




INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: EVIDÊNCIAS ATUAIS SOBRE EFICÁCIA, SEGURANÇA E IMPACTO PROGNÓSTICO

SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE: CURRENT EVIDENCE ON EFFICACY, SAFETY, AND PROGNOSTIC IMPACT

INHIBIDORES DE SGLT2 EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: EVIDENCIA ACTUAL SOBRE EFICACIA, SEGURIDAD E IMPACTO PRONÓSTICO

 <https://doi.org/10.56238/levv16n50-012>

Data de submissão: 03/06/2025

Data de publicação: 03/07/2025

Teixeira Correia Kakulete

Médico e Docente na Universidade Rainha Njinga a Mbande

E-mail: kakulete55@gmail.com

Danúbia Elias de Oliveira

Médica

UNCISAL

E-mail: dandanbrandao@hotmail.com

Joel Mariano Gomes Pereira

Médico

UFRN

E-mail: joelneto21@icloud.com

Marcella de Fátima Lomeu Marinho

Residência Médica em Clínica Médica

Hospital Rede Casa de Portugal

E-mail: marcellamarinho1979@gmail.com

José Vitelio Ruiz Rivero

Residência Médica em Cardiologia e Mestre em Ciências Ambientais e Saúde

E-mail: jvitelioruiz@gmail.com

Renan Willer Antunes Vaz

Acadêmico de Medicina

Universidade Estadual do Rio de Janeiro

E-mail: renanvaz29@gmail.com

Surlam Carlos Ferreira Trindade

Médico

Unifebe/SC

E-mail: surlam.trindade@unifebe.edu.br



Lia Amaral de Sousa
Médica pela UFPA (2010)
E-mail: lia.amaralsousa@gmail.com

Helena Niehues
Graduanda em Medicina
Unisul Tubarão
E-mail: helenaniehues@hotmail.com

Vanessa Neglisoli
Fisiologista, MBA, Especialista em Gestão de Pessoas e Gestão de Negócios
UNIFESP - Escola Paulista de Medicina, FGV
E-mail: vanessaneglisoli@gmail.com

Talita Müller Gonçalves de Melo
Graduanda em Medicina
Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo
E-mail: talita_muller@hotmail.com

Thaís Gomes de Oliveira
Médica
Universidade de Araraquara
E-mail: thaيسgomes2599@gmail.com

Pablo Adelino Estevam Barbosa
Médico Generalista
Universidade Nilton Lins
E-mail: pabloestevam@gmail.com

Luca Antonio Godinho Monteiro Rocha
Médico
Universidade Brasil
E-mail: Lucaagmr@gmail.com

Vitória Lorrane dos Santos
Médica
Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: vitorialorranemedica@gmail.com

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica complexa, caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma eficaz para atender às demandas metabólicas do organismo. Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), inicialmente indicados para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, demonstraram benefícios terapêuticos significativos no manejo da IC, independentemente da presença de diabetes. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo analisar as evidências clínicas mais recentes sobre os efeitos dos iSGLT2 na insuficiência cardíaca, com ênfase em desfechos como mortalidade cardiovascular, hospitalizações e qualidade de vida. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, incluindo publicações entre 2019 e 2024. Os achados demonstram que fármacos como a dapagliflozina e a empagliflozina reduzem significativamente as hospitalizações por IC e a mortalidade cardiovascular, além de promoverem melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes. Os mecanismos de ação desses agentes vão além do controle glicêmico, incluindo efeitos diuréticos, redução da pressão de enchimento ventricular, melhora da função endotelial e ação anti-

inflamatória. As diretrizes internacionais já reconhecem e recomendam os iSGLT2 como parte do tratamento padrão da IC. Conclui-se que esses fármacos representam uma inovação terapêutica de grande relevância, com impacto positivo nos desfechos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. iSGLT2. Dapagliflozina. Empagliflozina. Risco cardiovascular. Inibidores de SGLT2.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a complex clinical condition characterized by the heart's inability to pump blood effectively to meet the body's metabolic demands. In recent years, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), initially indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus, have demonstrated significant therapeutic benefits in the management of HF, regardless of diabetic status. This literature review aims to analyze the most recent clinical evidence on the effects of SGLT2i in heart failure, with an emphasis on outcomes such as cardiovascular mortality, hospitalizations, and quality of life. The research was conducted in the PubMed, SciELO, and Google Scholar databases, including publications from 2019 to 2024. The findings show that drugs such as dapagliflozin and empagliflozin significantly reduce HF hospitalizations and cardiovascular mortality, in addition to improving patients' functional capacity and quality of life. The mechanisms of action of these agents go beyond glycemic control and include diuretic effects, reduced ventricular filling pressure, improved endothelial function, and anti-inflammatory activity. International guidelines already recognize and recommend SGLT2i as part of the standard treatment for HF. It is concluded that these drugs represent a highly relevant therapeutic innovation, with a positive impact on the clinical outcomes of patients with heart failure.

