CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 64

IMPACTO DOS INIBIDORES DE SGLT2 NOS DESFECHOS CARDIO-VASCULARES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

ALICE MARIA SANTOS AZEVEDO[1]
ANDRÉ MARAFON ÁVILA[2]
BARBARA HELENA RIBAS DE ANDRADE[2]
CAMILA PAES BURGER[3]
ISADORA DEDA VIEIRA[2]
JOÃO CARLOS DE ARÊA LEÃO MILHOMEM[4]
JOÃO PEDRO MARTINS DA SILVA[5]
LEANDRA HOFFELDER CORRADI[6]
MARCELO VITOR REZENDE MENDES CONDÉ[7]
MARIA GABRIELA FRANÇA PRADO[8]
PEDRO HENRIQUE LATUF FERNANDES[9]
THAUANE ÂNGELA SILVA CARDOSO[10]
CARINA FERREIRA DE BAIRROS[11]
MARIA VITÓRIA SOUZA BARROS GUERREIRO[1]
PEDRO HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA[1]

1. Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.
2. Discente – Medicina no Centro Universitário de Pinhais.
3. Discente – Medicina na Afya Centro Universitário Salvador.
4. Discente – Medicina na Universidade Federal do Maranhão.
5. Discente – Medicina no Centro Universitário do Espirito Santo.
6. Discente – Medicina na Universidade do Oeste de Santa Catarina
7. Discente – Medicina na Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde
8. Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde Campus Goiânia.
9. Discente – Medicina na Universidade Federal de Juiz de Fora.
10. Discente – Medicina na Universidade Santo Amaro.
11. Discente – Medicina na Universidade Atitus de Passo Fundo.
12. Discente – Medicina na Universidade do Estado do Amazonas.

Palavras-chave: *Impacto; Inibidores SGLT2; Insuficiência Cardíaca.*

DOI 10.59290/6834895241

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma síndrome clínica complexa, de caráter sistêmico e progressivo, definida pela presença de sintomas e sinais decorrentes de anormalidade cardíaca estrutural ou funcional, corroborada por elevação de biomarcadores cardiovasculares ou por evidência objetiva de congestão (BOZKURT *et al*., 2021). A consolidação dessa definição universal e a estratificação fenotípica pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo — reduzida, levemente reduzida, preservada e melhorada — conferiram maior padronização diagnóstica e comparabilidade metodológica à pesquisa clínica, além de orientarem a introdução racional das terapias de alto impacto (HEIDENREICH *et al*., 2022; MCDONAGH *et al*., 2023; MARCONDES-BRAGA *et al*., 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, a IC configura-se como um dos principais desafios de saúde pública contemporâneos, impulsionada pelo envelhecimento populacional e pela alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares (GIRARDI *et al*., 2025; VOLPI E SILVA *et al*., 2026). No Brasil, a síndrome gera volume de hospitalizações e de óbitos intra-hospitalares superior ao de neoplasias de grande prevalência, com prognóstico comparável ou pior que o de diversos tipos de câncer (ALMEIDA *et al*., 2022). Ademais, análises de tendência temporal entre 2000 e 2021 revelam declínio das taxas gerais de internação acompanhado de aumento constante da mortalidade hospitalar, o que sugere admissão de pacientes progressivamente mais idosos, comórbidos e em fases avançadas da doença (GIRARDI *et al*., 2025).

Apesar da consolidação do bloqueio neurohormonal — inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide e sacubitril/valsartana —, o risco residual de mortalidade e reinternação permaneceu elevado (ALENCAR *et al*., 2024). Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) emergiram a partir de ensaios de segurança cardiovascular originalmente delineados para o diabetes mellitus tipo 2, cujos achados incidentais revelaram benefício cardiovascular independente do status glicêmico (HADY *et al*., 2026). Os mecanismos propostos são multifatoriais e envolvem natriurese e modulação do *feedback* tubuloglomerular, atenuação do remodelamento cardíaco, reorganização do metabolismo energético miocárdico e efeitos sobre a homeostase iônica intracelular (GIRARDI *et al*., 2024; CHEN *et al*., 2024; DYCK *et al*., 2022; HUANG *et al*., 2026).

No plano clínico, ensaios randomizados demonstraram redução significativa de desfechos combinados de morte cardiovascular e piora da IC, com posterior expansão da indicação para o espectro da fração de ejeção preservada (SILVA-CARDOSO *et al*., 2021), o que culminou na incorporação dos iSGLT2 como quarto pilar terapêutico pelas principais diretrizes internacionais (HEIDENREICH *et al*., 2022; MCDONAGH *et al*., 2023; QUEIROZ XAVIER *et al*., 2024).

Persistem, contudo, lacunas relevantes: a contribuição relativa de cada mecanismo fisiopatológico ainda não está plenamente estabelecida, o benefício absoluto varia conforme o fenótipo da síndrome, e a implementação acelerada preconizada pelas diretrizes esbarra em limitações de acesso, custo e capacidade de monitorização ambulatorial em sistemas de saúde de recursos restritos, como o Sistema Único de Saúde (ALMEIDA *et al*., 2022; VOLPI E SILVA *et al*., 2026).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo revisar as evidências atuais so-

bre o emprego dos inibidores de SGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca, abordando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os desfechos cardiovasculares e renais documentados, o perfil de indicações, contraindicações e segurança, bem como as implicações de sua incorporação às diretrizes vigentes e as perspectivas de aplicação na realidade assistencial brasileira.

MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida com o objetivo de reunir e sintetizar evidências recentes sobre o impacto dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) nos desfechos cardiovasculares de pacientes com insuficiência cardíaca. A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de agosto e setembro de 2026, utilizando principalmente a base PubMed/MEDLINE, além de consultas à SciELO, ao Portal de Periódicos CAPES e à plataforma Elsevier.

