRC, lesão renal aguda grave e insuficiência renal independentemente da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) basal ou do grau de albuminúria. Esses dados sugerem que os efeitos protetores renais observados com a classe dos SGLT2i podem ser mediados por mecanismos hemodinâmicos e metabólicos, como a redução da pressão intraglomerular e do estresse oxidativo, em vez de mudanças imediatas na função endotelial. Portanto, os achados do estudo PROCEED são coerentes com a evidência mais ampla da classe, reforçando que a ipragliflozina pode oferecer proteção renal significativa, mesmo em pacientes com disfunção endotelial limitada, alinhando-se com os resultados observados em outros inibidores de SGLT2 em diferentes estágios de DRC.

Segundo um estudo clínico randomizado realizado por Song e colaboradores em 2021, o tratamento com a utilização de acarbose auxiliou na redução de 31,5% de UACR

(intervalo de confiança [IC] de 95% de -48,4 a -7,5) quando comparado a metformina. Após ajustar para variáveis metabólicas (HbA1c, peso, PAS, triglicerídeos e AUC de GLP-1), o efeito redutor da UACR permaneceu inalterado. A análise por subgrupos (eTFG, glicemia, sexo e UACR basal) mostrou resultados consistentes entre acarbose e metformina. Além disso, 48,6% dos pacientes tratados com acarbose alcançaram redução  $\geq 70\%$  na UACR, comparado a 34,1% no grupo metformina.

Em comparação, Chen *et al.* (2016) investigaram os efeitos da pioglitazona versus acarbose em pacientes diabéticos com função renal preservada a levemente comprometida (eGFR 45–125 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) durante 6 meses. Embora ambos os tratamentos tenham apresentado controle glicêmico semelhante, o grupo da acarbose apresentou redução média da UACR ( $-18 \pm 104$  mg/g), enquanto o grupo da pioglitazona teve variação de  $12 \pm 85$  mg/g, não alcançando diferença estatística significativa entre os grupos ( $p = 0,25$ ). Além disso, a pioglitazona esteve associada a redução discreta da eGFR e ganho de peso corporal, aspectos que não foram observados com acarbose.

À luz dos achados de Song *et al.* (2021) e Chen *et al.* (2016), observa-se que, embora tanto acarbose quanto pioglitazona proporcionem controle glicêmico similar, os efeitos renais podem diferir, sendo o acarbose mais consistente na redução da albuminúria em curto prazo. Os achados sugerem que mecanismos distintos podem mediar os efeitos renoprotetores: a acarbose, possivelmente via modulação do metabolismo pós-prandial e redução do estresse oxidativo, e a pioglitazona, com impactos metabólicos mais amplos, incluindo ganho de peso e efeitos sobre a sensibilidade insulínica, sem melhora significativa na UACR neste período. Esses resultados reforçam o potencial da acarbose como agente adjunto na prevenção da progressão da nefropatia diabética, especialmente em pacientes com risco de ganho ponderal associado a outros antidiabéticos.

Também foi encontrado um estudo sobre o medicamento canagliflozina, um inibidor do co-transportador 2 do sódio-glicose ; segundo a análise feita por Young (2021) e seus colaboradores sobre o programa CANVAS, dentre os 5095 participantes do estudo tratados com insulina, 2100 deles apresentavam HbA1c acima de 74,9 mmol/mol (9,0%) ao final de 12,6 anos de acompanhamento médio da diabetes. A análise mostrou que a canagliflozina proporcionou redução significativa nos eventos cardiovasculares maiores, com HR de 0,86 (IC 95% 0,75–0,97), sem variações relevantes entre os diferentes perfis clínicos avaliados, como quantidade de terapias hipoglicemiantes em uso, tempo de diagnóstico ou níveis iniciais de HbA1c ( $p$ -heterogeneidade  $>0,17$ ). Entre os participantes

que utilizavam insulina, o efeito protetor foi semelhante (HR 0,85; IC 95% 0,72–1,00). Tendências consistentes também foram observadas para demais desfechos cardiovasculares e para o desfecho renal composto, cujo hazard ratio foi de 0,60 (IC 95% 0,47–0,77), sem indicação de heterogeneidade significativa ( $p > 0,37$ ).