Keywords: Heart failure. SGLT2i. Dapagliflozin. Empagliflozin. Cardiovascular risk. SGLT2 inhibitors.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad clínica compleja que se caracteriza por la incapacidad del corazón para bombear sangre eficazmente y satisfacer las demandas metabólicas del organismo. En los últimos años, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), inicialmente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han demostrado beneficios terapéuticos significativos en el manejo de la IC, independientemente de la presencia de diabetes. Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar la evidencia clínica más reciente sobre los efectos de los iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca, con énfasis en resultados como la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones y la calidad de vida. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Académico, incluyendo publicaciones entre 2019 y 2024. Los hallazgos demuestran que fármacos como la dapagliflozina y la empagliflozina reducen significativamente las hospitalizaciones por IC y la mortalidad cardiovascular, además de promover mejoras en la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Los mecanismos de acción de estos agentes van más allá del control glucémico, incluyendo efectos diuréticos, reducción de la presión de llenado ventricular, mejora de la función endotelial y acción antiinflamatoria. Las guías internacionales ya reconocen y recomiendan los inhibidores de SGLT2 como parte del tratamiento estándar de la IC. Se concluye que estos fármacos representan una innovación terapéutica de gran relevancia, con un impacto positivo en la evolución clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Inhibidores de SGLT2. Dapagliflozina. Empagliflozina. Riesgo cardiovascular. Inhibidores de SGLT2.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma das principais causas de morbimortalidade em escala global, configurando-se como um relevante problema de saúde pública. Caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma eficaz para suprir as demandas metabólicas do organismo, a IC está associada a elevadas taxas de hospitalização, comprometimento da qualidade de vida e altos custos para os sistemas de saúde (Aziri et al., 2023). Tradicionalmente, o manejo terapêutico da IC baseou-se em intervenções farmacológicas consagradas, como inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas dos receptores de aldosterona e diuréticos, além de estratégias não farmacológicas. No entanto, apesar dos avanços terapêuticos, as taxas de mortalidade e o impacto prognóstico da doença permanecem elevados, exigindo o desenvolvimento e a incorporação de novas abordagens terapêuticas (Vaduganathan et al., 2023).

Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma nova classe terapêutica promissora no contexto da IC. Inicialmente desenvolvidos para o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, esses agentes passaram a demonstrar benefícios cardiovasculares significativos também em indivíduos sem diabetes, ampliando suas indicações para além do controle metabólico (Seferović et al., 2019). Os inibidores de SGLT2 atuam ao impedir a reabsorção renal de glicose no túbulo proximal, promovendo sua excreção urinária e a consequente redução da glicemia. Contudo, seus efeitos extrapolam a modulação glicêmica, exercendo influência positiva sobre parâmetros hemodinâmicos, metabólicos, neuro-hormonais e estruturais do coração (Kashiwagi et al., 2021).

A introdução dos inibidores de SGLT2 no arsenal terapêutico da IC representa uma verdadeira mudança de paradigma. Ensaios clínicos robustos, como DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DEFINE-HF, entre outros, demonstraram a capacidade desses fármacos de reduzir eventos cardiovasculares adversos, hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular, mesmo em pacientes com fração de ejeção reduzida ou preservada (Petrie et al., 2020; Packer et al., 2019; Nassif et al., 2023). Adicionalmente, estudos como o REFORM trial ressaltam o papel desses agentes na remodelação ventricular, com melhora da função cardíaca e redução do estresse hemodinâmico (Singh et al., 2020). Esses achados impulsionaram o interesse pela classe, sobretudo em populações historicamente carentes de opções terapêuticas eficazes.

Os benefícios dos inibidores de SGLT2 na IC não se limitam à eficácia clínica e prognóstica, estendendo-se também a aspectos de segurança. Considerando-se a frequência de comorbidades como diabetes, doença renal crônica e hipertensão em pacientes com IC, a tolerabilidade terapêutica torna-se essencial para a adesão e sucesso do tratamento (Adamson et al., 2022). Estudos recentes evidenciam que esses fármacos são, em geral, bem tolerados, com perfil de eventos adversos aceitável

e benefícios renais associados, incluindo a desaceleração da progressão do dano renal, um dos principais fatores prognósticos negativos da IC (Aziri et al., 2023; Adamson et al., 2022).

Outro aspecto relevante refere-se aos efeitos dos inibidores de SGLT2 sobre a função ventricular direita e a rigidez arterial pulmonar, elementos críticos na fisiopatologia da IC, especialmente nos pacientes com fração de ejeção reduzida. Estudos como o de Amci e Yilmaz (2022) demonstraram que esses agentes são capazes de melhorar a função do ventrículo direito e reduzir a rigidez arterial pulmonar, sugerindo benefícios sistêmicos que transcendem o ventrículo esquerdo e os mecanismos hemodinâmicos periféricos. Esses achados ampliam a perspectiva de um tratamento mais abrangente da IC.

A atuação dos inibidores de SGLT2 também se estende ao subgrupo de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr), cuja fisiopatologia representa um ponto intermediário entre a fração preservada e a reduzida. Trabalhos recentes, como o de Shen e Shen (2022), demonstraram que essa classe de medicamentos pode melhorar significativamente os desfechos clínicos nessa população, expandindo as indicações terapêuticas.

Adicionalmente, dados do estudo Ertu-GLS trial evidenciaram que a ertugliflozina melhora parâmetros funcionais do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes tipo 2 e disfunção ventricular subclínica, sugerindo um possível papel preventivo na evolução da IC (Lim et al., 2024). Tais evidências apontam para o uso dos inibidores de SGLT2 não apenas no tratamento, mas também na prevenção da IC, com impacto relevante sobre estratégias de saúde populacional.

A revisão sistemática conduzida por Aziri et al. (2023) consolidou os dados disponíveis, destacando que os inibidores de SGLT2 oferecem uma abordagem terapêutica inovadora, com repercussões clínicas positivas. O seu mecanismo multifacetado, que envolve efeitos diuréticos, modulação do metabolismo energético, ação anti-inflamatória e antioxidante, além da melhora da função endotelial, explica a variedade de benefícios observados (Aziri et al., 2023).

No que se refere à qualidade de vida, os inibidores de SGLT2 demonstraram impacto significativo na redução de sintomas e limitações funcionais em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção. Análises combinadas dos ensaios DEFINE-HF e PRESERVED-HF revelaram que o uso da dapagliflozina melhora tanto a capacidade funcional quanto os escores de qualidade de vida, aspectos fundamentais na avaliação da efetividade terapêutica (Nassif et al., 2023).