A estratégia de busca contemplou a utilização de descritores controlados, quando aplicável, e termos livres relacionados à insuficiência cardíaca, aos inibidores de SGLT2 e aos principais aspectos clínicos e fisiopatológicos abordados. Nesse contexto, entre os termos usados estiveram *"heart failure", "SGLT2 inhibitors", "sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors", "epidemiology", "pathophysiology", "cardiac remodeling", "mechanisms of action", "practice guideline", "classification", "cardiovascular outcomes", "safety"* e "*adverse events*". Os termos foram associados, quando pertinentes, por meio dos operadores booleanos "*AND*" e "*OR*", permitindo relacionar o tema central aos múltiplos aspectos investigados e, assim, ampliar a recuperação de publicações relevantes e posterior análise.

Foram incluídas publicações compreendidas entre 2021 e 2026. A busca contemplou, principalmente, trabalhos publicados em português e inglês, embora algumas consultas tenham sido realizadas sem restrição de idioma. Foram considerados artigos originais, ensaios clínicos, revisões narrativas e sistemáticas, metanálises, diretrizes, guias de prática clínica, bem como estudos experimentais quando úteis e relevantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

A seleção das publicações considerou a pertinência ao tema, a atualidade das informações e a contribuição dos estudos para os objetivos da presente revisão. Foram selecionados trabalhos diretamente relacionados à insuficiência cardíaca e à utilização dos inibidores de SGLT2, incluindo evidências referentes à definição e classificação da doença, epidemiologia, fisiopatologia, mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança, desfechos cardiovasculares e recomendações das diretrizes. Além disso, foram excluídas, quando identificadas, publicações duplicadas, estudos fora do período estabelecido e trabalhos sem relação direta com o assunto analisado por esta revisão.

Após a seleção, as informações provenientes das publicações foram analisadas, reunidas e sintetizadas qualitativamente, buscando integrar os achados relacionados aos diferentes aspectos da insuficiência cardíaca e do uso dos inibidores de SGLT2. Essa abordagem possibilitou a construção de uma análise abrangente e atualizada a respeito dos seus mecanismos de ação, aplicações clínicas, segurança e repercussões cardiovasculares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez estabelecidos os mecanismos fisiopatológicos multifatoriais que fundamentam a ação dos inibidores do cotransportador sódio-

glicose tipo 2 (iSGLT2) — envolvendo natriurese, modulação do feedback tubuloglomerular, atenuação do remodelamento cardíaco e reorganização do metabolismo energético miocárdico (GIRARDI *et al*., 2024; CHEN *et al*., 2024; DYCK *et al*., 2022; HUANG *et al*., 2026) —, torna-se essencial traduzir essas bases mecanísticas em evidências clínicas objetivas. A translação desses efeitos biológicos para desfechos concretos de morbimortalidade foi demonstrada por uma série de ensaios clínicos randomizados de grande porte, inicialmente conduzidos em populações com diabetes mellitus tipo 2 e posteriormente expandidos para pacientes com insuficiência cardíaca (IC) independentemente do status glicêmico (HADY *et al*., 2026).

Esses estudos consolidaram os iSGLT2 como uma classe terapêutica capaz de reduzir de forma consistente o desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização por piora da IC, com resultados inicialmente robustos no espectro da fração de ejeção reduzida e, posteriormente, replicados — ainda que com magnitude distinta — no espectro da fração de ejeção preservada (SILVA-CARDOSO *et al*., 2021b). Paralelamente aos benefícios cardiovasculares, evidências crescentes têm apontado para um efeito nefroprotetor relevante, com desaceleração da progressão da doença renal crônica e redução de desfechos renais compostos, reforçando a natureza cardiorrenal da ação farmacológica dessa classe (GIRARDI *et al*., 2024).

Diante desse corpo de evidências, esta seção tem como objetivo apresentar de forma sistematizada os principais achados dos ensaios clínicos que avaliaram o impacto dos iSGLT2 sobre os desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com IC, contemplando as diferenças observadas conforme o fenótipo da fração de ejeção e discutindo a magnitude e a consistência desses benefícios à luz da prática clínica.

Definição e classificação da insuficiência cardíaca

A Insuficiência Cardíaca (IC) é historicamente compreendida como uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico e progressivo. Durante décadas, a ausência de uma padronização diagnóstica global limitou a comparabilidade metodológica, o que motivou a criação da recente Definição Universal de Insuficiência Cardíaca (BOZKURT *et al*., 2021). Dessa forma, a IC passou a ser estritamente definida como uma síndrome caracterizada por sintomas e sinais causados por uma anormalidade cardíaca estrutural ou funcional. Para a confirmação diagnóstica, essa alteração fisiopatológica deve ser obrigatoriamente corroborada por níveis ele-vados de biomarcadores cardiovasculares ou por evidência objetiva de congestão (BOZKURT *et al*., 2021).

Com base na definição, as principais sociedades médicas globais atualizaram suas diretrizes de manejo clínico, consolidando a avaliação estrutural como pilar essencial na investigação inicial. A Sociedade Europeia de Cardiologia reforçou que o diagnóstico preciso exige a integração minuciosa da história clínica, do eletrocardiograma e da dosagem de peptídeos natriuréticos antes de qualquer intervenção (MCDONAGH *et al*., 2023).