No conjunto, esses achados indicam que os benefícios cardiovasculares e renais da canagliflozina se mantêm independentemente da gravidade da doença ou das características clínicas iniciais dos pacientes. O estudo em questão, conduzido por Neal e colaboradores (2017), avaliou mais de 10 mil indivíduos com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. Naquela análise, a canagliflozina demonstrou redução significativa nos eventos cardiovasculares maiores, com razão de risco de 0,86 (IC 95% 0,75–0,97), resultado semelhante ao observado na presente revisão. Além disso, o CANVAS também identificou um efeito favorável sobre desfechos renais, especialmente na progressão da albuminúria e no desfecho renal composto (HR 0,60; IC 95% 0,47–0,77), corroborando o padrão de benefício renal encontrado nos estudos analisados. A consistência entre os resultados reforça que os efeitos cardioprotetores e nefroprotetores da canagliflozina se mantêm em populações distintas e em diferentes contextos metodológicos.

A tirzepatida, agonista duplo do GIP e receptor GLP-1, demonstrou reduzir HbA1c, peso corporal e pressão arterial de forma superior à insulina glargina em pessoas com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular (Heerspink *et al.*, 2022). Em análise pós-hoc do estudo SURPASS-4, Heerspink e colaboradores (2022) observaram a ação do medicamento tirzepatida e da insulina glargina sobre a função renal. Entre 2002 participantes, a taxa de declínio da eGFR foi reduzida pelo tratamento com tirzepatida (-1,4 vs -3,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/ano), especialmente em pacientes com eGFR basal <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e o UACR permaneceu estável (-6,8%) enquanto aumentou com insulina glargina (36,9%). Além disso, o desfecho renal composto ocorreu com menor frequência no grupo tirzepatida (HR 0,58). Esses resultados sugerem que a tirzepatida desacelera a progressão da disfunção renal e *reduz a albuminúria em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular* (Heerspink *et al.*, 2022).

Embora o estudo SURPASS-4 tenha demonstrado que a tirzepatida desacelera o declínio da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) e reduz a albuminúria em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular (Heerspink *et al.*, 2022), uma meta-análise recente conduzida por Karakasis e colaboradores (2023) fornece nuances importantes sobre esses efeitos renais. A revisão sistemática, que analisou oito ensaios

clínicos randomizados envolvendo 9.533 participantes, confirmou que a tirzepatida promove uma redução significativa na razão albumina-creatinina urinária (UACR), incluindo em pacientes com albuminúria basal  $\geq 30$  mg/g, demonstrando um efeito consistente em todas as doses investigadas (5, 10 e 15 mg) e uma relação dose-resposta. No entanto, os autores observaram que o efeito da tirzepatida sobre a eGFR foi neutro, sem alterações significativas na depuração de creatinina (Karakasis *et al.*, 2023).

Quadro 1: Dados compilados dos artigos selecionados sobre o impacto das terapias antidiabéticas em desfechos cardiovasculares e renais para o diabetes mellitus tipo 2.

Título/ Ano	Autor/DOI	Contextualização
Efeitos da Semaglutida na Doença Renal Crônica em Pacientes com Diabetes Tipo 2 (2024).	Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R/ DOI: 10.1056/NEJMoa2403347	O estudo investigou se a semaglutida poderia reduzir complicações renais e cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, um grupo com alto risco de eventos graves. Os resultados mostraram que o medicamento proporcionou proteção significativa tanto para os rins quanto para o coração, reduzindo a progressão da doença renal e a ocorrência de eventos cardiovasculares importantes quando comparado ao placebo. Assim, a semaglutida demonstrou benefício clínico relevante nessa população de alto risco.
Desfechos cardiovasculares com semaglutida por gravidade da doença	Mahaffey KW, Tuttle KR, Arici M, Baeres FMM, Bakris G, Charytan DM, Cherney DZI, Chernin G, Correa-Rotter R, Gumprecht	O estudo FLOW mostrou que, em pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, a semaglutida reduz de forma consistente o risco de eventos cardiovasculares

