

O USO DA METFORMINA ASSOCIADA A INIBIDORES DE SGLT₂ NO TRATAMENTO DA DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF METFORMIN ASSOCIATED WITH SGLT₂ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

EL USO DE METFORMINA ASOCIADA A INHIBIDORES DE SGLT₂ EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS: UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Beatriz Gonçalves Ligeiro da Silva¹
Júlia Silvestre dos Santos do Nascimento²
Clarissa Laurindo de Oliveira³
Giovanna Neves dos Santos⁴
Ramon Fraga de Souza Lima⁵

RESUMO: Esse artigo buscou analisar o uso da metformina associada aos inibidores de SGLT₂ no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, destacando seus efeitos positivos no controle glicêmico, cardiovascular, renal e metabólico. Trata-se de uma revisão de literatura baseada em 15 estudos científicos publicados nos últimos 5 anos. Os resultados demonstraram que a associação terapêutica dessas 2 medicações promove melhora significativa dos parâmetros glicêmicos, redução da hemoglobina glicada e benefícios cardiometabólicos superiores a outras terapias adjuvantes. Evidenciou-se, adicionalmente, redução de eventos cardiovasculares, melhora da função renal e menor progressão da doença renal em pacientes diabéticos. Estudos também apontaram benefícios metabólicos adicionais, incluindo melhora da doença hepática gordurosa não alcoólica. Ademais, a terapia combinada apresentou perfil de segurança e tolerabilidade favorável e satisfatório, inclusive em terapias mais intensivas e em populações específicas. Dessa forma, conclui-se que a associação entre metformina e inibidores de SGLT₂ representa uma estratégia terapêutica eficaz, promissora, segura e efetiva no manejo atual do diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Metformina. Inibidores de SGLT₂.

ABSTRACT: This article aimed to analyze the use of metformin associated with SGLT₂ inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus, highlighting its positive effects on glycemic, cardiovascular, renal, and metabolic control. This is a literature review based on 15 scientific studies published within the last 5 years. The results demonstrated that the therapeutic association of these two medications promotes significant improvement in glycemic parameters, reduction of glycated hemoglobin, and cardiometabolic benefits superior to other adjuvant therapies. Additionally, reductions in cardiovascular events, improvement in renal function, and lower progression of kidney disease in diabetic patients were evidenced. Studies also pointed to additional metabolic benefits, including improvement of nonalcoholic fatty liver disease. Furthermore, the combined therapy presented a favorable and satisfactory safety and tolerability profile, including in more intensive therapies and specific populations. Therefore, it is concluded that the association between metformin and SGLT₂ inhibitors represents an effective, promising, safe, and efficient therapeutic strategy in the current management of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus. Metformin. SGLT₂ inhibitors.

¹Acadêmica pela universidade de vassouras.

²Acadêmica de medicina pela universidade de vassouras.

³Acadêmica pela universidade de vassouras.

⁴Acadêmica pela universidade Souza Marques.

⁵Orientador: UNIVASSOURAS Formado, Residência de MFC UniVassouras, Mestrado UNIVASSOURAS.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo analizar el uso de metformina asociada a inhibidores de SGLT₂ en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, destacando sus efectos positivos sobre el control glucémico, cardiovascular, renal y metabólico. Se trata de una revisión de literatura basada en 15 estudios científicos publicados en los últimos 5 años. Los resultados demostraron que la asociación terapéutica de estos dos medicamentos promueve una mejora significativa de los parámetros glucémicos, reducción de la hemoglobina glucosilada y beneficios cardiometabólicos superiores a otras terapias adyuvantes. Además, se evidenció reducción de eventos cardiovasculares, mejora de la función renal y menor progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos. Los estudios también señalaron beneficios metabólicos adicionales, incluida la mejoría de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Asimismo, la terapia combinada presentó un perfil favorable y satisfactorio de seguridad y tolerabilidad, incluso en terapias más intensivas y en poblaciones específicas. Por lo tanto, se concluye que la asociación entre metformina e inhibidores de SGLT₂ representa una estrategia terapéutica eficaz, prometedora, segura y efectiva en el manejo actual de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Metformina. Inhibidores de SGLT₂.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) constitui, na atualidade, uma das principais doenças crônicas não transmissíveis, caracterizando-se por alterações metabólicas que estão relacionadas à resistência à insulina e à disfunção progressiva das células beta pancreáticas. O adequado controle glicêmico permanece como um pilar fundamental no manejo da doença, estando diretamente associado à redução de complicações micro e macrovasculares (CHAN et al., 2026).

