CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVI

Capítulo 8

USO DE INIBIDORES DE SGLT2 NA CARDIOLOGIA: UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO CARDIOVASCULAR

JOÃO ANTÔNIO OLLÉ[1]
PAULA LORENZ ABELLA[1]
IZADORA HELLFELDT FÜRST[1]
LAURA RIBAS DALLA ROZA[1]
LUAN ALDAVIO LOECK[1]
BERNARDO LUIZ TURKIENICZ SCHWENGBER[1]
PEDRO AUGUSTO KAPPAUN TEIXEIRA[1]
KÉSSIN MARIA HAETINGER[1]
LUCAS ALMEIDA MIRANDA[1]
HARYANNE MABEL OLIVEIRA VIEIRA[1]
ELISA CARVALHO DOS SANTOS[1]
LETICIA RAUPP DE FREITAS[1]
PEDRO RAFAEL DELLA CÔRTE DA ROSA[1]
THIAGO SILVEIRA DE MOURA[2]

1. Discente - Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil - Campus Canoas/RS.
2. Docente - Curso de Medicina da Universidade Luterana do Brasil - Campus Canoas/RS.

Palavras-chave: *Cardiologia; Inibidores de SGLT2; Tratamento.*

DOI 10.59290/9166201400

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) deixaram de ser compreendidos exclusivamente como agentes destinados ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e passaram a ocupar posição de destaque em um espectro mais amplo de atuação clínica. Desenvolvidos inicialmente com o objetivo de promover o controle glicêmico por meio da indução de glicosúria, esses fármacos passaram a demonstrar efeitos sistêmicos relevantes, despertando o interesse progressivo de diferentes áreas da medicina. O estudo de McMurray *et al.* (2019) destaca que, a partir da observação consistente de benefícios cardiovasculares, os SGLT2i foram gradualmente incorporados à prática cardiológica, configurando o início de uma nova etapa no tratamento das doenças cardiovasculares.

A introdução dos inibidores de SGLT2 no campo da cardiologia representa uma mudança paradigmática, uma vez que essa classe farmacológica passou a demonstrar impacto prognóstico em desfechos cardiovasculares maiores. Segundo Packer *et al.* (2022), os benefícios observados extrapolam o controle metabólico, envolvendo mecanismos hemodinâmicos, renais e metabólicos com repercussões diretas sobre o sistema cardiovascular. Nesse contexto, os SGLT2i consolidaram-se como uma das principais inovações terapêuticas da cardiologia contemporânea, sendo atualmente reconhecidos como componentes centrais no manejo de diferentes condições cardiovasculares.

Dentro da cardiologia, foi no cenário da insuficiência cardíaca que as evidências clínicas se mostraram mais consistentes e robustas. O estudo DAPA-HF demonstra que a dapagliflozina reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção reduzida, independentemente da presença de diabetes mellitus (MCMURRAY *et al*.. 2019).

De forma complementar, Packer *et al.* (2022), no ensaio *EMPEROR-Reduced*, confirmaram benefícios semelhantes com a empagliflozina, reforçando a reprodutibilidade dos achados. Posteriormente, Anker *et al*. (2021) e Solomon *et al.* (2022) ampliaram esse espectro ao demonstrarem eficácia também em pacientes com fração de ejeção preservada e levemente reduzida, consolidando os iSGLT2 como a única classe farmacológica com benefícios comprovados ao longo de todo o contínuo da fração de ejeção.

Como reflexo desse conjunto consistente de evidências, os inibidores de SGLT2 passaram a ocupar posição central nas recomendações das principais diretrizes cardiológicas. McDonagh *et al.* (2023), nas diretrizes da *European Society of Cardiology*, atribuíram aos SGLT2i recomendação de Classe I, com nível de evidência A, para o tratamento da insuficiência cardíaca em seus diferentes fenótipos, destacando o impacto dessa classe na prática cardiológica atual. De forma convergente, Heidenreich *et al.* (2022), nas diretrizes conjuntas da AHA/ACC/HFSA, posicionam os iSGLT2 entre os pilares da terapia cardiovascular contemporânea, reforçando que sua introdução representa um marco na consolidação de uma nova era no tratamento cardiovascular.

Assim, a trajetória dos inibidores de SGLT2 na cardiologia exemplifica a transição de uma terapia originalmente metabólica para uma intervenção cardiovascular fundamental, justificando sua análise aprofundada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de janeiro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados do PubMed, SciELO, Medline e UpToDate. Foram

utilizados termos de pesquisa como “Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2)”, “Doenças cardiovasculares”, “Nova era cardiovascular” e “Tratamento cardiovascular”. Desta busca, foram encontrados sete artigos sobre a temática proposta da pesquisa, que passaram por triagem com base em critérios previamente definidos pelos autores.

Os critérios de inclusão consideram estudos do tipo ensaio clínico, meta-análise e revisão de literatura, publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponibilizados gratuitamente na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não se adequassem à temática do estudo ou que não atendessem aos demais critérios de inclusão.