<p>renal crônica no diabetes tipo 2: o estudo FLOW. (2025).</p>	<p>J, Idorn T, Pugliese G, Rasmussen IKB, Rasmussen S, Rossing P, Sokareva E, Mann JFE, Perkovic V, Pratley R. / DOI: 10.1093/eurheartj/ehae613</p>	<p>graves e de morte, independentemente do estágio da doença renal. Os efeitos benéficos se mantêm em diferentes níveis de função renal e albuminúria, reforçando seu papel como proteção conjunta para coração e rins em uma população de alto risco.</p>
<p>Efeitos da Semaglutida nos Resultados da Insuficiência Cardíaca em Diabetes e Doença Renal Crônica no Estudo FLOW. (2024).</p>	<p>Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P, Rasmussen S, Perkovic V, Nielsen OW, Mann JFE, MacIsaac RJ, Kosiborod MN, Kamenov Z, Idorn T, Hansen MB, Hadjadj S, Bakris G, Baeres FMM, Mahaffey KW./ DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.004</p>	<p>O estudo FLOW, realizado com pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, mostrou que a semaglutida reduz de forma importante o risco de eventos relacionados à insuficiência cardíaca e de morte cardiovascular. Esses efeitos foram observados tanto em participantes com quanto sem insuficiência cardíaca prévia, indicando que o medicamento oferece proteção cardíaca consistente em uma população de alto risco.</p>
<p>Um ensaio randomizado de fase 2b examinou os efeitos do peptídeo-1</p>	<p>Selvarajah V, Robertson D, Hansen L, Jermutus L, Smith K, Coggi A, Sánchez J,</p>	<p>A cotadutida, um medicamento que age em receptores de GLP-1 e glucagon, está sendo investigada como opção</p>

<p>semelhante ao glucagon e do agonista do receptor de glucagon, cotadutida, nos desfechos renais em pacientes com doença renal diabética. (2024).</p>	<p>Chang YT, Yu H, Parkinson J, Khan A, Chung SS, Hess S, Dumas R, Tabbatha P, Jolly S, Elliott TG, Baker J, Lecube A, Derwahl KM, Scott R, Morales C, Peters C, Goldenberg R, Parker VER, Heerspink HJL./ DOI: 10.1016/j.kint.2024.08.023</p>	<p>para melhorar a saúde renal em pessoas com diabetes tipo 2 e doença renal crônica. Neste estudo inicial, o tratamento reduziu de forma consistente a albuminúria e apresentou segurança adequada, indicando um possível efeito protetor nos rins.</p>
<p>Eficácia e segurança do cotadutida, um peptídeo-1 duplo semelhante ao glucagon e agonista do receptor de glucagon, em um estudo randomizado de fase 2a de pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica. (2022) .</p>	<p>Parker VER, Hoang T, Schlichthaar H, Gibb FW, Wenzel B, Posch MG, Rose L, Chang YT, Petrone M, Hansen L, Ambery P, Jermutus L, Heerspink HJL, McCrimmon RJ./ DOI:10.1111/dom.14712</p>	<p>Este estudo de fase 2a avaliou a cotadutida em pacientes com diabetes tipo 2, sobrepeso e função renal moderadamente reduzida. O medicamento melhorou significativamente o controle glicêmico pós-prandial, promoveu redução de peso e indicou potencial efeito protetor renal, com diminuição da albuminúria. Os resultados sugerem que a cotadutida é promissora e merece investigação em estudos maiores e de longo prazo.</p>

<p>Resultados cardiovasculares e renais com efpeglenatida no diabetes tipo 2. (2021).</p>	<p>Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, Lam CS, Khurmi NS, Heenan L, Del Prato S, Dyal L, Kelley R./ DOI: 10.1056/NEJMoa2108269</p>	<p>O estudo investigou a efpeglenatida em pessoas com diabetes tipo 2 e alto risco cardiorenal, mostrando que o medicamento reduziu eventos cardiovasculares e retardou a progressão da doença renal em comparação ao placebo, indicando benefício clínico relevante para esse perfil de pacientes.</p>
<p>Explorando a relação entre a dose de efpeglenatida e os resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2: insights do estudo AMPLITUDE-O. (2023).</p>	<p>Gerstein HC, Li Z, Ramasundarahettige C, Baek S, Kelley RH, Del Prato S, Lam CSP, Lopes RD, Pratley R, Rosenstock J, Sattar N./ DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063716</p>	<p>O estudo avaliou o uso da efpeglenatida em pessoas com diabetes tipo 2, mostrando que o medicamento pode trazer proteção para o coração e os rins. Os resultados sugerem que doses maiores oferecem maiores benefícios, indicando que a escolha da dose pode influenciar a eficácia do tratamento nessa população de alto risco.</p>