Do ponto de vista da segurança, o perfil dos inibidores de SGLT2 é considerado favorável. Embora preocupações iniciais tenham sido levantadas quanto a eventos adversos como infecções genitais, cetoacidose e redução da função renal, estudos como o de Adamson et al. (2022) demonstraram que o declínio transitório da taxa estimada de filtração glomerular (eTFG) após o início da terapia pode estar associado a efeitos renoprotetores sustentados, desde que haja monitoramento clínico adequado.

Ensaios como o CHIEF-HF, com desenho remoto e centrado no paciente, reforçam a aplicabilidade e eficácia clínica da canagliflozina na melhora dos sintomas de IC, evidenciando a adaptabilidade desses medicamentos à prática médica moderna e personalizada (Spertus et al., 2022).

Em síntese, o acúmulo de evidências posiciona os inibidores de SGLT2 como uma das mais promissoras intervenções farmacológicas no tratamento da insuficiência cardíaca, tanto em pacientes com fração de ejeção reduzida quanto preservada, e em indivíduos com ou sem diabetes. A compreensão detalhada de seus mecanismos de ação, aliada à eficácia clínica demonstrada em estudos multicêntricos e à segurança do perfil farmacológico, configura um cenário de revolução terapêutica para essa condição prevalente e desafiadora (Vaduganathan et al., 2023; Kashiwagi et al., 2021).

Este artigo de revisão tem como objetivo explorar, de forma aprofundada, as evidências atuais sobre a eficácia, segurança e impacto prognóstico dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, com ênfase nos principais ensaios clínicos, fundamentos fisiopatológicos e perspectivas para a incorporação definitiva desses agentes nas diretrizes clínicas e na rotina médica. Tal abordagem visa contribuir para o aprimoramento do manejo da IC, uma enfermidade que ainda representa um desafio significativo à medicina contemporânea.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Este artigo configura-se como uma revisão bibliográfica sistematizada, cujo objetivo foi reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas mais recentes acerca da utilização dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), com ênfase na eficácia clínica, segurança e impacto prognóstico desses fármacos. A adoção da metodologia de revisão bibliográfica justifica-se pela necessidade de integrar os achados provenientes de diferentes estudos clínicos, ensaios randomizados e meta-análises, de modo a proporcionar uma visão abrangente e atualizada sobre essa estratégia terapêutica inovadora, que vem ganhando destaque especialmente nas últimas décadas.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DAS FONTES

A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre os meses de janeiro e fevereiro de 2025, por meio de bases de dados eletrônicas de reconhecida relevância e credibilidade na área médica e biomédica, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e SciELO. Para assegurar a atualidade e pertinência das informações, a seleção dos estudos foi restrita a publicações compreendidas entre os anos de 2019 e 2025, período que coincide com o expressivo crescimento de ensaios clínicos envolvendo inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em pacientes com insuficiência cardíaca, tanto com fração de ejeção reduzida (ICFER) quanto preservada (ICFEP).

Foram empregados como descritores e respectivos termos em inglês (MeSH Terms): “SGLT2 inhibitors”, “sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors”, “heart failure”, “cardiac insufficiency”, “dapagliflozin”, “empagliflozin”, “canagliflozin”, “ertugliflozin”, “efficacy”, “safety” e “prognosis”. A estratégia de busca combinou esses termos com os operadores booleanos AND e OR, de forma a contemplar os principais aspectos clínicos e farmacológicos pertinentes ao escopo da presente revisão.

Exemplos de estratégias de busca utilizadas foram:

- “SGLT2 inhibitors AND heart failure AND efficacy”
- “Dapagliflozin OR empagliflozin AND safety AND heart failure”
- “SGLT2 inhibitors AND prognosis AND clinical trials”

Após a busca inicial, os títulos e resumos foram avaliados para a identificação de artigos relevantes, eliminando-se aqueles que não abordavam diretamente o uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca, assim como revisões narrativas genéricas, estudos em modelos experimentais animais, artigos duplicados ou que não estavam disponíveis em texto completo.

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios para inclusão dos artigos na revisão foram:

- Estudos clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios controlados publicados entre 2019 e 2025.
- Publicações em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.
- Estudos que avaliassem especificamente a eficácia, segurança, efeitos hemodinâmicos e impacto prognóstico dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca, independente da presença ou não de diabetes mellitus tipo 2.
- Estudos com populações humanas, com tamanho amostral adequado para validação dos resultados.

Os critérios de exclusão foram:

- Artigos de opinião, relatos de casos isolados, editoriais e correspondências.
- Estudos pré-clínicos e experimentais em animais ou culturas celulares.
- Publicações anteriores a 2019, devido à rápida evolução do campo nos últimos anos.
- Estudos com foco exclusivo em diabetes mellitus sem análise dos desfechos cardiovasculares relacionados à insuficiência cardíaca.

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A seleção dos artigos foi conduzida em duas etapas independentes por dois revisores com experiência nas áreas de cardiologia e farmacologia clínica. Na primeira etapa, procedeu-se à triagem dos títulos e resumos com o objetivo de identificar estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os

textos completos dos artigos selecionados foram analisados criticamente, a fim de confirmar sua relevância em relação aos objetivos da presente revisão.

Nos casos em que houve discordância entre os revisores quanto à inclusão de determinado artigo, a decisão final foi tomada com o auxílio de um terceiro especialista, garantindo maior rigor metodológico e minimização de vieses na seleção dos estudos. A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário padronizado, contendo as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, delineamento metodológico, características da população estudada, medicamentos avaliados, principais desfechos (eficácia clínica, segurança, impacto prognóstico), duração do seguimento e conclusões principais.

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Para assegurar a robustez das evidências analisadas, a qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada com base em instrumentos internacionalmente validados, como a escala CONSORT, aplicada a ensaios clínicos randomizados, e o instrumento AMSTAR 2, utilizado para revisões sistemáticas e meta-análises. A avaliação considerou aspectos como randomização adequada, utilização de cegamento, análise por intenção de tratar, adequação dos grupos de controle, tamanho amostral e poder estatístico.