A metformina é amplamente reconhecida como terapia farmacológica de primeira linha no tratamento do DM₂, por sua eficácia, segurança e benefícios metabólicos. No entanto, a progressão natural da doença frequentemente requer a intensificação do tratamento, uma vez que a monoterapia pode tornar-se insuficiente para manutenção de níveis glicêmicos adequados ao longo do tempo (KIM SR et al., 2026). Nesse cenário, as estratégias terapêuticas combinadas têm sido cada vez mais prescritas na prática clínica.

Ao analisar as opções farmacológicas disponíveis, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT₂) destacam-se por seu mecanismo de ação independente da insulina, promovendo a excreção urinária de glicose e contribuindo para o controle glicêmico de forma satisfatória. Estudos demonstram que a associação desses fármacos à metformina resulta em melhora significativa dos parâmetros glicêmicos, sendo superior a outras combinações terapêuticas, como aquelas envolvendo inibidores da DPP-4 (KHAN et al., 2025; MESRI ALAMDARI et al., 2025; LYU et al., 2023).

Além do controle glicêmico, estudos recentes indicam que a combinação entre metformina e inibidores de SGLT₂ pode proporcionar benefícios adicionais importantes aos pacientes diabéticos, incluindo redução de eventos cardiovasculares e melhora de parâmetros cardiometabólicos (KIM H et al., 2025; LYU et al., 2023). Adicionalmente, esse uso sinérgico das medicações tem demonstrado efeitos positivos na função renal, com redução da progressão da doença renal e melhora da função endotelial (AGUR et al., 2025; GÜNES-ALTAN et al., 2025).

Ademais, evidências provenientes de estudos clínicos e observacionais reforçam o papel crescente dos inibidores de SGLT₂ como componente essencial no tratamento do DM₂, inclusive em fases mais precoces da doença (PABLO-ORTEGA et al., 2026), bem como sua eficácia e segurança em diferentes populações (LAFFEL et al., 2023).

Dessa forma, torna-se fundamental analisar a relevância clínica e o potencial terapêutico dessa associação medicamentosa entre a metformina e os inibidores de SGLT₂, a fim de revisar criticamente as evidências disponíveis na literatura.