<p>Eficácia glicêmica e segurança do inibidor de SGLT2 ertugliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica estágio 3: uma análise do estudo randomizado VERTIS CV. (2021).</p>	<p>Dagogo-Jack S, Pratley RE, Cherney DZI, McGuire DK, Cosentino F, Shih WJ, Liu J, Frederich R, Mancuso JP, Raji A, Gantz I./ DOI: 10.1136/bmjdr-2021-002484</p>	<p>Em análises de pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica estágio 3, a ertugliflozina demonstrou melhorar o controle glicêmico, reduzir peso corporal e pressão arterial, além de manter a função renal estável. O medicamento foi bem tolerado, indicando potencial benefício em pessoas com comprometimento renal moderado a grave, com eficácia ligeiramente menor em pacientes com DRC estágio 3B.</p>
<p>A liraglutida melhora a perfusão periférica e os marcadores de angiogênese e inflamação em pessoas com diabetes tipo 2 e doença arterial periférica: um acompanhamento de 18 meses de um ensaio clínico randomizado. (2025).</p>	<p>Caruso P, Maiorino MI, Longo M, Maio A, Scappaticcio L, Di Martino N, Carbone C, Barrasso M, Caputo M, Gicchino M, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K / DOI: 10.1111/dom.16419</p>	<p>Em um estudo de 18 meses com pessoas com diabetes tipo 2 e doença arterial periférica, a liraglutida demonstrou melhorar a perfusão periférica, reduzir marcadores de inflamação e albuminúria, além de aumentar células progenitoras e fatores de angiogênese. Esses resultados sugerem efeitos vasculares e renais benéficos duradouros, reforçando o potencial da liraglutida como terapia adjunta em pacientes com alto risco cardiovascular.</p>

<p>Resultados cardiovasculares e segurança com linagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4, em comparação com a glimepirida de sulfonilureia em idosos com diabetes tipo 2: uma análise de subgrupo do estudo randomizado CAROLINA. (2021)</p>	<p>Espeland MA, Pratley RE, Rosenstock J, Kadowaki T, Seino Y, Zinman B, Marx N, McGuire DK, Andersen KR, Mattheus M, Keller A, Weber M, Johansen OE./ DOI: 10.1111/dom.14254</p>	<p>Em pacientes com diabetes tipo 2, a linagliptina e a glimepirida apresentaram eficácia semelhante para desfechos cardiovasculares e mortalidade, independentemente da idade. No entanto, a linagliptina mostrou menor risco de hipoglicemia, quedas e fraturas, destacando seu perfil de segurança favorável, especialmente em pacientes mais idosos.</p>
<p>Eficácia e segurança da sotagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal grave. (2021)</p>	<p>Cherney DZI, Ferrannini E, Umpierrez GE, Peters AL, Rosenstock J, Carroll AK, Lapuerta P, Banks P, Agarwal R. / DOI:10.1111/dom.14513</p>	<p>Este estudo avaliou a sotagliflozina em adultos com diabetes tipo 2 e doença renal crônica estágio 4, comparando duas doses do medicamento com placebo ao longo de 52 semanas. Embora a redução da HbA1c não tenha sido significativa na semana 26, houve melhora modesta na semana 52, além de pequenas reduções no peso e na pressão arterial. A função renal permaneceu estável e o perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores, indicando boa tolerabilidade na população estudada.</p>