No que tange aos aspectos fenotípico e terapêutico, a classificação da doença tem como eixo central a mensuração exata da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE). A diretriz norte-americana estabeleceu quatro categorias hemodinâmicas principais para orientar a introdução de intervenções farmacológicas de alto impacto (HEIDENREICH *et al*., 2022). A síndrome divide-se primeiramente em IC com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr), para valores menores ou iguais a 40%, e IC com Fração de Ejeção Levemente Reduzida (ICFElr), entre 41% e 49%. Completam essa taxonomia a IC

com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp), para valores maiores ou iguais a 50%, e a categoria de IC com Fração de Ejeção Melhorada (ICFEm) (HEIDENREICH *et al*., 2022).

No cenário assistencial brasileiro, a assimilação imediata dessa taxonomia representou um grande marco no refinamento da prática médica baseada em evidências. A literatura nacional destaca que a incorporação dessas definições padronizadas permite uma diferenciação exata entre os estágios contínuos de evolução fisiopatológica da doença (MARCONDES-BRAGA *et al*., 2021). Essa estratificação rigorosa fundamenta a premissa dos achados contemporâneos em grandes ensaios clínicos voltados a novas terapias, como os inibidores de SGLT2. Apenas a partir do reconhecimento destas quatro categorias tornou-se possível comprovar e registrar o impacto prognóstico positivo dessas medicações em todo o espectro da fração de ejeção (MARCONDES-BRAGA *et al*., 2021).

Epidemiologia e impacto da insuficiência cardíaca na saúde pública

A IC consolida-se como um dos maiores desafios de saúde pública no Brasil e no mundo, caracterizando-se por elevadas taxas de morbimortalidade e expressivo impacto socioeconômico (ALMEIDA *et al*., 2022; GIRARDI *et al*., 2025; VOLPI E SILVA *et al*., 2026). Impulsionada pelo envelhecimento populacional e pela alta prevalência de fatores de risco cardiovasculares — como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença coronariana —, a síndrome impõe um fardo contínuo aos sistemas de saúde, figurando entre as principais causas de internação e redução da qualidade de vida (GIRARDI *et al*., 2025; VOLPI E SILVA *et al*., 2026).

A despeito da percepção pública frequente de que as neoplasias malignas seriam sempre mais letais, análises epidemiológicas nacionais demonstram que o prognóstico da IC é comparável ou até pior do que o de diversos tipos de câncer (ALMEIDA *et al*., 2022). No Brasil, a IC gera um volume total de hospitalizações e de óbitos intra-hospitalares significativamente superior ao de cânceres de grande prevalência, como os de mama, próstata, estômago, cólon e colo do útero (ALMEIDA *et al*., 2022). Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes internados por descompensação da IC supera a de neoplasias como mama e próstata, reforçando o caráter altamente maligno e debilitante da doença (ALMEIDA *et al*., 2022).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a IC consome recursos financeiros expressivos destinados a cuidados ambulatoriais e hospitalares (ALMEIDA *et al*., 2022; VOLPI E SILVA *et al*., 2026). O impacto econômico é acentuado por diagnósticos tardios e subnotificações: mapeamentos de custo revelam que pacientes em risco ou não identificados (potencial IC) demandam gastos substancialmente maiores devido a reinternações de emergência e complicações graves, em comparação àqueles já vinculados ao acompanhamento ambulatorial regular (VOLPI E SILVA *et al*., 2026). Além disso, a redução progressiva do número de leitos hospitalares públicos no país tem pressionado o sistema a admitir apenas os casos mais graves, o que encarece a assistência e contribui para a elevação da mortalidade hospitalar (ALMEIDA *et al*., 2022).

As tendências temporais observadas no Brasil nas últimas duas décadas (2000–2021) apontam uma dinâmica complexa: enquanto as taxas gerais de internação por IC registraram declínio percentual anual, a taxa de mortalidade durante a permanência no hospital apresentou crescimento constante (GIRARDI *et al*., 2025). Essa alta nos óbitos intra-hospitalares reflete o perfil de pacientes admitidos — mais idosos,

com múltiplas comorbidades e em fases avançadas da doença —, evidenciando falhas no controle primário dos fatores de risco e no rastreio na Atenção Primária (GIRARDI *et al*., 2025).

Esse cenário assistencial sofreu sérias disrupções durante a pandemia de COVID-19 (COWIE *et al*., 2022; GIRARDI *et al*., 2025). A reorganização dos serviços de urgência e o receio da população em buscar atendimento resultaram em queda nas internações eletivas e atrasos no diagnóstico, fazendo com que os pacientes chegassem às emergências em quadros graves de descompensação (COWIE *et al*., 2022; GIRARDI *et al*., 2025). Como resposta a essa crise, houve um avanço expressivo na adoção de tecnologias de telemedicina e monitoramento remoto, criando novos modelos híbridos de cuidado (COWIE *et al*., 2022).

Apesar dos avanços no tratamento farmacológico e do uso de dispositivos cardiovasculares, a IC permanece como uma condição prioritária que exige políticas públicas voltadas à prevenção primária, ao diagnóstico precoce e à otimização da adesão terapêutica para alterar a história natural da doença e reduzir sua carga social e financeira (ALMEIDA *et al*., 2022; GIRARDI *et al*., 2025; VOLPI E SILVA *et al*., 2026).

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e mecanismos de ação dos inibidores de SGLT2

A IC resulta de um processo complexo de alterações hemodinâmicas, neuro-hormonais, metabólicas e celulares que, inicialmente compensatórias, tornam-se progressivamente maladaptativas. A redução do débito cardíaco e/ou o aumento das pressões de enchimento desencadeiam ativação persistente do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promovendo vasoconstrição, retenção hidrossalina, aumento da pré-carga e elevação da pós-carga. A manutenção dessas respostas favorece hipertrofia, fibrose e alterações estruturais do miocárdio, contribuindo para a progressão do remodelamento cardíaco. Paralelamente, inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e alterações do metabolismo energético comprometem a função dos cardiomiócitos e perpetuam a deterioração ventricular (FONSEKA *et al*., 2025).

