

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 49

INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS CONTEMPORÂNEAS

GUSTAVO SATO NAKAMÁ¹
ALICE DE SOUZA LOSEKANN¹
DAVI GIOVANI BASSI¹
DÉBORA GALDINO SIMÃO¹
EMANUELLE PIOVEZANA¹
GUILHERME BRITO DE SOUZA¹
HELOISA ARJONAS DE PAULA¹
JOAO GABRIEL COSTA BELAVENUTE¹
JOAO GABRIEL DE PARIS LEAL¹
JULIA DE SOUZA UHMANN¹
MARIA LETICIA BARBOSA RINALDI¹
MARIANA REBOLHO SANT'ANA¹
SARA NABUT FUJITA¹
TAINÁ RAQUEL FERNANDA DA SILVA¹

1. Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

Palavras-chave: SGLT2; Insuficiência Cardíaca; Desfechos Cardiovasculares.

DOI

10.59290/0228294800

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os inibidores de SGLT2 (iSGLT2), conhecidos como "gliflozinas", são bloqueadores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, expresso no túbulo renal proximal e responsável por grande parte da reabsorção de glicose. Tais fármacos, como a Empagliflozina e Dapagliflozina, foram desenvolvidos inicialmente como hipoglicemiantes, porém estudos posteriores demonstraram redução nas hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem diabetes, motivando maior investigação do papel dessa classe na alteração de desfechos clínicos e redução da mortalidade.

O objetivo deste estudo foi analisar evidências contemporâneas sobre a atuação dos inibidores de SGLT2 no tratamento de doenças cardiovasculares, com ênfase em seus mecanismos de ação, benefícios e segurança terapêutica e desfechos clínicos no tratamento dos diversos fenótipos de insuficiência cardíaca.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO, abrangendo publicações entre 2020 e 2025, nos idiomas inglês e português. Para a delimitação da busca, foram utilizados termos relacionados aos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), incluindo iSGLT2, empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina, associados a termos referentes à insuficiência cardíaca, como fração de ejeção reduzida, fração de ejeção preservada e desfechos cardiovasculares. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos *AND* e *OR*, de acordo com as estratégias de busca de cada base de dados.

Já sobre os critérios de seleção, foram incluídos estudos de diferentes desenhos metodológicos, publicados no período estabelecido e nos idiomas selecionados, que abordassem diretamente o uso de iSGLT2 no contexto da insuficiência cardíaca, contemplando aspectos relacionados à eficácia, segurança e desfechos clínicos relevantes. Foram excluídos artigos duplicados entre as bases de dados, estudos sem relação direta com os objetivos propostos e publicações que não apresentassem informações pertinentes à temática investigada.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados foram submetidos à leitura minuciosa para a extração e análise dos dados relevantes. Os resultados foram sintetizados de forma descritiva, organizados em categorias temáticas relacionadas à utilização dos iSGLT2 na insuficiência cardíaca, com enfoque em sua eficácia, segurança e impacto sobre os principais desfechos cardiovasculares, considerando diferentes perfis de fração de ejeção.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os iSGLT2, medicamentos direcionados primordialmente como antidiabéticos, ganharam grande espaço no contexto cardiológico nos últimos anos. Sua ação renal nos canais de troca dos túbulos proximais renais, promove uma diminuição da pré-carga e da pós-carga, de modo a interferir no volume sistólico e, consequentemente, no débito cardíaco.

Esse efeito age como fator protetor na hemodinâmica cardíaca, uma vez que a força de contratilidade é diretamente proporcional ao nível de estiramento das fibras cardíacas, conforme mecanismo de Frank-Starling. E no âmbito da insuficiência cardíaca ocorrem alterações patológicas no tecido muscular do coração que reduzem essa capacidade de contração muscular.

Além disso, há outros mecanismos na ação dos iSGLT2 que parecem influenciar na fisiologia cardíaca, como a ação sobre o trocador sódio-hidrogênio pode reduzir a concentração intracelular de sódio e cálcio, contribuindo para efeitos cardioprotetores. Os iSGLT2 também apresentam possíveis efeitos sobre a função mitocondrial e a produção de energia no cardiomiócito. São necessários mais estudos para compreensão global dos mecanismos de ação dos iSGLT2.

Os estudos analisados demonstraram benefício consistente dos iSGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes e ao longo de diferentes faixas de fração de ejeção. Na meta-análise de Waseem & Radeyah *et al.* 2025 (Tabela 49.1), todos os estudos incluídos, com duração de 1.5 anos a 3.6 anos, evidenciaram a redução de hospitalização por eventos cardiovasculares com o uso dos iSGLT2.