<p>Efeito da ipragliflozina na disfunção endotelial em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica: um ensaio clínico randomizado. (2023)</p>	<p>Tanaka A, Okada Y, Torimoto K, Kamei N, Hirai H, Kono T, Sugimoto K, Teragawa H, Taguchi I, Maruhashi T, Sonoda S, Kurozumi A, Inagaki S, Oshita C, Hisauchi I, Takahashi K, Higashi Y, Shimabukuro M, Koichi N;/ DOI: 10.1016/j.diabet.2023.101447</p>	<p>O estudo PROCEED mostrou que, em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal leve a moderada, a ipragliflozina reduziu glicemia e peso, mas não melhorou a função endotelial vascular. Isso indica que os benefícios cardiorrenais dos SGLT2i provavelmente ocorrem por outros mecanismos, não diretamente pela melhora da função endotelial.</p>
<p>Efeitos da canagliflozina em comparação com placebo nos principais eventos cardiovasculares e renais adversos em grupos de pacientes com diferentes níveis basais de HbA<sub>1c</sub>, duração da doença e intensidade do tratamento: resultados do Programa CANVAS. (2021).</p>	<p>Young TK, Li JW, Kang A, Heerspink HJL, Hockham C, Arnott C, Neuen BL, Zoungas S, Mahaffey KW, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Neal B, Jardine M./ DOI: 10.1056/NEJMoa1611925</p>	<p>A análise do Programa CANVAS mostrou que, mesmo diante da diversidade clínica do diabetes tipo 2, incluindo diferenças no tempo de doença, controle glicêmico e complexidade do tratamento, a canagliflozina reduziu de forma consistente eventos cardiovasculares e renais. Os benefícios não variaram entre os subgrupos, indicando que sua eficácia se mantém independentemente da gravidade ou do estágio do diabetes.</p>

<p>A acarbose reduz a albuminúria de baixo grau em comparação com a metformina em pacientes chineses recém-diagnosticados com diabetes tipo 2.(2021)</p>	<p>Song L, Kong X, Yang Z, Zhang J, Yang W, Zhang B, Chen X, Wang X./ DOI: 10.2147/DMSO.S325683</p>	<p>O estudo comparou acarbose e metformina quanto à redução da albuminúria em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2. Após 48 semanas, a acarbose reduziu a uACR em 31,5%, um efeito maior que o observado com metformina e que se manteve mesmo após ajustes para variáveis metabólicas. O benefício foi consistente em todos os subgrupos, e mais pacientes no grupo da acarbose atingiram reduções expressivas da albuminúria. Esses resultados indicam que a acarbose pode ter um efeito direto superior na redução da albuminúria inicial.</p>
<p>Efeitos da tirzepatida versus insulina glargina nos desfechos renais no diabetes tipo 2 no ensaio SURPASS-4: análise pós-hoc de um ensaio de fase 3, randomizado e aberto.(2022).</p>	<p>Heerspink HJL; Sattar N; Pavo I; Haupt A; Duffin KL; Yang Z; Wiese RJ; Tuttle KR; Cherney DZI./ DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00243-1</p>	<p>O estudo SURPASS-4 comparou a tirzepatida com a insulina glargina em pessoas com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. A análise mostrou que a tirzepatida apresentou um desempenho renal superior, diminuindo a queda da taxa de filtração glomerular e reduzindo a albuminúria, enquanto a insulina esteve associada a pior evolução desses parâmetros. Também houve menor ocorrência de desfechos renais graves no grupo da</p>

		tirzepatida, indicando um potencial benefício adicional dessa terapia na proteção renal.
--	--	--

Fonte: Autor (2025)

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados desta revisão evidenciam a evolução significativa dos tratamentos hipoglicemiantes nas últimas décadas, deixando de atuar apenas no controle glicêmico e passando a desempenhar papel essencial na prevenção de complicações cardiovasculares e renais em pacientes com DM2. Entre as classes avaliadas, destacam-se os agonistas de GLP-1 e os inibidores de SGLT2, que demonstraram benefícios consistentes na redução de eventos cardiovasculares maiores, declínio da função renal, hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. A Acarbose reduz a albuminúria, porém sem benefícios cardiovasculares relevantes. Pioglitazona e linagliptina controlam a glicemia, mas oferecem proteção cardiorrenal limitada.. Esses resultados reforçam a necessidade de uma abordagem terapêutica individualizada, considerando não apenas a glicemia, mas também o risco cardiorrenal global do paciente, especialmente diante do aumento contínuo da prevalência do DM2 e de sua elevada carga de morbimortalidade.