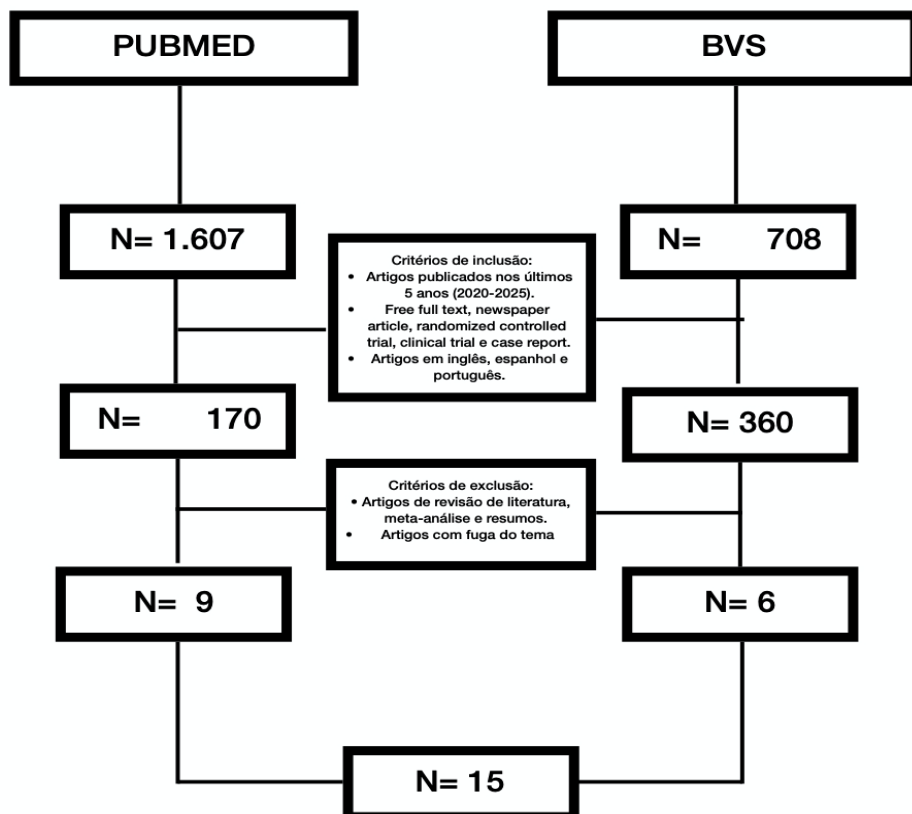
MÉTODOS

Esse artigo classifica-se como resultado de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos para a elaboração da revisão foi realizada através da utilização dos seguintes descritores “metformin”, “SGLT₂ inhibitors” e “diabetes mellitus”, fazendo uso do operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Aplicando esse determinado modelo e desenvolvendo essa abordagem, foram definidos os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa utilizou filtros como: case reports, clinical trial, controlled clinical trial, newspaper article e randomized controlled trial. Ademais, também foram utilizados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, data de publicação nos últimos 5 anos (2020-2026) e artigos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Nos critérios de exclusão se enquadraram os artigos de revisão de literatura e meta-análise. Em adição, artigos que se classificavam como duplicados ou os que não se enquadravam no tema foram excluídos do estudo.

RESULTADOS

Aplicada a associação dos descritores nas bases selecionadas, foram encontrados 2.315 artigos, sendo 1.607 do PubMed e 708 do BVS. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 9 artigos da base de dados do PubMed e 6 do BVS, conforme apresentado na Figura 1, totalizando 15 artigos para a elaboração desta revisão de literatura.

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2026)

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme autor e ano de publicação, título do artigo e principais conclusões.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
AGUR T et al. (2025)	Impact of metformin on kidney disease progression and mortality in diabetic patients using SGLT2 inhibitors	O uso concomitante de metformina com inibidores de SGLT2 foi associado à menor progressão da doença renal e redução da mortalidade, sugerindo efeito protetor adicional da combinação.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
CHAN JCN et al. (2026)	Glycaemic control remains central in type 2 diabetes mellitus management: key learnings from the latest International Diabetes Federation guidelines	O controle glicêmico permanece central no manejo do DM2, com destaque para terapias combinadas, incluindo metformina e inibidores de SGLT2, como estratégias eficazes e seguras.
CHO YK et al. (2024)	Efficacy and safety of pioglitazone add-on in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and dapagliflozin	A adição de pioglitazona à combinação metformina + dapagliflozina melhorou o controle glicêmico sem comprometer a segurança, reforçando a eficácia de terapias combinadas.
GÜNES-ALTAN M et al. (2025)	Effects of combination treatment on renal endothelial function in type 2 diabetes mellitus	A terapia combinada promoveu melhora da função endotelial renal, indicando benefícios vasculares relevantes em pacientes com DM2.
HOOSHMAND GHARABAGH L et al. (2024)	Comparison between empagliflozin and pioglitazone added to metformin in patients with type 2 diabetes and NAFLD	Empagliflozina associada à metformina apresentou melhores resultados metabólicos e hepáticos em comparação à pioglitazona.
KHAN AU et al. (2025)	Comparative assessment of empagliflozin add-on metformin and sitagliptin add-on metformin therapies	A combinação com empagliflozina mostrou maior eficácia no controle glicêmico em comparação à sitagliptina.
KIM H et al. (2025)	Comparison of ischemic cardiovascular events between dapagliflozin and empagliflozin in combination with metformin	Ambas as combinações reduziram eventos cardiovasculares, sem diferenças significativas entre dapagliflozina e empagliflozina.
KIM NH et al. (2024)	Initial triple combination therapy with metformin, dapagliflozin and saxagliptin (TRIPLE-AXEL study)	Terapia tripla inicial proporcionou melhor controle glicêmico sustentado em comparação ao tratamento escalonado.