Nesse contexto, os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) apresentam efeitos que ultrapassam a redução da glicemia. Sua ação primária ocorre no túbulo proximal renal, onde a inibição da reabsorção de glicose e sódio aumenta a excreção desses solutos e modifica o *feedback* tubuloglomerular. Esse mecanismo contribui para a redução da hiperfiltração glomerular e da sobrecarga volêmica, além de favorecer efeitos cardiorrenais relevantes para pacientes com IC. A inibição do trocador Na^+/H^+ tipo 3 (NHE3) no túbulo proximal também tem sido proposta como mecanismo adicional para a natriurese e para efeitos favoráveis sobre a hemodinâmica renal (GIRARDI *et al*., 2024).

Além dos efeitos renais e hemodinâmicos, os iSGLT2 parecem atuar sobre mecanismos diretamente relacionados ao remodelamento cardíaco. Evidências experimentais indicam redução de processos inflamatórios, estresse oxidativo e fibrose, além de efeitos sobre hipertrofia dos cardiomiócitos, apoptose e autofagia. A modulação dessas vias pode contribuir para a preservação da estrutura ventricular e para a atenuação de mecanismos envolvidos na progressão da IC (CHEN *et al*., 2024).

Outro mecanismo proposto envolve o metabolismo energético do miocárdio. A IC está associada à disfunção mitocondrial e à menor efi-

ciência na produção e utilização de energia, alterações que comprometem a capacidade contrátil dos cardiomiócitos. Os iSGLT2 podem promover uma reorganização metabólica, com maior utilização de substratos como corpos cetônicos e ácidos graxos, além de efeitos sobre a função mitocondrial e o equilíbrio redox. Também foram descritos possíveis efeitos sobre a homeostase intracelular de sódio e cálcio, mecanismos investigados experimentalmente por sua possível contribuição para a preservação da função dos cardiomiócitos e para a redução do estresse oxidativo (DYCK *et al*., 2022; HUANG *et al*., 2026).

Dessa forma, os benefícios dos iSGLT2 na IC provavelmente resultam da interação entre mecanismos renais, hemodinâmicos, metabólicos e celulares, e não de uma única via farmacológica. Embora diferentes mecanismos tenham sido demonstrados em estudos experimentais, a contribuição relativa de cada um para os benefícios clínicos ainda não está completamente estabelecida. Essa natureza multifatorial ajuda a explicar por que os iSGLT2 apresentam efeitos cardiovasculares tanto em pacientes com quanto sem diabetes mellitus (GIRARDI *et al*., 2024; HUANG *et al*., 2026).

Evidências clínicas sobre o uso dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca

Os ensaios clínicos com inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) modificaram de forma relevante o tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Embora essa classe tenha sido inicialmente desenvolvida para o diabetes mellitus tipo 2, seus benefícios foram posteriormente demonstrados em pacientes com IC independentemente da presença de diabetes e em diferentes faixas de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

Na IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), os estudos DAPA-HF e *EMPEROR-Reduced* estabeleceram a eficácia da dapagliflozina e da empagliflozina quando adicionadas ao tratamento habitual. Uma metanálise posterior, que reuniu cinco ensaios randomizados e 21.947 participantes, demonstrou redução de 23% no risco combinado de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC, de 28% na primeira hospitalização por IC e de 13% na morte cardiovascular. Os efeitos foram consistentes ao longo do espectro da FEVE e não dependeram do diagnóstico de diabetes (DYCK *et al*., 2022).

A principal ampliação da evidência ocorreu nos fenótipos com FEVE acima de 40%, historicamente associados a poucas terapias capazes de modificar o prognóstico. No *EMPEROR-Preserved*, com 5.988 pacientes, a empagliflozina reduziu o desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em 21% (HR 0,79; IC 95% 0,69-0,90), benefício explicado principalmente pela menor ocorrência de hospitalizações, sem redução estatisticamente significativa isolada da mortalidade cardiovascular (ANKER *et al*., 2021). De modo concordante, o DELIVER incluiu 6.263 pacientes com IC e FEVE levemente reduzida ou preservada e mostrou redução de 18% no risco de morte cardiovascular ou piora da IC com dapagliflozina (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,92), com resultados semelhantes entre pacientes com e sem diabetes e nas categorias avaliadas de FEVE (SOLOMON *et al*., 2022).

Os benefícios clínicos também abrangem sintomas, capacidade funcional e o período de vulnerabilidade após uma descompensação. No PRESERVED-HF, 324 pacientes com IC e FEVE preservada tratados com dapagliflozina apresentaram, em 12 semanas, melhora de 5,8 pontos no escore clínico do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* e de 20,1 metros no teste de caminhada de seis minutos em comparação ao placebo (NASSIF *et al*., 2021). Já o

EMPULSE randomizou 530 pacientes hospitalizados por IC aguda, após estabilização clínica, e demonstrou maior benefício clínico global em 90 dias com o início intra-hospitalar da empagliflozina (*win ratio* 1,36; IC 95% 1,09-1,68), de modo consistente na IC de novo ou crônica descompensada, com ou sem diabetes e independentemente da FEVE.

Em conjunto, os resultados sustentam um efeito de classe aplicável ao contínuo da IC, desde o paciente ambulatorial estável até a internação por descompensação. A interpretação dos estudos, entretanto, deve reconhecer que a redução de piora da IC e de hospitalizações é o componente mais uniforme do benefício, enquanto o efeito isolado sobre mortalidade é mais modesto, sobretudo nos fenótipos com FEVE preservada.