Dessa forma, constata-se que a escolha adequada do tratamento antidiabético, aliada a estratégias não farmacológicas, pode modificar o curso da doença e proporcionar maior proteção aos sistemas cardiovascular e renal. Embora os medicamentos tradicionais, como metformina e acarbose, mantenham relevância no controle glicêmico, as evidências analisadas demonstram superioridade de novas classes em termos de proteção cardiorrenal. Portanto, esta revisão contribui para o aprofundamento do conhecimento sobre o tema e reforça a importância de incorporar evidências atuais na prática clínica, promovendo decisões terapêuticas mais eficazes e centradas no paciente.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, L. M. B.; BRITTO, M. M. dos S.; PORTO DA CRUZ, T. R. Tratamento do diabetes mellitus tipo 2: novas opções. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 6, p. 509–518, 2000.
- BHATT, D. L. *et al.* Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 2, p. 129–139, 14 jan. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. (Cadernos de Atenção Básica, n. 16). Acesso em: 07 out. 2025.
- CARUSO, P. *et al.* Liraglutide improves peripheral perfusion and markers of angiogenesis and inflammation in people with type 2 diabetes and peripheral artery disease: an 18-month follow-up of a randomized clinical trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 27, n. 7, p. 3891–3900, 1 jul. 2025
- JUNIOR., R.N.C.C. de *et al.* Revisão integrativa, sistemática e narrativa: aspectos importantes na elaboração de uma revisão de literatura. **Revista ACB: Biblioteconomia em Santa Catarina, Florianópolis**, v. 28, n. 1, p. 1–15, jan./dez. 2023.
- CASTRO, R. M. F. de *et al.* Diabetes mellitus e suas complicações: uma revisão sistemática e informativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 3349–3391, 2021.
- CHEN, Y. H.; TARNG, D. C.; CHEN, H. S. Renal outcomes of pioglitazone compared with acarbose in diabetic patients: a randomized controlled study. **PLOS One**, v. 11, n. 11, 1 nov. 2016.
- CHERNEY, D. Z. I. *et al.* Effects of ertugliflozin on renal function over 104 weeks of treatment: a post-hoc analysis of two randomised controlled trials. **Diabetologia**, v. 63, n. 6, p. 1128–1140, 1 jun. 2020.

CHERNEY, D. Z. I. *et al.* Efficacy and safety of sotagliflozin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 12, p. 2632–2642, 1 dez. 2021.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, p. 91–103, 2020.

DAGOGO-JACK, S. *et al.* Glycemic efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor ertugliflozin in stage 3 chronic kidney disease: analysis from the VERTIS CV trial. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 9, n. 1, 7 out. 2021.

DI MAGNO, L. *et al.* The Mechanism of Action of Biguanides: New Answers to a Complex Question. **Cancers**, v. 14, n. 13, p. 3220, 1 jul. 2022.

EDUCA MAIS BRASIL. Homeostase e matéria. 2020. Disponível em: <https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/homeostase>. Acesso em: 03 set. 2025.

ESPELAND, M. A. *et al.* Cardiovascular outcomes and safety with linagliptin compared with glimepiride in older adults with type 2 diabetes: CAROLINA trial subgroup. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, n. 2, p. 569–580, 1 fev. 2021.

FASELIS, C. *et al.* Chronic complications of diabetes mellitus: current concepts. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 3, 2020. DOI: 10.25248/REAS.e6426.2021. Acesso em: 28 set. 2025.

GALICIA-GARCIA, J. N. A. I. *et al.* Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GERSTEIN, H. C. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 10, p. 896–907, 2 set. 2021.

GERSTEIN, H. C. *et al.* Exploring the relationship between efpeglenatide dose and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: AMPLITUDE-O trial. *Circulation*, v. 147, n. 13, p. 1004–1013, 28 mar. 2023.

GRUNDY, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol. **Circulation**, v. 139, n. 25, p. e1082–e1143, 2019.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. 12. ed. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/622598882/Tratado-de-Fisiologia-Medica-Guyton-Hall-12%C2%AA-Ed-2011-Scan-Pt>. Acesso em: 23 nov. 2025.

HEERSPINK, H. J. L. *et al.* Effects of tirzepatide vs. insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes: SURPASS-4 trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, n. 11, p. 774–785, 1 nov. 2022.

ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 305–314, jun. 2015.

KUMAR, A. *et al.* Prevalence of diabetes in India: review of IDF Diabetes Atlas 10th edition. **Current Diabetes Reviews**, v. 20, n. 1, 18 abr. 2023.

LEHRKE, M.; MARX, N. Diabetes Mellitus and Heart Failure. **The American journal of medicine**, v. 130, n. 6S, p. S40–S50, 2017.