AUTOR E ANO	TÍTULO	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
KIM SR et al. (2026)	Efficacy and safety of adding a fourth oral antidiabetic drug versus metformin dose escalation in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on triple oral combination therapy (EFFORT)	A adição de um quarto fármaco foi mais eficaz do que aumentar a dose de metformina em pacientes com controle inadequado.
LAFFEL LM et al. (2023)	Efficacy and safety of empagliflozin versus placebo and linagliptin in young people with type 2 diabetes (DINAMO)	Empagliflozina demonstrou eficácia superior ao placebo e perfil de segurança adequado em jovens com DM ₂ .
LYU YS et al. (2023)	Comparison of SGLT ₂ inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus	Inibidores de SGLT ₂ associados à metformina reduziram eventos cardiovasculares em comparação aos inibidores de DPP-4.
MESRI ALAMDARI N et al. (2025)	Comparison of empagliflozin and sitagliptin as add-on to metformin in type 2 diabetes	Empagliflozina foi mais eficaz na melhora de parâmetros glicêmicos e cardiometabólicos do que sitagliptina.
PABLO-ORTEGA J et al. (2026)	SGLT ₂ i compared to other non-insulin antidiabetics in Primary Care patients with earlier diabetes	Inibidores de SGLT ₂ apresentaram perfil favorável em comparação a outras terapias não insulínicas em estágios iniciais do DM ₂ .
SAEED ZI et al. (2025)	Noninsulin therapies in management of type 1 diabetes	Terapias não insulínicas, incluindo inibidores de SGLT ₂ , demonstram potencial adjuvante, mas com necessidade de cautela quanto à segurança.
SAHAY RK et al. (2023)	Fixed-dose combination of dapagliflozin, sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes	Fixed-dose combination of dapagliflozin, sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes

Fonte: Autores (2026)

DISCUSSÃO

O manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem evoluído significativamente nos últimos anos, especialmente devido ao desenvolvimento de terapias capazes de promover benefícios para além de apenas o controle glicêmico isolado. Nesse contexto, a associação entre metformina e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) destaca-se como uma das estratégias terapêuticas mais relevantes e amplamente estudadas na atualidade. Os estudos analisados nesta revisão de literatura demonstraram que essa combinação apresenta efeitos favoráveis tanto no controle metabólico como também na redução de complicações cardiovasculares e renais associadas ao DM2.

Primeiramente, a metformina permanece como terapia inicial recomendada no tratamento do DM2 devido à sua eficácia, segurança e baixo custo, sendo considerada base terapêutica em diferentes diretrizes internacionais, como apresentado no estudo de CHAN et al., 2026. Contudo, a progressão natural da doença frequentemente resulta em perda gradual do controle glicêmico, tornando necessária a associação de novos agentes farmacológicos como afirmado por KIM SR et al., 2026. Diante dessa necessidade, os inibidores de SGLT2 ganharam destaque por atuarem independentemente da ação da insulina, promovendo o aumento da excreção urinária de glicose e contribuindo, de maneira consistente, para redução dos níveis glicêmicos. Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram melhora significativa do controle glicêmico quando os inibidores de SGLT2 foram associados à metformina. KHAN et al. (2025) observaram que a empagliflozina adicionada à metformina apresentou superioridade em eficácia quando comparada à sitagliptina na redução dos parâmetros glicêmicos em pacientes com DM2 não controlado. Resultados semelhantes foram descritos nos estudos de MESRI ALAMDARI et al. (2025), que identificaram melhora significativa de parâmetros cardiometabólicos e glicêmicos com a utilização da empagliflozina em associação à metformina. Essas informações reforçam a superioridade dos inibidores de SGLT2 em relação a outras classes terapêuticas frequentemente utilizadas como terapia adjuvante.