Impacto dos inibidores de SGLT2 nos desfechos cardiovasculares e renais

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) têm demonstrado impacto significativo na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca, ampliando seus benefícios para além do controle glicêmico. No estudo DELIVER, que avaliou pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, a dapagliflozina reduziu significativamente o risco combinado de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular quando comparada ao placebo. Esse benefício foi observado independentemente da presença de diabetes e mostrou-se consistente entre diferentes subgrupos de pacientes, reforçando o papel dos inibidores de SGLT2 na redução da morbidade associada à insuficiência cardíaca (SOLOMON *et al*., 2022).

Além dos efeitos cardiovasculares, os inibidores de SGLT2 apresentam importante papel na preservação da função renal. Em análise pré-especificada do estudo DELIVER, a dapagliflozina reduziu a velocidade de declínio da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção superior a 40%, embora a incidência do desfecho renal composto tenha sido baixa e não tenha apresentado redução estatisticamente significativa. Os benefícios cardiovasculares da dapagliflozina também foram mantidos em diferentes níveis de função renal basal, demonstrando que a presença de doença renal crônica não elimina os efeitos favoráveis do medicamento sobre a evolução clínica da insuficiência cardíaca (MCCAUSLAND *et al*., 2023).

A evidência acumulada reforça que a proteção renal promovida pelos inibidores de SGLT2 se estende a diferentes perfis de risco cardiorrenal. Em revisão sistemática e meta-análises de ensaios clínicos, esses medicamentos reduziram a velocidade de declínio da TFGe em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes mellitus tipo 2, além de reduzirem desfechos renais compostos em grande parte das populações avaliadas. Entretanto, a magnitude do benefício sobre eventos renais específicos pode variar conforme as características clínicas e o fenótipo da insuficiência cardíaca. Dessa forma, os inibidores de SGLT2 apresentam efeito cardiorrenal relevante, associando redução de eventos relacionados à insuficiência cardíaca à preservação da função renal e contribuindo para uma abordagem terapêutica integrada desses pacientes (SIDDIQI *et al*., 2025).

Indicações, contraindicações e segurança dos inibidores de SGLT2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) constituem componente fundamental do tratamento da insuficiência cardíaca (IC), com benefícios demonstrados independentemente da presença de diabetes

mellitus e ao longo de diferentes faixas de fração de ejeção. Atualmente, dapagliflozina e empagliflozina integram as principais recomendações para pacientes com ICFEr, ICFElr e ICFEp (MCDO¬NAGH *et al*., 2023; HEIDENREICH *et al*., 2022).

Na ICFEr, os iSGLT2 são indicados para pacientes sintomáticos, independentemente da presença de diabetes. Os estudos DAPA-HF e *EMPEROR-Reduced* demonstraram redução de eventos relacionados à IC, consolidando essa classe como um dos pilares da terapia modificadora de prognóstico (MCMURRAY *et al*., 2019; PACKER *et al*., 2020). Em pacientes com FEVE >40%, os estudos *EMPEROR-Preserved* e *DELIVER* também demonstraram redução de eventos relacionados à IC, fundamentando sua utilização na ICFElr e ICFEp (ANKER *et al*., 2021; SOLOMON *et al*., 2022). Além disso, a empagliflozina pode ser iniciada durante a hospitalização por IC aguda após estabilização clínica, conforme demonstrado pelo *EMPULSE* (POZZI *et al*., 2024).

A função renal deve ser considerada na indicação. Embora o efeito hipoglicemiante diminua com a redução da TFGe, os benefícios cardiorrenais permanecem relevantes. As recomendações atuais permitem o uso de iSGLT2 em pacientes com DRC e TFGe ≥20 mL/min/1,73 m², podendo o tratamento ser mantido após redução abaixo desse valor, desde que bem tolerado e sem início de terapia renal substitutiva (KDIGO, 2024; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2026).

Os iSGLT2 apresentam poucas contraindicações absolutas, mas algumas situações exigem cautela ou suspensão temporária. A principal preocupação metabólica é a cetoacidose diabética euglicêmica, cujo risco aumenta diante de jejum prolongado, desidratação, doença aguda grave, redução da insulinoterapia e período perioperatório. Por isso, recomenda-se interromper temporariamente o tratamento durante situações de maior risco de cetose, especialmente em procedimentos cirúrgicos, com reintrodução após estabilização clínica e retomada da alimentação (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2026; KDIGO, 2024; SOCIETY FOR PERIOPERATIVE ASSESSMENT AND QUALITY IMPROVEMENT, 2026).

Entre os principais eventos adversos estão as infecções genitais, especialmente candidíase, relacionadas à glicosúria promovida pelos iSGLT2. Também pode ocorrer depleção volêmica, hipotensão e, menos frequentemente, infecção urinária, principalmente em pacientes suscetíveis ou em uso de diuréticos. Entretanto, as evidências em pacientes com IC demonstram perfil de segurança globalmente favorável, sem aumento significativo de eventos adversos graves, hipoglicemia, cetoacidose, fraturas ou amputações (POZZI *et al*., 2024).

Uma redução inicial da TFGe pode ocorrer após o início do tratamento devido às alterações hemodinâmicas glomerulares, sendo geralmente transitória e não indicativa de nefrotoxicidade. Assim, essa alteração não deve levar automaticamente à suspensão do medicamento na ausência de outros sinais de deterioração clínica (KDIGO, 2024). O risco de hipoglicemia é baixo quando os iSGLT2 são utilizados isoladamente, aumentando quando associados à insulina ou sulfonilureias, situações em que pode ser necessário ajuste terapêutico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE, 2026).