Tabela 49.1 Meta-análise dos efeitos dos inibidores de SGLT2 sobre o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca

<i>Study or Subgroup</i>	<i>log [Hazard Ratio]</i>	<i>SE</i>	<i>Weight</i>	<i>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</i>	<i>Year</i>
EMPA REG 2015	-0,4308	0.1339	6%	0.65 [0.50, 0.85]	2015
DECLARE TIMI 58 2018	-0,4005	0.1293	6.5%	0.67 [0.52, 0.86]	2017
Canvas 2017	-0,3147	0.0916	12.9%	0.73 [0.61, 0.87]	2018
DAPA HF 2019	-0,3567	0.0872	14.2%	0.70 [0.59, 0.83]	2019
EMPEROR <i>reduced</i> 2020	-0,3711	0.0799	16.9%	0.69 [0.59, 0.81]	2020
VERTIS CV 2020	-0,3567	0.1324	6.2%	0.70 [0.54, 0.91]	2020
EMPEROR Preserved 2021	-0,3425	0.0859	14.7%	0.71 [0.60, 0.84]	2021
DELIVER 2022	-0,2357	0.0691	22.6%	0.79 [0.69, 0.90]	2022
TOTAL (95% CI)			100%	0.72 [0.67, 0.77]	

Legenda: Heterogeneity: Tau2=0.00; Chi2=3.17, df= 7 (P = 0,87); I2 = 0%. **Test for overall effect:** Z = 10.08 (P <0.00001) **Fonte:** Adaptado de WASEEM; RADEYAH *et al.* 2025.

Na ICFEr, a dapagliflozina reduziu o desfecho composto de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em comparação ao placebo, conforme estudo do Programa DAPA-HF com mais de 10 mil pacientes (16,3% vs. 21,2%; HR 0,74; p<0,001).

Na ICFEp, empagliflozina e dapagliflozina também reduziram significativamente o número de casos que evoluíram para morte cardiovascular e evitaram a piora da insuficiência cardíaca crônica, com efeito atribuído principalmente à redução das hospitalizações. No estudo da EMPEROR-Preserved, demonstrou

que o uso da empagliflozina reduziu significativamente o desfecho primário, um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, que ocorreu em 415 pacientes (13,8%) no grupo da empagliflozina e em 511 pacientes (17,1%) no grupo placebo (HR, 0,79; IC 95%, 0,69–0,90; p <0,001)

O desfecho primário composto foi impulsionado principalmente por um menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, que ocorreu em 259 pacientes (8,6%) e 352 pacientes (11,8%) nos grupos da empagliflozina e placebo, respectivamente (HR, 0,71; IC 95%, 0,60–0,83)

O benefício no desfecho primário foi consistente em pacientes com ou sem diabetes e nos subgrupos de fração de ejeção pré-especificados. Entretanto, o benefício pareceu ligeiramente menor entre pacientes com FEVE $\geq 60\%$.

Os estudos também demonstraram melhora dos sintomas, limitações físicas e qualidade de vida, além de benefício em pacientes em internação hospitalar por insuficiência cardíaca aguda. Conforme é evidenciado no estudo da *PRESERVED-HF* que buscou determinar se a dapagliflozina melhoraria sintomas de insuficiência cardíaca e limitações físicas de pacientes com ICpFE (FEVE $\geq 45\%$) utilizando o questionário KCCQ-CS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*).

Pontuações mais baixas representam sintomas e/ou limitações mais graves, enquanto pontuações mais altas indicam melhor qualidade de vida relacionada à saúde, sendo que uma mudança de 5 pontos é considerada clinicamente significativa

O escore basal do KCCQ-CS foi de $63,4 \pm 19,7$ no grupo dapagliflozina e $61,8 \pm 20,3$ no grupo placebo.

Os principais efeitos adversos associados ao uso desses medicamentos são aumento das infecções geniturinárias e depleção volêmica, devido à glicosúria e sua ação diurética osmótica secundária, respectivamente.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os iSGLT2 representam avanço relevante no manejo da insuficiência cardíaca, com benefício consistente na redução de hospitalizações e da mortalidade cardiovascular em todos os fenótipos de fração de ejeção, com ou sem diabetes. Seus mecanismos pleiotrópicos — natriurese, melhora do metabolismo energético miocárdico, redução da inflamação, da fibrose e do estresse oxidativo, além da nefroproteção — explicam esses desfechos. O perfil de segurança é favorável, com eventos adversos pouco frequentes e manejáveis, o que sustenta sua incorporação precoce à terapia otimizada, ainda que persistam lacunas sobre benefícios a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRUST-SISTI, L.; RUDAWSKY, N.; GONZALEZ, J. *et al.* The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Pharmacy*, v. 10, n. 6, p. 166, 2022. DOI: 10.3390/pharmacy10060166.

WASEEM, R.; BIN SULTAN, S. M. M.; HUSSAIN, M. S. *et al.* Cardiovascular Outcomes and Safety Assessment of SGLT2i on Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 87, n. 3, p. 1561–1568, 2025. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002903.

XIE, Y.; WEI, Y.; LI, D. *et al.* Mechanisms of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure and Their Clinical Value. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, v. 81, n. 1, p. 4–14, 2023. DOI: 10.1097/FJC.0000000000001380.