Adicionalmente, SAHAY et al. (2023) demonstraram que a combinação fixa de dapagliflozina, sitagliptina e metformina promoveu redução importante da hemoglobina glicada, marcador consolidado do controle da doença, em pacientes previamente mal controlados apenas com metformina. Da mesma forma, o estudo conduzido por KIM NH et al. (2024), evidenciou que a terapia tripla inicial composta por metformina, dapagliflozina e saxagliptina proporcionou controle glicêmico mais duradouro quando comparada à terapia

escalonada tradicional. Esses resultados sugerem que abordagens terapêuticas mais intensivas podem retardar a progressão da doença e melhorar o controle metabólico em longo prazo, resultando em melhor qualidade de vida dos pacientes.

Em relação ao benefício cardiovascular do uso sinérgico das medicações, LYU et al. (2023) observaram que pacientes com infarto agudo do miocárdio e DM2 tratados com inibidores de SGLT2 associados à metformina apresentaram melhores desfechos cardiovasculares quando comparados aos usuários de inibidores de DPP-4. Em complemento com esses dados, KIM H et al. (2025) demonstraram que tanto dapagliflozina quanto empagliflozina, quando combinadas à metformina, apresentaram perfil favorável na redução de eventos cardiovasculares isquêmicos.

Quando analisados os efeitos renoprotetores, também há relevante evidência positiva do uso combinado das medicações. AGUR et al. (2025) evidenciaram que o uso concomitante de metformina e inibidores de SGLT2 esteve associado à menor progressão da doença renal e redução da mortalidade em pacientes diabéticos. Em paralelo, GÜNES-ALTAN et al. (2025) demonstraram melhora da função endotelial renal com a terapia combinada, sugerindo impacto positivo sobre mecanismos vasculares relacionados à nefropatia diabética. Essas evidências reforçam o papel dos inibidores de SGLT2, como importantes agentes na proteção renal de pacientes com DM2, validando sua indicação em terapia dupla no tratamento da DM2.

Além dos benefícios cardiovasculares e renais, alguns estudos identificaram melhora de condições metabólicas associadas ao diabetes nos pacientes estudados. HOOSHMAND GHARABAGH et al. (2024) verificaram que a empagliflozina adicionada à metformina apresentou resultados superiores à pioglitazona em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, promovendo melhora metabólica e hepática mais expressiva, sugerindo que os benefícios dos inibidores de SGLT2 e da metformina em conjunto ultrapassam o controle glicêmico, contribuindo para melhora global do perfil metabólico dos pacientes.

Em relação à segurança, os estudos analisados demonstraram que a associação entre metformina e inibidores de SGLT2 apresenta perfil de tolerabilidade favorável. LAFFEL et al. (2023), ao avaliarem jovens com DM2, observaram que a empagliflozina demonstrou-se eficaz e segura, não havendo aumento significativo de eventos adversos graves. Semelhantemente foram os resultados encontrados por CHO et al. (2024), que demonstraram boa tolerabilidade da terapia combinada envolvendo metformina e dapagliflozina. Ainda assim, SAEED et al. (2025) ressaltam que, embora os inibidores de SGLT2 apresentem benefícios relevantes, seu uso

deve ocorrer com monitoramento adequado, especialmente em populações específicas e em terapias mais intensivas, buscando sempre a individualização do tratamento.

Outro ponto relevante analisado, refere-se à ampliação do uso dos inibidores de SGLT₂ em estágios mais precoces do DM₂. PABLO-ORTEGA et al. (2026) destacaram que esses medicamentos apresentam perfil terapêutico favorável mesmo em pacientes em estágios iniciais do diabetes, sugerindo que a introdução precoce dessa classe farmacológica pode contribuir para melhores desfechos clínicos futuros dos doentes. Além disso, CHAN et al. (2026) reforçam que o controle glicêmico continua sendo elemento central no manejo do DM₂, e que terapias combinadas modernas devem ser incorporadas conforme as necessidades clínicas individuais dos pacientes.