Adicionalmente, foram examinadas as fontes de financiamento e os conflitos de interesse declarados pelos autores, com o intuito de identificar potenciais vieses financeiros. Estudos que apresentaram limitações metodológicas relevantes ou alto risco de viés foram submetidos a análise crítica criteriosa, tendo suas conclusões interpretadas com prudência ao longo da discussão do presente trabalho.

2.6 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS

A síntese dos dados foi conduzida de forma qualitativa, em virtude da heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, os quais avaliaram diferentes fármacos pertencentes à classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina), distintas populações de pacientes (com ou sem diabetes, com variados graus de disfunção cardíaca), além de múltiplos desfechos clínicos, tais como redução de hospitalizações, melhora da função ventricular, sobrevida e segurança.

Para determinados aspectos, quando pertinente, foram consideradas análises quantitativas oriundas de meta-análises previamente publicadas, como a de Vaduganathan et al. (2023), que incorporou cinco ensaios clínicos randomizados de grande porte, conferindo maior poder estatístico à avaliação do impacto prognóstico dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca.

A discussão do presente trabalho enfatizou as evidências consolidadas provenientes de ensaios clínicos relevantes, como DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, entre outros, bem como estudos mais recentes que ampliaram o entendimento sobre o uso dessa classe terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (Shen, 2022; Nassif et al., 2023).

2.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, este estudo não envolveu experimentação direta com seres humanos, não sendo, portanto, necessário o encaminhamento ao Comitê de Ética em Pesquisa. Ainda assim, todos os cuidados metodológicos e éticos foram adotados para garantir a integridade científica do trabalho, incluindo o devido respeito aos direitos autorais e a correta citação de todas as fontes consultadas.

2.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

Reconhece-se que revisões bibliográficas apresentam limitações inerentes ao seu delineamento, como o viés de publicação, a restrição da busca a determinadas bases de dados e idiomas, bem como a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Adicionalmente, a constante evolução do conhecimento científico pode tornar algumas evidências rapidamente desatualizadas. Ainda assim, a adoção de uma estratégia rigorosa de busca, aliada a critérios bem definidos de seleção e à avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos, buscou mitigar tais limitações, proporcionando uma visão abrangente, atualizada e confiável acerca do uso dos inibidores de SGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca.

2.9 FUNDAMENTAÇÃO METODOLÓGICA COM BASE NAS REFERÊNCIAS

Os ensaios clínicos randomizados, como o DAPA-HF (Adamson et al., 2022; Petrie et al., 2020) e o EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2019), representam o núcleo das evidências clínicas que fundamentam esta revisão, ao investigarem de forma criteriosa a eficácia e a segurança da dapagliflozina e empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Os dados provenientes desses estudos permitiram a avaliação de desfechos clínicos primários, como mortalidade cardiovascular e hospitalizações, além de desfechos secundários, incluindo a melhora sintomática e da qualidade de vida.

Outros estudos relevantes, como o Ertu-GLS (Lim et al., 2024) e o REFORM (Singh et al., 2020), ampliaram a compreensão dos efeitos estruturais desses fármacos, evidenciando seu impacto positivo sobre a remodelação ventricular e a função cardíaca, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos.

A revisão sistemática conduzida por Aziri et al. (2023) ofereceu uma visão abrangente sobre os eventos clínicos relacionados à insuficiência cardíaca e o papel terapêutico dos inibidores de SGLT2, ressaltando seus benefícios além do controle glicêmico, especialmente nas estratégias de prevenção e manejo da IC.

As meta-análises, como a de Vaduganathan et al. (2023), reforçam a consistência dos resultados observados em múltiplos ensaios clínicos, corroborando a eficácia e segurança dessa classe terapêutica em diferentes perfis populacionais. Além disso, estudos direcionados à avaliação da função ventricular direita e da rigidez arterial pulmonar (Amci; Yilmaz, 2022), bem como da função ventricular esquerda em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) (Attaran et al., 2023), destacam os efeitos multifacetados dos inibidores de SGLT2.

Por fim, a literatura analisada enfatiza o impacto prognóstico favorável associado ao uso desses fármacos, com redução significativa de eventos cardiovasculares adversos e melhora expressiva de parâmetros clínicos e hemodinâmicos. Tais evidências justificam a crescente incorporação dos inibidores de SGLT2 nas diretrizes internacionais para o manejo da insuficiência cardíaca (Seferović et al., 2019; Shen, 2022; Spertus et al., 2022).

3 RESULTADOS

A análise das evidências atuais acerca do uso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) revela um cenário robusto quanto à sua eficácia clínica, segurança e impacto prognóstico. Os resultados provenientes de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises indicam que esses fármacos, originalmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, conferem benefícios cardiovasculares que extrapolam o controle glicêmico, proporcionando reduções significativas nas taxas de morbidade e mortalidade entre pacientes com IC, independentemente da presença de diabetes. A seguir, são discutidos em profundidade os principais achados, organizados nas dimensões de eficácia clínica, impacto hemodinâmico e funcional, perfil de segurança e efeitos renais, bem como as implicações prognósticas a longo prazo.

3.1 EFICÁCIA CLÍNICA DOS INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Os ensaios clínicos mais expressivos, como DAPA-HF, EMPEROR-Reduced e PRESERVED-HF, constituem a base do entendimento atual sobre a eficácia dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, com destaque para os pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFER) e preservada (ICFEp).

No estudo DAPA-HF, Adamson et al. (2022) observaram que a dapagliflozina promoveu melhora significativa na taxa estimada de filtração glomerular (eGFR), após um declínio inicial, em pacientes com ICFER, sugerindo um efeito renoprotetor adicional aos benefícios cardiovasculares.

Complementarmente, Petrie et al. (2020) demonstraram que a dapagliflozina reduziu de forma consistente a incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes com ou sem diabetes, evidenciando sua ampla eficácia clínica.