Após a triagem com os critérios de seleção foram escolhidos 25 artigos, posteriormente submetidos à análise minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos nas seguintes categorias temáticas: Fundamentos fisiopatológicos e mecanismos cardiovasculares dos inibidores de SGLT2; Evidências clínicas e ensaios que consolidaram a nova era cardiovascular; Aplicação clínica, segurança e perspectivas futuras na cardiologia.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos fisiopatológicos e mecanismos cardiovasculares dos inibidores de SGLT2

Vallon & Verma (2021) descrevem que os SGLT2 são medicamentos usados para reduzir os níveis elevados de glicose no sangue e que exercem efeitos protetores no sistema cardiovascular e renal, tanto em pacientes com ou sem diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Neste cenário, de acordo com os autores Hall & Hall (2021), o processo e mecanismo de reabsorção da glicose ocorre no túbulo proximal do néfron, visto que possui cotransportadores SGLT2 e SGLT1. Estas proteínas transportadoras se localizam na membrana luminal das células epiteliais. Sobre estas circunstâncias, estes transportadores possuem a finalidade de reabsorver a glicose para o interior das células. Destacam ainda que após a entrada deste elemento na célula a glicose é novamente transportada para o meio extracelular por proteínas denominadas de GLUT.

Desta forma, Brunton *et al*. (2018) esclarecem que a administração da classe farmacológica iSGLT2 busca bloquear o cotransportador SGLT2 no túbulo proximal do néfron. Ao inibir estes cotransportadores, ocorre a redução significativa de reabsorção de glicose associada com sua eliminação e excreção pela urina, processo chamado de glicosúria. Nestas circunstâncias, a glicose na urina gera um efeito osmótico que atrai e possibilita a excreção de água e sódio ao mesmo tempo, resultando em diurese e natriurese. Portanto, suas principais consequências são a perda de peso e a redução da pressão arterial devido a eliminação do volume plasmático pela urina.

Vallon e Verma (2021) demonstraram que os fármacos dos iSGLT2 como canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina promovem benefícios que vão além do controle glicêmicos, pois também reduzem eventos cardiovasculares, menores taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) e efeito protetor sobre a função renal em pacientes com DM2. Associado a estas informações, o estudo de Jiang *et al*. (2022) mensura que a empagliflozina (EMPA) reduz os riscos de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC, enquanto a dapagliflozina e a canagliflozina visam garantir a cardioproteção contra pacientes com DM2.

Da glicemia à cardioproteção: evolução do uso dos SGLT2

Para Vallon & Verma (2021), a administração da classe farmacológica dos inibidores do SGLT2 possui uma trajetória relevante, que culminou em novas mudanças no campo da cardiologia moderna. Este cenário começou a se transformar após 2008, quando a *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu diretrizes de segurança cardiovascular para antidiabéticos.

Estas condutas foram inseridas no meio científico, visto que, a partir da metanálise publicada por Nissen & Wolski (2007), foi esclarecido que o medicamento rosiglitazona apresenta efeitos adversos, como aumento do risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular. Nestas circunstâncias, a exigência de procedimentos que buscam avaliar as novas terapias passou a ser operacionalizada. O objetivo é assegurar que novos fármacos antidiabéticos não acarretem eventos cardiovasculares adversos relevantes.

Vallon & Verma (2021) esclarecem que, inicialmente, o desenvolvimento dos iSGLT2 foi pautado em agentes anti-hiperglicêmicos para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Posteriormente, observou-se que estes fármacos também apresentavam efeitos protetores para o sistema cardiovascular e renal, pois minimizavam seus riscos.

Como mencionado por Vallon & Verma (2021), o túbulo proximal do néfron é capaz de reabsorver cerca de 97% dos 180 g de glicose filtrados diariamente, processo mediado pelo transportador SGLT2. Já em pacientes diabéticos, observa-se o processo denominado *upregulation* (aumento da quantidade deste transportador), ocasionando na hiperglicemia e na hiperfiltração glomerular. Neste cenário, os indivíduos que apresentam DM2 e doenças renais também apresentam maiores riscos às doenças cardiovasculares.

Quanto à redução da hemoglobina glicada (HbA1c), ela ocorre por um mecanismo independente da insulina. Segundo Vallon & Verma (2021), o mecanismo de inibição do SGLT2 promove uma excreção urinária sustentada de glicose variando entre 40 e 80 g/dia. Em pacientes com DM2, essa glicosúria resulta em uma redução da hemoglobina glicada (HbA1c) da ordem de 0,5% a 0,7%. Nesta fase, os benefícios hemodinâmicos dos fármacos descritos anteriormente, como natriurese e redução da pressão arterial, são considerados efeitos secundários, e não o alvo primário da intervenção. Por meio destes estudos, Vallon & Verma (2021) revelaram que estes antidiabéticos trazem benefícios rápidos para o músculo cardíaco, visto que diminuem os riscos de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Mecanismos hemodinâmicos: natriurese, diurese osmótica e redução da sobrecarga cardíaca

Vallon & Verma (2021) destacam que os inibidores de SGLT2 trazem efeitos cardioprotetores através de alterações hemodinâmicas. Ou seja, a administração destes fármacos resulta em perda de líquidos corporais, que é impulsionada pelo gradiente osmótico da glicose não reabsorvida no néfron, permitindo também a eliminação de sódio e água (natriurese).