Dessa forma, os estudos analisados nesta revisão de literatura evidenciam que a associação entre metformina e inibidores de SGLT₂ representa, na atualidade, uma estratégia terapêutica eficaz, segura e capaz de promover benefícios amplos em pacientes diagnosticados com DM₂. Evidências como melhora do controle glicêmico, associada aos efeitos cardiovasculares, renais e metabólicos positivos, consolidam essa combinação como uma das abordagens mais promissoras no tratamento contemporâneo da doença.

CONCLUSÃO

Nesta revisão de literatura foi possível demonstrar, por meio da análise dos artigos selecionados, que a associação entre metformina e inibidores de SGLT₂ representa uma estratégia terapêutica eficaz e segura no manejo do diabetes mellitus tipo 2. Os estudos analisados evidenciaram melhora significativa do controle glicêmico, além de benefícios adicionais importantes, como redução de eventos cardiovasculares, proteção renal e melhora de parâmetros metabólicos.

Observou-se, ainda, que essa combinação terapêutica medicamentosa apresentou resultados superiores quando comparada a outras classes de antidiabéticos em diferentes contextos clínicos, destacando-se pela boa tolerabilidade e potencial benefício em terapias mais precoces e intensivas, resultando em aspectos benéficos aos pacientes.

Sendo assim, o uso combinado em associação entre metformina e inibidores de SGLT₂ consolida-se como uma importante abordagem no manejo contemporâneo do diabetes mellitus tipo 2, contribuindo, dessa forma, para melhor controle da patologia e redução de suas complicações crônicas na vida dos doentes.

REFERÊNCIAS

1. AGUR T, et al. Impact of metformin on kidney disease progression and mortality in diabetic patients using SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*, 2025; 24(1): 97.
2. CHAN JCN, et al. Glycaemic control remains central in type 2 diabetes mellitus management: key learnings from the latest International Diabetes Federation guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*, 2026; 234: 113173.
3. CHO YK, et al. Efficacy and safety of pioglitazone add-on in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and dapagliflozin. *Clin Ther*, 2024; 46(9): 662-669.
4. GÜNES-ALTAN M, et al. Effects of combination treatment on renal endothelial function in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int Rep*, 2025; 10(10): 3332-3339.
5. HOOSHMAND GHARABAGH L, et al. Comparison between empagliflozin and pioglitazone added to metformin in patients with type 2 diabetes and NAFLD. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2024; 48(3): 102279
6. KHAN AU, et al. Comparative assessment of empagliflozin add-on metformin and sitagliptin add-on metformin therapies. *J Health Popul Nutr*, 2025; 44(1): 304.
7. KIM H, et al. Comparison of ischemic cardiovascular events between dapagliflozin and empagliflozin in combination with metformin. *PLoS One*, 2025; 20(10): e0333604.
8. KIM NH, et al. Initial triple combination therapy with metformin, dapagliflozin and saxagliptin (TRIPLE-AXEL study). *Diabetes Obes Metab*, 2024; 26(9): 3642-3652.
9. KIM SR, et al. Efficacy and safety of adding a fourth oral antidiabetic drug versus metformin dose escalation in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on triple oral combination therapy (EFFORT). *Diabetes Obes Metab*, 2026; 28(4): 3305-3316.
10. LAFFEL LM, et al. Efficacy and safety of empagliflozin versus placebo and linagliptin in young people with type 2 diabetes (DINAMO). *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023; 11(3): 169-181.
11. LYU YS, et al. Comparison of SGLT2 inhibitors with DPP-4 inhibitors combined with metformin in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2023; 22(1): 185.
12. MESRI ALAMDARI N, et al. Comparison of empagliflozin and sitagliptin as add-on to metformin in type 2 diabetes. *BMC Res Notes*, 2025; 18(1): 339.
13. PABLO-ORTEGA J, et al. SGLT2i compared to other non-insulin antidiabetics in Primary Care patients with earlier diabetes. *Semergen*, 2026; 52(1): 102667.
14. SAEED ZI, et al. Noninsulin therapies in management of type 1 diabetes. *Endocr Pract*, 2025; 31(11): 1509-1520.
15. SAHAY RK, et al. Fixed-dose combination of dapagliflozin, sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*, 2023; 40(7): 3227-3246.