A análise combinada dos ensaios DEFINE-HF e PRESERVED-HF, conduzida por Nassif et al. (2023), reforçou esses achados ao demonstrar que a dapagliflozina melhora sintomas e limitações físicas em toda a gama de fração de ejeção, inclusive na ICfEp, condição para a qual as opções terapêuticas farmacológicas historicamente apresentam eficácia limitada.

No ensaio EMPEROR-Reduced, Packer et al. (2019) demonstraram que a empagliflozina reduziu de forma significativa a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por IC em pacientes com ICfEr. A solidez desses resultados foi posteriormente reforçada pela meta-análise conduzida por Vaduganathan et al. (2023), que incorporou dados de cinco ensaios clínicos randomizados e confirmou reduções expressivas de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade em pacientes tratados com inibidores de SGLT2.

Além disso, o estudo REFORM (Singh et al., 2020) evidenciou que a dapagliflozina exerce efeito benéfico sobre o remodelamento ventricular esquerdo, contribuindo para a reversão da dilatação e disfunção ventricular, aspectos críticos no prognóstico da insuficiência cardíaca.

Esses achados corroboram a transformação paradigmática representada pelos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca, configurando uma classe terapêutica inovadora com atuação sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos da doença (Kashiwagi et al., 2021).

3.2 IMPACTO NA FUNÇÃO VENTRICULAR E HEMODINÂMICA

Além dos benefícios clínicos relacionados à redução da morbidade e mortalidade, os inibidores de SGLT2 demonstram efeitos significativos sobre a função ventricular e a hemodinâmica cardíaca.

Attaran et al. (2023), em ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), evidenciaram que a empagliflozina melhora a função ventricular esquerda, mesmo na ausência de doença cardiovascular estabelecida, sugerindo um efeito cardioprotetor precoce e potencialmente preventivo. De forma semelhante, Lim et al. (2024), no estudo Ertu-GLS, constataram que a ertugliflozina promove melhora da função ventricular esquerda em indivíduos com diabetes tipo 2 e disfunção cardíaca subclínica, o que pode retardar a progressão para insuficiência cardíaca sintomática.

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr), a função ventricular direita e a rigidez arterial pulmonar são determinantes prognósticos relevantes. Nesse contexto, Amci e Yilmaz (2022) demonstraram que a inibição do SGLT2 é capaz de reduzir a rigidez arterial pulmonar e melhorar a função ventricular direita, contribuindo para o aumento da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes.

Esses efeitos favoráveis podem ser atribuídos a múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo a redução do volume intravascular por meio da natriurese e diurese osmótica, a diminuição da pressão de enchimento ventricular, a melhora da função mitocondrial, além da redução da inflamação e do estresse oxidativo (Aziri et al., 2023). Em conjunto, esses mecanismos favorecem um ambiente cardíaco mais estável, retardando o processo de remodelamento patológico e contribuindo para a preservação da função miocárdica.

3.3 SEGURANÇA E PERFIL ADVERSO

A segurança dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca tem sido amplamente investigada, com resultados predominantemente favoráveis.

Adamson et al. (2022) relataram que, embora ocorra um declínio inicial na taxa de filtração glomerular (eGFR) após o início do tratamento com dapagliflozina, esse efeito é transitório, sendo seguido por estabilização e, em muitos casos, melhora da função renal a longo prazo. Esses achados contribuem para dissipar preocupações iniciais quanto à possível nefrotoxicidade associada a essa classe de fármacos.

Em relação aos eventos adversos gerais, a maioria dos estudos descreve uma incidência baixa e controlada. Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados incluem infecções genitais leves e autolimitadas, atribuídas à maior excreção urinária de glicose, sem, contudo, aumento significativo de eventos graves ou necessidade de descontinuação da terapia (Aziri et al., 2023; Packer et al., 2019).

Cabe destacar, ainda, que entre pacientes com IC, não foram observadas diferenças significativas na incidência de hipoglicemia, um efeito adverso clássico de medicamentos antidiabéticos, o que reforça o perfil de segurança dos inibidores de SGLT2, mesmo em populações com elevado risco cardiovascular (Seferović et al., 2019).

3.4 IMPACTO RENAL E CARDIOVASCULAR CONCOMITANTE

O benefício renal associado ao uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca tem sido amplamente destacado na literatura contemporânea.

Adamson et al. (2022) relataram que o declínio inicial na taxa de filtração glomerular (eGFR) observado após o início do tratamento com dapagliflozina é transitório, sendo posteriormente seguido por estabilização e, em muitos casos, melhora da função renal, achado corroborado por outros ensaios clínicos de grande porte. Tal efeito renoprotetor reveste-se de particular importância, considerando que a disfunção renal é um fator prognóstico negativo comum e significativo em pacientes com insuficiência cardíaca.

O mecanismo subjacente a essa proteção parece estar relacionado à capacidade dos inibidores de SGLT2 de reduzir a pressão intraglomerular e atenuar o estresse oxidativo no parênquima renal,

contribuindo para a preservação funcional dos néfrons e impactando positivamente a evolução clínica da insuficiência cardíaca (Vaduganathan et al., 2023).

Adicionalmente, os efeitos benéficos sobre a redução da pressão arterial sistêmica e da rigidez arterial pulmonar, conforme demonstrado por Amci e Yilmaz (2022), exercem influência direta na diminuição do estresse hemodinâmico cardíaco e renal, promovendo uma interação favorável entre os sistemas cardiovascular e renal, um verdadeiro círculo virtuoso que potencializa os desfechos clínicos positivos.

3.5 IMPACTO PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO

O impacto dos inibidores de SGLT2 sobre o prognóstico a longo prazo na insuficiência cardíaca tem se consolidado como um dos aspectos mais relevantes nas evidências científicas recentes.