De modo geral, os iSGLT2 apresentam relação benefício-risco favorável na IC. Sua utilização deve ser acompanhada de avaliação da função renal e do estado volêmico, além da

identificação de fatores de risco para infecções genitais e cetoacidose. Quando adequadamente selecionados e monitorados, esses fármacos ocupam posição central no tratamento contemporâneo da insuficiência cardíaca.

Integração dos inibidores de SGLT2 às diretrizes atuais para o manejo da insuficiência cardíaca

Ao longo das últimas décadas, a compreensão da insuficiência cardíaca (IC) migrou de um paradigma hemodinâmico-congestivo para um modelo neuro-hormonal multifacetado. Ainda assim, é preciso reconhecer que, mesmo com a consolidação de inibidores da ECA, betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide e sacubitril/valsartana, o risco residual de mortalidade e reinternação permaneceu obstinadamente alto (ALENCAR *et al*., 2024). Foi nesse vácuo terapêutico que os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) emergiram — não como fruto de um desenho racional voltado à IC, mas como um achado incidental de ensaios de segurança cardiovascular concebidos originalmente para o diabetes tipo 2 (HADY; ABDELAZIZ; MAHMOUD, 2026). Essa origem serendípica merece ser sublinhada criticamente: trata-se de um dos raros casos em que a cardiologia importou, quase por acidente, uma classe farmacológica de outra especialidade, o que também explica por que seus mecanismos de ação plena só foram compreendidos a posteriori, de forma reconstrutiva.

Quanto aos mecanismos propostos, é importante notar que grande parte permanece hipotética ou apoiada em evidência indireta, e não em comprovação causal definitiva. A hipótese hemodinâmica — natriurese sem hiperativação simpática compensatória, com alívio de pré e pós-carga sem os efeitos deletérios dos diuréticos de alça — é a mais consistente experimentalmente (SILVA-CARDOSO *et al*., 2021a). Já as hipóteses metabólicas e pleiotrópicas (eficiência energética miocárdica, redução do estresse oxidativo, restauração do *feedback* tubuloglomerular) derivam majoritariamente de modelos animais e substudos mecanísticos de menor escala, e ainda concorrem entre si sem que exista consenso sobre qual via é dominante. O fato de o benefício independer do status glicêmico é, de fato, um achado robusto e replicado — mas isso não equivale a dizer que os mecanismos estejam plenamente elucidados; equivale a dizer que a glicosúria provavelmente não é a via causal principal, o que é uma conclusão mais modesta do que muitas vezes se apresenta.

No campo da evidência clínica, o corpo de ensaios é de fato impressionante em volume, mas merece leitura mais cautelosa do que a simples enumeração de resultados positivos sugere. O DAPA-HF trouxe redução de 26% no desfecho combinado de morte cardiovascular ou piora da IC (SILVA-CARDOSO *et al*., 2021b), porém esse número é um risco relativo — a redução de risco absoluto é bem mais modesta, e o número necessário para tratar (NNT), frequentemente omitido nas apresentações mais entusiásticas, é o dado que realmente importa para decisões de custo-efetividade em sistemas de saúde com recursos limitados, como o brasileiro. O *EMPEROR-Preserved,* por sua vez, expandiu a indicação para a fração de ejeção preservada, mas o benefício ali é predominantemente sobre hospitalizações, com efeito muito mais tênue sobre mortalidade — uma nuance que se perde quando se fala genericamente em "proteção substancial". Populações historicamente subrepresentadas nesses ensaios (idosos muito frágeis, pacientes com doença renal em estágio avançado, populações de baixa renda em países de renda média) também limitam a extrapolação irrestrita dos resultados.

A narrativa dos "quatro fantásticos" e da implementação acelerada, embora atraente do ponto de vista fisiopatológico — interceptar precocemente a janela de plasticidade miocárdica (QUEIROZ XAVIER *et al*., 2024) —, esconde desafios práticos relevantes que raramente são discutidos com o mesmo entusiasmo. A ausência de necessidade de titulação é, sim, uma vantagem logística real dos iSGLT2, mas isso não elimina riscos específicos da classe: infecções genitais micóticas, depleção de volume em idosos polimedicados, e sobretudo a cetoacidose diabética euglicêmica, um evento raro mas potencialmente grave e de difícil reconhecimento clínico justamente por cursar sem hiperglicemia franca. A recomendação de introduzir quatro classes farmacológicas em quatro a seis semanas, embora defensável em ensaios clínicos com monitorização intensiva, é uma meta frequentemente inatingível na prática real, onde adesão, custo do medicamento e capacidade de acompanhamento ambulatorial impõem limites que os desenhos de estudo não capturam adequadamente.

Em síntese, os iSGLT2 representam, sem dúvida, um dos avanços mais significativos da cardiologia das últimas duas décadas, e sua ascensão ao status de quarto pilar terapêutico é cientificamente justificada pelos dados agregados de mortalidade e hospitalização. Contudo, uma leitura crítica exige resistir à tentação de tratar essa classe como panaceia: os mecanismos ainda são parcialmente especulativos, os benefícios absolutos variam substancialmente conforme o fenótipo da IC (reduzida versus preservada), e a implementação acelerada proposta pelas diretrizes internacionais precisa ser adaptada às realidades de acesso, custo e monitorização de cada sistema de saúde — sob pena de o entusiasmo teórico não se traduzir em benefício populacional equivalente.

Perspectivas futuras e novas aplicações dos inibidores de SGLT2 na cardiologia

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) consolidaram-se como peças cada vez mais importantes na cardiologia, isso porque demonstraram benefícios clínicos que ultrapassam amplamente o controle glicêmico. Ensaios clínicos consistentes comprovam sua eficácia modificadora de prognóstico na insuficiência cardíaca (IC), beneficiando pacientes com fração de ejeção reduzida, levemente reduzida e preservada (PANDEY *et al*., 2022; BANERJEE *et al*., 2023).