MA, X. *et al.* GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 8, p. 2050–2068, 11 maio 2021.

MAHAFFEY, K. W. *et al.* Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. **European heart journal**, v. 46, n. 12, p. 1096–1108, 21 mar. 2025.

MONTENEGRO JR., R.; CHAVES, M.; FERNANDES, V. Fisiologia pancreática: pâncreas endócrino. 2016,.

MONJAURO [Bula]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; 2023.

NEAL, B. *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644–657, 17 ago. 2017.

NEUEN, B. L. *et al.* SGLT2 inhibitors and kidney outcomes by glomerular filtration rate and albuminuria: meta-analysis. **JAMA**, 2025.

- NORRIS, T. L. Porth: fisiopatologia. Disponível em: <https://livrariapublica.com.br/livros/porth-fisiopatologia-tommie-l-norris/>. Acesso em: 23 nov. 2025.
- OMS. Diabetes. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. Acesso em: 15 set. 2025.
- OPAS. Diabetes. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topics/diabetes>. Acesso em: 22 set. 2025.
- OPAS. Diagnóstico e manejo do diabetes tipo 2 (HEARTS-D). Washington, DC: OPAS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org>. Acesso em: 02 out. 2025.
- PALMER, S. C. *et al.* SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, 2021. DOI: 10.1136/bmj.m4573.
- PARKER, V. E. R. *et al.* Efficacy and safety of cotadutide in type 2 diabetes and CKD: randomized phase 2a study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 7, p. 1360–1369, 1 jul. 2022.
- PERKOVIC, V. *et al.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 109–121, 11 jul. 2024.
- PRATLEY, R. E. *et al.* Semaglutide and heart failure outcomes in diabetes and CKD: FLOW trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 84, n. 17, p. 1615–1628, 22 out. 2024.
- RODACKI, M. *et al.* Classificação do diabetes. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023. DOI: 10.29327/557753.2022-1.
- RODACKI, M. *et al.* Diagnóstico de diabetes mellitus. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.
- SAÚDE, MINISTÉRIO DA. Cadernos de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

SELVARAJAH, V. *et al.* Effects of cotadutide on kidney outcomes in diabetic kidney disease: randomized phase 2b trial. **Kidney International**, v. 106, n. 6, p. 1170–1180, 1 dez. 2024.

SEMAGLUTIDA. [Bula]. São Paulo: Novo Nordisk. Disponível em: [https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/Ozempic\\_3mL\\_1mg\\_Bula\\_Profissional.pdf?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/bulas/hcp/Ozempic_3mL_1mg_Bula_Profissional.pdf?utm_source=chatgpt.com). Acesso em: 05 nov. 2025.

SMITH, U. Pioglitazone: mecanismo de ação. **Int J Clin Pract Suppl.** 2001; (121):13-18.

SONG, L. *et al.* Acarbose reduces low-grade albuminuria compared to metformin in newly diagnosed type 2 diabetes. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 14, p. 4451–4458, 5 nov. 2021.

TANAKA, A. *et al.* Effect of ipragliflozin on endothelial dysfunction in type 2 diabetes and chronic kidney disease: PROCEED trial. **Diabetes & Metabolism**, v. 49, n. 4, p. 101447, 1 jul. 2023.

TANG, O. *et al.* Long-term diabetes and cardiovascular outcomes. **Diabetes Care**, v. 42, p. 1695–1702, 2019.

VALLON, V.; VERMA, S. Efeitos dos Inibidores do SGLT2 na Função Renal e Cardiovascular. **Annual Review of Physiology**, v. 83, p. 503-528, 2021.

VELLA, A. Mecanismo de ação dos inibidores de DPP-4 — novas percepções. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 8, p. 2626-2628, ago. 2012.

WANG, F. *et al.* Impact of liraglutide on albumin-to-creatinine ratio in type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 30, n. 1, p. 652, 22 jul. 2025.

WIVIOTT, S. D. *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347–357, 24 jan. 2019.

YOUNG, T. K. *et al.* Effects of canagliflozin on cardiovascular and kidney events across HbA1c groups: CANVAS Program. **Diabetologia**, v. 64, n. 11, p. 2402–2414, 1 nov. 2021.