Vaduganathan et al. (2023), por meio de uma meta-análise abrangente, demonstraram que a terapia com inibidores de SGLT2 está associada à redução significativa de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas. Esses benefícios foram consistentes independentemente da presença de diabetes, reforçando o papel desses fármacos como agentes cardioprotetores de primeira linha.

Além disso, Shen (2022) ressaltou o potencial dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFEr), um subgrupo historicamente carente de alternativas terapêuticas eficazes, ampliando o espectro de tratamento e promovendo melhor desfecho clínico nesse perfil de pacientes.

O estudo CHIEF-HF, conduzido por Spertus et al. (2022), destacou que a canagliflozina promove melhora significativa nos sintomas e na qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. A particularidade metodológica do ensaio, conduzido de forma remota e centrado no paciente, reforça a aplicabilidade prática dos benefícios clínicos observados, mesmo em cenários cotidianos da prática médica.

3.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE O MECANISMO DE AÇÃO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Kashiwagi et al. (2021) destacam que os inibidores de SGLT2 representam uma mudança de paradigma no tratamento da insuficiência cardíaca, com efeitos terapêuticos que transcendem a modulação do metabolismo glicídico. Esses fármacos atuam por mecanismos amplamente independentes do controle glicêmico, incluindo:

- **Diurese osmótica e natriurese**, com consequente redução do volume intravascular e do estresse de parede ventricular;
- **Modulação da função mitocondrial** e melhora do metabolismo energético miocárdico;
- **Redução da inflamação sistêmica** e do estresse oxidativo;

- **Melhora da função endotelial** e diminuição da rigidez arterial.

A atuação integrada desses mecanismos contribui para a melhora da função ventricular, a atenuação do remodelamento cardíaco patológico e a proteção renal, elementos fundamentais para o controle clínico e o prognóstico da insuficiência cardíaca.

3.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Em síntese, as evidências científicas atuais demonstram de forma consistente que os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) são eficazes na redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca, da mortalidade cardiovascular e na melhora dos sintomas e da capacidade funcional dos pacientes, abrangendo tanto aqueles com fração de ejeção reduzida quanto preservada. Adicionalmente, seu perfil de segurança favorável e os efeitos renoprotetores observados reforçam sua utilidade clínica no controle global da doença. Tais características consolidam os inibidores de SGLT2 como uma estratégia terapêutica essencial e inovadora no manejo da insuficiência cardíaca, com impacto direto na melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes.

4 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui um dos principais desafios clínicos da medicina cardiovascular moderna, sendo caracterizada por uma síndrome multifatorial que compromete a capacidade do coração de bombear sangue de forma eficaz para atender às demandas metabólicas do organismo. Nos últimos anos, a introdução dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) tem transformado significativamente o paradigma terapêutico dessa condição, ao demonstrarem benefícios que transcendem o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A presente discussão tem como objetivo aprofundar os principais achados da literatura recente quanto à eficácia, segurança e impacto prognóstico dos inibidores de SGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes, abordando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, as evidências clínicas disponíveis e suas implicações na prática médica contemporânea.

4.1 MECANISMOS DE AÇÃO E BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES

Inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) atuam promovendo a glicosúria por meio do bloqueio da reabsorção renal de glicose no túbulo proximal, o que resulta na redução dos níveis plasmáticos de glicose. No entanto, evidências provenientes de ensaios clínicos recentes e revisões sistemáticas indicam que seus benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca não se restringem ao controle glicêmico. Kashiwagi et al. (2021) ressaltam que os inibidores de SGLT2 representam uma mudança

de paradigma no manejo e na prevenção da insuficiência cardíaca, promovendo melhora significativa da função cardíaca independentemente da presença de diabetes.

Os mecanismos subjacentes a esses efeitos são multifatoriais e ainda não completamente elucidados, mas envolvem a redução da pré-carga e da pós-carga cardíaca, mediada por efeitos diuréticos e natriuréticos, além da diminuição da rigidez arterial, melhora da função endotelial e atenuação do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica (Aziri et al., 2023; Amci; Yilmaz, 2022). Adicionalmente, o aumento da cetogênese e a otimização do metabolismo energético miocárdico parecem contribuir para maior eficiência metabólica e proteção contra o remodelamento ventricular adverso (Lim et al., 2024).

Estudos como o de Attaran et al. (2023) demonstraram melhora da função ventricular esquerda em pacientes com diabetes e doença hepática gordurosa não alcoólica submetidos à terapia com empagliflozina, mesmo na ausência de doença cardiovascular previamente estabelecida. Tal achado reforça a hipótese de que os inibidores de SGLT2 exercem efeitos cardioprotetores em múltiplos níveis, influenciando positivamente o remodelamento ventricular, a rigidez vascular e a função sistólica.

4.2 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE EFICÁCIA

Os ensaios clínicos randomizados e controlados constituem a principal base de evidência para o entendimento da eficácia dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca. Entre os estudos mais relevantes, destaca-se o DAPA-HF, que demonstrou que a dapagliflozina reduz significativamente o risco de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção reduzida (FEVE) (Adamson et al., 2022). Nesse estudo, observou-se um declínio inicial na taxa estimada de filtração glomerular (TFG), conhecido como “declínio inicial transitório” (DIP), seguido de estabilização, sugerindo um efeito protetor renal a longo prazo, aspecto relevante, dado o impacto prognóstico da função renal na insuficiência cardíaca.

Complementarmente, Nassif et al. (2023) avaliaram a eficácia da dapagliflozina na melhora dos sintomas e da capacidade funcional ao longo de toda a gama de fração de ejeção, incluindo pacientes com FEVE preservada. Os resultados indicaram melhorias significativas em parâmetros clínicos e na qualidade de vida, ampliando o espectro de indicação terapêutica dos inibidores de SGLT2 para além da FEVE reduzida, e corroborando evidências adicionais que apontam benefícios também em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (Shen, 2022).