Entre as principais perspectivas atuais, destaca-se a introdução precoce dessa classe durante a internação por IC aguda descompensada, uma vez que o aumento da diurese e da natriurese nas primeiras 24 horas está ligado a desfechos clínicos mais favoráveis, posicionando esses fármacos como coadjuvantes estratégicos na descongestão sistêmica e na nefroproteção intra-hospitalar (HERNANDEZ *et al*., 2024).

Outro campo de grande interesse reside na abordagem precoce pós-infarto agudo do miocárdio (IAM). Dados recentes indicam que o uso da empagliflozina nesse cenário promoveu redução estatisticamente significativa no risco de primeiras hospitalizações por IC em pacientes de alto risco, embora sem impacto direto isolado na mortalidade global ou cardiovascular (HERNANDEZ *et al*., 2024). Esses achados sustentam o potencial profilático dos iSGLT2 na contenção do remodelamento ventricular adverso, na atenuação do estresse parietal e na melhora do metabolismo energético do miocárdio isquêmico.

Desse modo, o futuro dos iSGLT2 na cardiologia converge para uma atuação cada vez mais precoce, preventiva e abrangente, estendendo-se da doença crônica instalada aos cená-

rios de instabilidade aguda e pós-infarto. Porém, ainda existem lacunas que precisam ser exploradas por meio de novos estudos, como a definição do momento ideal para a prescrição do fármaco, a identificação dos subgrupos que obtêm maior benefício deles e a avaliação de custo-efetividade dessas abordagens no ambiente hospitalar.

CONCLUSÃO

A trajetória dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) na insuficiência cardíaca (IC) constitui um exemplo notável da medicina contemporânea, em que uma classe farmacológica originalmente concebida para o controle glicêmico ultrapassou suas fronteiras iniciais para se firmar como pilar terapêutico fundamental na cardiologia. A consolidação dessa classe não resultou de um desenho racional voltado à IC, mas de uma constatação serendípica oriunda de ensaios de segurança cardiovascular em diabetes, conferindo à sua história um caráter singular e, ao mesmo tempo, um alerta sobre os limites do conhecimento mecanicista a priori.

Do ponto de vista fisiopatológico, os iSGLT2 atuam por meio de múltiplos mecanismos interligados, tendo como exemplos os mecanismos renais, hemodinâmicos, metabólicos e celulares que, embora ainda não completamente elucidados em sua hierarquia causal, convergem para a redução da sobrecarga volêmica, a atenuação do remodelamento cardíaco e a preservação da função renal. A independência do benefício em relação ao status glicêmico, replicada em múltiplos ensaios, reforça a ideia de que a glicosúria é uma via colateral, e não a principal, direcionando o foco para efeitos natriuréticos, modulação do feedback tubuloglomerular e reorganização do metabolismo energético miocárdico como vias centrais.

Do ponto de vista clínico, o corpo de evidências extraído de ensaios como DAPA-HF, *EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved* e *DELIVER* estabeleceu a capacidade dos iSGLT2 de reduzir o desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização por IC em todo o espectro da fração de ejeção, da reduzida à preservada. Contudo, uma leitura crítica traz o reconhecimento de que o benefício absoluto varia conforme o fenótipo: mais expressivo em termos de mortalidade na ICFEr, e predominantemente sobre hospitalizações na ICFEp. Além disso, a tradução dos riscos relativos em números necessários para tratar (NNT) e a consideração das limitações impostas pelos custos, pela adesão e pelas comorbidades, especialmente em sistemas de saúde com recursos escassos como o brasileiro, são desafios que as diretrizes internacionais, frequentemente baseadas em cenários ideais de ensaios clínicos, subestimam.

A incorporação dos iSGLT2 às principais diretrizes de manejo da IC, ao lado de inibidores da ECA, betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide e sacubitril/valsartana, consolida os principais fármacos da terapia modificadora de prognóstico. Essa estratificação rigorosa, fundamentada na taxonomia atual da IC, permitiu que os benefícios fossem comprovados e registrados de forma detalhada, orientando a prática clínica baseada em evidências. No entanto, a implementação acelerada proposta, com introdução de quatro classes em poucas semanas, embora defensável em ensaios com monitorização intensiva, esbarra em barreiras práticas que vão desde a polifarmácia e o risco de efeitos adversos (infecções genitais, depleção volêmica e cetoacidose euglicêmica) até a dificuldade de acesso e acompanhamento ambulatorial no mundo real.

As perspectivas futuras apontam para uma expansão ainda maior do uso dos iSGLT2, com

estudos em andamento que investigam sua introdução precoce na IC aguda descompensada, no pós-infarto agudo do miocárdio e em outras populações tradicionalmente sub-representadas, como idosos frágeis e pacientes com doença renal avançada. A promessa de atuação profilática, preventiva e abrangente, estendendo-se da doença crônica instalada aos cenários de instabilidade aguda, sugere que novos desfechos e indicações podem emergir nos próximos anos.

Em síntese, os iSGLT2 representam um avanço transformador no tratamento da IC, cuja ascensão ao status de quarto pilar terapêutico é cientificamente justificada. Contudo, a consolidação definitiva de seu papel na prática clínica dependerá não apenas da geração de novas evidências, mas também da capacidade dos sistemas de saúde, e dos profissionais que neles atuam, de traduzir o entusiasmo teórico em benefício populacional, superando as barreiras de custo, acesso e monitorização que separam o ensaio clínico da realidade assistencial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALENCAR, L. P. *et al*. Avanços Recentes no Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão Crítica de Inovações Terapêuticas e Suas Implicações Clínicas. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 8, p. 4186-4199, ago. 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p4186-4199.