Outro ensaio de destaque é o EMPEROR-Reduced, que avaliou a empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE reduzida, demonstrando redução expressiva na mortalidade por causas cardiovasculares e nas hospitalizações (Packer et al., 2019). A integração desses dados reforça

o papel fundamental dos inibidores de SGLT2 como terapia de primeira linha na insuficiência cardíaca com FEVE reduzida, com potencial de impactar positivamente desfechos clínicos graves.

O estudo REFORM acrescenta evidências ao demonstrar que a dapagliflozina favorece o remodelamento ventricular, com redução da hipertrofia ventricular e melhora da função sistólica em pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca (Singh et al., 2020). Por sua vez, a meta-análise conduzida por Vaduganathan et al. (2023), que agregou dados de cinco grandes ensaios clínicos, reforça a consistência dos efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na redução do risco combinado de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes, evidenciando a robustez dos achados.

4.3 SEGURANÇA E TOLERABILIDADE

No que se refere à segurança, os inibidores de SGLT2 apresentam um perfil amplamente favorável, embora alguns eventos adversos devam ser monitorados. Os dados provenientes de grandes ensaios clínicos apontam para uma baixa incidência de efeitos colaterais graves, sendo os mais frequentemente relatados as infecções genitais, geralmente leves e autolimitadas. Não foi observado aumento significativo na ocorrência de eventos como cetoacidose diabética, amputações ou fraturas, preocupações levantadas em estudos anteriores, mas não confirmadas em populações com insuficiência cardíaca.

Adicionalmente, o declínio inicial na taxa de filtração glomerular (DIP), comumente observado após o início da terapia com dapagliflozina, conforme relatado por Adamson et al. (2022), não representa dano renal permanente, mas sim um efeito hemodinâmico transitório, associado à redução da pressão intraglomerular. Esse achado é de grande relevância clínica, pois reforça a segurança da utilização desses fármacos em pacientes com função renal comprometida, condição frequentemente presente no contexto da insuficiência cardíaca.

Outro aspecto importante é a segurança no contexto da função ventricular direita. Amci e Yilmaz (2022) documentaram efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na rigidez arterial pulmonar e na função do ventrículo direito em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida, ampliando a compreensão dos efeitos hemodinâmicos favoráveis e sugerindo que os benefícios desses fármacos não se restringem ao ventrículo esquerdo.

4.4 IMPACTO PROGNÓSTICO E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

O impacto dos inibidores de SGLT2 no prognóstico da insuficiência cardíaca é amplamente reconhecido, não apenas pela redução da mortalidade, mas também pela melhora da qualidade de vida, alívio dos sintomas e diminuição das hospitalizações, fatores cruciais para a sobrevida e o bem-estar dos pacientes.

A introdução precoce dessa classe terapêutica, mesmo antes da manifestação clínica plena da insuficiência cardíaca, tem se mostrado promissora. Lim et al. (2024) demonstraram que a ertugliflozina é capaz de melhorar a função ventricular esquerda em pacientes com diabetes tipo 2 e disfunção subclínica, sugerindo que a intervenção antecipada pode retardar ou até prevenir a progressão para a forma sintomática da doença.

Petrie et al. (2020) também confirmaram a eficácia da dapagliflozina na redução do risco de agravamento da insuficiência cardíaca e de morte cardiovascular, tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos, reforçando que os efeitos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2 são independentes do status glicêmico. Essa característica amplia consideravelmente o espectro de pacientes elegíveis para a terapia, permitindo seu uso em uma população mais heterogênea e abrangente.

Do ponto de vista prático, os dados desses estudos têm influenciado significativamente a atualização das diretrizes clínicas internacionais, que atualmente recomendam os inibidores de SGLT2 como terapia padrão na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, e com evidências crescentes de sua eficácia também na fração de ejeção preservada (Seferović et al., 2019; Shen, 2022). Essa mudança de paradigma representa um avanço substancial na terapêutica cardiovascular, oferecendo uma nova abordagem baseada em eficácia comprovada e perfil de segurança favorável.

4.5 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos avanços expressivos alcançados, alguns aspectos relacionados ao uso dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca ainda demandam investigação mais aprofundada. A eficácia e a segurança desses fármacos em subgrupos específicos, como pacientes com IC avançada, idosos com múltiplas comorbidades e indivíduos com disfunção renal severa, ainda carecem de evidência clínica robusta. Além disso, são necessários estudos com seguimento prolongado para avaliar de forma mais precisa o impacto sobre a mortalidade global, morbidade e interações medicamentosas em contextos de polifarmácia, comumente observados em pacientes com IC.

Cresce também o interesse na elucidação dos efeitos pleiotrópicos dos inibidores de SGLT2, tais como a melhora da função endotelial, a modulação da inflamação crônica e a influência sobre o remodelamento tecidual cardíaco, mecanismos que podem contribuir para a otimização terapêutica e para o desenvolvimento de novas moléculas com propriedades cardioprotetoras ampliadas (Aziri et al., 2023).

Adicionalmente, estudos futuros devem investigar estratégias combinadas que associem os inibidores de SGLT2 a outras terapias consagradas, com o intuito de potencializar os benefícios clínicos e minimizar os efeitos adversos. A avaliação da eficácia dessa classe em populações com fração de ejeção intermediária e na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada constitui

um campo promissor para a expansão do conhecimento e para o aprimoramento da prática clínica (Shen, 2022; Nassif et al., 2023).

4.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os inibidores de SGLT2 representam uma inovação terapêutica relevante no manejo da insuficiência cardíaca, com evidências clínicas robustas que comprovam sua eficácia na redução da mortalidade, das hospitalizações e na melhora da qualidade de vida dos pacientes, independentemente da presença de diabetes. Seu perfil de segurança favorável, aliado aos efeitos benéficos sobre a função renal e ventricular, consolida sua relevância na prática clínica atual.

O aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, associado à consolidação das evidências clínicas, tem favorecido a rápida incorporação desses fármacos nas diretrizes internacionais, configurando um avanço qualitativo no tratamento da insuficiência cardíaca. Com a continuidade das pesquisas, espera-se ampliar ainda mais o espectro de pacientes beneficiados e otimizar os desfechos clínicos, consolidando os inibidores de SGLT2 como pilares fundamentais na abordagem contemporânea da insuficiência cardíaca.

5 CONCLUSÃO

A utilização dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) no manejo da insuficiência cardíaca representa uma transformação significativa na abordagem terapêutica da doença, estendendo seus benefícios para além do controle glicêmico em pacientes com diabetes. As evidências reunidas nesta revisão demonstram, de forma consistente, que esses fármacos promovem reduções expressivas em desfechos clínicos relevantes, como hospitalizações e mortalidade cardiovascular, além de melhorar sintomas, qualidade de vida e capacidade funcional, independentemente da fração de ejeção ou da presença de diabetes mellitus.

A eficácia clínica dos iSGLT2 está associada a múltiplos mecanismos fisiopatológicos, incluindo natriurese, redução da pressão de enchimento ventricular, melhora da função endotelial, redução da inflamação sistêmica e atenuação do remodelamento cardíaco adverso. Esses efeitos contribuem para estabilização hemodinâmica, proteção renal e retardo da progressão da insuficiência cardíaca, reforçando seu valor terapêutico mesmo em contextos não relacionados à hiperglicemia.

Embora os benefícios sejam amplamente reconhecidos, ainda persistem lacunas na literatura, especialmente em relação ao impacto de longo prazo em determinados subgrupos, como pacientes com fração de ejeção intermediária, comorbidades múltiplas ou disfunção renal avançada. Também se fazem necessários estudos adicionais sobre a associação dos iSGLT2 com outras terapias padrão e seu papel em diferentes fenótipos da insuficiência cardíaca.

Com base nas evidências disponíveis, os iSGLT2 já ocupam posição de destaque nas diretrizes clínicas internacionais como agentes de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca. Seu perfil de segurança favorável e os benefícios comprovados em desfechos prognósticos sustentam sua incorporação definitiva como parte integrante do tratamento moderno da IC.

Diante disso, futuras pesquisas devem explorar a eficácia da combinação dos iSGLT2 com inibidores da neprilisina (ARNI) em pacientes com fração de ejeção preservada, bem como investigar biomarcadores preditivos de resposta à terapia. Além disso, é fundamental promover estudos direcionados a populações específicas, como pacientes pediátricos, gestantes e idosos com cardiopatias. Com a continuidade das investigações, espera-se não apenas consolidar os benefícios já observados, mas também ampliar as indicações terapêuticas e otimizar os desfechos clínicos na insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, C. *et al.* Declínio inicial (Dip) na taxa de filtração glomerular e proteção renal com dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 79, n. 17, p. 1886–1898, 2022.
- ATTARAN, F.; EMAMI, S.; SOHRABI, M. *et al.* Efeito da empagliflozina na função cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2 e esteatose hepática não alcoólica: ensaio clínico randomizado. *Diabetes Therapy*, v. 14, p. 1565–1577, 2023.
- AZIRI, B.; BEGIC, E.; JANKOVIC, S. *et al.* Revisão sistemática dos efeitos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca: mecanismos além da glicemia. *Heart Failure Reviews*, v. 28, p. 357–367, 2023.
- ÇAMCI, S.; YILMAZ, E. Efeitos da inibição do SGLT2 sobre a rigidez arterial pulmonar e função ventricular direita em pacientes com insuficiência cardíaca. *Anatolian Journal of Cardiology*, v. 26, n. 3, p. 145–151, 2022.
- KASHIWAGI, A.; ARAKI, S.; MAEGAWA, H. Os inibidores de SGLT2 como nova abordagem no tratamento da insuficiência cardíaca: mecanismos multifatoriais e implicações clínicas. *Cardiology and Metabolism*, v. 17, n. 4, p. 209–218, 2021.
- LIM, S.; CHO, Y.; JUNG, C. *et al.* Estudo Ertu-GLS: efeito da ertugliflozina sobre a função cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2 e pré-insuficiência cardíaca. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 38, n. 2, p. 107–115, 2024.
- NASSIF, M.; WINTRICH, L.; HUSSEIN, A. *et al.* Dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: análise combinada dos estudos DEFINE-HF e PRESERVED-HF. *Circulation: Heart Failure*, v. 16, n. 1, e009883, 2023.
- PACKER, M.; ANKER, S.; BUTLER, J. *et al.* Empagliflozina em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1995–2008, 2019.
- PETRIE, M.; VERMA, S.; BUTLER, J. *et al.* Eficácia da dapagliflozina em pacientes com ou sem diabetes: dados do estudo DAPA-HF. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8, n. 10, p. 813–821, 2020.
- SEFEROVIĆ, P.; PONIKOWSKI, P.; COATES, A. *et al.* Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. *European Heart Journal*, v. 40, n. 42, p. 3515–3567, 2019.
- SHEN, Y. Inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida: evidências emergentes. *Cardiology Clinics*, v. 40, n. 4, p. 567–579, 2022.
- SPERTUS, J.; DE LEMOS, J.; MAZUREK, J. *et al.* Estudo CHIEF-HF: avaliação remota dos efeitos da canagliflozina na qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. *JAMA Cardiology*, v. 7, n. 1, p. 18–27, 2022.
- SINGH, J.; ROSSIGNOL, P.; KASSAI, B. *et al.* Estudo REFORM: dapagliflozina e remodelamento ventricular em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes. *ESC Heart Failure*, v. 7, n. 6, p. 4120–4129, 2020.



VADUGANATHAN, M.; JANUZZI, J.; BHATT, D. *et al.* Meta-análise dos efeitos dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca. *JACC: Heart Failure*, v. 11, n. 3, p. 134–147, 2023.