ALMEIDA, D. R. *et al*. The Medical Burden of Heart Failure: A Comparative Delineation with Cancer in Brazil. International Journal of Cardiovascular Sciences, v. 35, n. 4, p. 514-520, mar. 2022. DOI: 10.36660/ijcs.20200382.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care, v. 49, n. 1, p. S216-S245, jan. 2026. DOI: 10.2337/dc26-S010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE FOR DIABETES. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care, v. 49, n. 1, p. S246-S260, jan. 2026. DOI: 10.2337/dc26-S011.

ANKER, S. D. *et al*. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine, v. 385, n. 16, p. 1451-1461, out. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.

BANERJEE, M. *et al*. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. Indian Heart Journal, v. 75, n. 2, p. 122-127, mar./abr. 2023. DOI: 10.1016/j.ihj.2023.03.003.

BOZKURT, B. *et al*. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. European Journal of Heart Failure, v. 23, n. 3, p. 352-380, mar. 2021. DOI: 10.1002/ejhf.2115.

CHEN, B. *et al*. Role and Molecular Mechanisms of SGLT2 Inhibitors in Pathological Cardiac Remodeling. Molecular Medicine Reports, v. 29, n. 5, p. 73, maio 2024. DOI: 10.3892/mmr.2024.13197.

COWIE, M. R. *et al*. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Heart Failure Management: Global Experience of the OPTIMIZE Heart Failure Care Network. International Journal of Cardiology, v. 363, p. 240-246, jun. 2022. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.06.022.

DYCK, J. R. B. *et al*. Cardiac Mechanisms of the Beneficial Effects of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Evidence for Potential Off-Target Effects. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, v. 167, p. 17-31, jun. 2022. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.005.

FONSEKA, O. *et al*. Molecular Mechanisms Underlying Heart Failure and Their Therapeutic Potential. Cells, v. 14, n. 5, p. 324, fev. 2025. DOI: 10.3390/cells14050324.

GIRARDI, A. C. C. *et al*. Mechanisms of Heart Failure and Chronic Kidney Disease Protection by SGLT2 Inhibitors in Nondiabetic Conditions. American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 327, n. 3, p. C525-C544, set. 2024. DOI: 10.1152/ajpcell.00143.2024.

GIRARDI, J. M. *et al*. Tendência Temporal das Internações Hospitalares por Insuficiência Cardíaca no Brasil. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, n. 6, e20240505, jun. 2025. DOI: 10.36660/abc.20240505.

HADY, Y. A. A. E. *et al*. Impact of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Blood Glucose Levels in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Without Diabetes. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 45, n. 9, p. 487-496, set. 2026. DOI: 10.1016/j.repc.2026.04.007.

HEIDENREICH, P. A. *et al*. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology, v. 79, n. 17, p. e263-e421, maio 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.

HERNANDEZ, A. F. *et al*. Effect of Empagliflozin on Heart Failure Outcomes after Acute Myocardial Infarction: Insights from the EMPACT-MI Trial. Circulation, v. 149, n. 21, p. 1627-1638, maio 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069217.

HUANG, Z. *et al*. Mechanisms and Therapeutic Potential of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure. Reviews in Cardiovascular Medicine, v. 27, n. 4, p. 45833, abr. 2026. DOI: 10.31083/RCM45833.

KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CKD WORK GROUP. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International, v. 105, n. 4, p. S117-S314, abr. 2024. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

MARCONDES-BRAGA, F. G. *et al*. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 6, p. 1174-1212, jun. 2021. DOI: 10.36660/abc.20210367.

MCDONAGH, T. A. *et al*. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. European Heart Journal, v. 44, n. 37, p. 3627-3639, set. 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.

MCMURRAY, J. J. V. *et al*. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, nov. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.

NASSIF, M. E. *et al*. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. Nature Medicine, v. 27, n. 11, p. 1954-1960, nov. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01536-x.

PACKER, M. *et al*. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England Journal of Medicine, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, out. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

PANDEY, A. K. *et al*. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. ESC Heart Failure, v. 9, n. 2, p. 942-946, abr. 2022. DOI: 10.1002/ehf2.13805.

POZZI, A. *et al*. Adverse Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Heart Failure Reviews, v. 29, p. 207-217, jan. 2024. DOI: 10.1007/s10741-023-10363-w.

QUEIROZ XAVIER, F. *et al*. Os Efeitos dos Inibidores da SGLT2 na Redução da Mortalidade em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: Uma Revisão da Literatura. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 9, p. 884-899, set. 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n9p884-899.

SIDDIQI, T. J. *et al*. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Kidney Outcomes across Baseline Cardiovascular-Kidney-Metabolic Conditions: A Systematic Review and Meta-Analyses. Journal of the American Society of Nephrology, v. 36, n. 2, p. 242-255, fev. 2025. DOI: 10.1681/ASN.0000000000000491.

SILVA-CARDOSO, J. *et al*. Inibidores do SGLT-2: Um Avanço no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Revista Portuguesa de Cardiologia, v. 40, n. 9, p. 687-693, set. 2021. DOI: 10.1016/j.repce.2021.02.006.

SOLOMON, S. D. *et al*. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine, v. 387, n. 12, p. 1089-1098, set. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.

VOLPI E SILVA, N. *et al*. Economic Impact of Heart Failure in Brazil. Journal of Global Health, v. 16, e04082, maio 2026. DOI: 10.7189/jogh.16.04082.