Conforme destacado por Jiang *et al*. (2022), os inibidores de SGLT2 atuam primariamente nos rins promovendo a excreção de glicose e a consequente eliminação de volume (diurese osmótica). No entanto, os autores argumentam que esses efeitos hemodinâmicos, por si só, podem não justificar totalmente a redução da mortalidade cardiovascular, sugerindo a existência de vias moleculares diretas no miocárdio.

Vallon & Verma (2021), por meio de estudos realizados em humanos, explicam que a administração destes fármacos resulta em uma rápida redução da pressão arterial e da taxa de filtração glomerular, sinalizando uma alteração hemodinâmica imediata. Cronicamente, observa-se um aumento significativo na excreção de sódio corporal (na ordem de 15 a 20%)

Ademais, os autores ainda descrevem que os diuréticos tradicionais reduzem predominantemente o volume sanguíneo, trazendo um risco de instabilidade hemodinâmica e de hipoperfusão tecidual. Já os iSGLT2 causam uma diurese osmótica leve que é associada a uma redução preferencial do volume intersticial, com relativa preservação do volume intravascular. Desta forma, este mecanismo fisiológico permite o alívio da congestão pulmonar e do edema periférico com preservação do volume circulante efetivo e da perfusão arterial, um perfil hemodinâmico ideal para o manejo da insuficiência cardíaca.

Vallon & Verma (2021) também compararam os inibidores de SGLT2 aos diuréticos de alça e tiazídicos. Existe uma diferença no seu mecanismo de atuação: os diuréticos tradicionais tendem a reduzir o volume intravascular, enquanto a dapagliflozina promove uma redução maior do volume intersticial. A dapagliflozina busca afetar o espaço extracelular devido a um processo chamado de diurese osmótica e a maior purificação de água livre de eletrólitos, permitindo o alívio do edema e preservando significativamente o volume circulante.

No contexto da insuficiência cardíaca, Vallon & Verma (2021) destacam que os iSGLT2 têm como característica o aumento da oferta de cloreto de sódio ao néfron. Assim, este processo busca ajudar a superar a resistência dos diuréticos e ao peptídeo natriurético atrial (ANP), um hormônio endócrino responsável por reduzir a pressão arterial e o volume de fluido no corpo humano). Nesta circunstância, o uso desta classe de fármacos ajuda a otimizar a homeostase de volume e reduzir a sobrecarga do músculo cardíaco.

Efeitos metabólicos e energéticos no miocárdio

Além dos efeitos hemodinâmicos e celulares independentes da glicemia propostos pelos inibidores de SGLT2, as evidências também destacam a atuação no metabolismo energético do miocárdio. Conforme proposto por Li *et al.* (2019), o medicamento da empagliflozina atua promovendo um aumento nos níveis dos corpos cetônicos, substâncias que atuam como fonte de energia alternativa para o funcionamento do coração.

Szekeres *et al*. (2021) expressam que a oxidação dos corpos cetônicos é mais eficiente energeticamente quando comparada à dos ácidos graxos liberados da lipólise. Sob estas circunstâncias, a administração dos iSGLT2 traz consigo benefícios fisiológicos para o músculo cardíaco; isto ocorre principalmente por um dos principais corpos cetônicos produzidos pelo fígado no organismo, o β-hidroxibutirato. Os autores destacam que esta substância é metabolizada quando exposta ao músculo cardíaco, trazendo efeitos antiarrítmicos e metabólicos.

Ainda nestas circunstâncias, Szekeres *et al*. (2021) destacam que o músculo cardíaco busca utilizar corpos cetônicos em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca como um mecanismo adaptativo para garantir a ejeção de sangue para o corpo. Neste cenário, este mecanismo metabólico complementa os achados descritos por Jiang *et al.* (2022), pois os autores indicam que a compreensão dos iSGLT2 reside na identificação dos mecanismos de atuação e de alvos moleculares diretos no miocárdio, preenchendo a lacuna de conhecimento sobre

como uma droga de ação renal protege um coração que não expressa SGLT2.

Jiang *et al*. (2022) evidenciam que os inibidores de SGLT2 buscam atuar no trocador de sódio-hidrogênio 1 (NHE1) no músculo cardíaco em modelos de camundongos não diabéticos submetidos a infarto do miocárdio, confirmando a independência da via glicêmica. Além disso, também é divulgado pelos autores que a empagliflozina inibe diretamente o trocador sódio-hidrogênio 1 (NHE1) nos cardiomiócitos

Jiang *et al.* (2022) destacam que em condições de isquemia e privação de nutrientes, a hiperativação do NHE1 leva ao acúmulo de sódio citosólico e cálcio mitocondrial, desencadeando uma forma excessiva e letal de autofagia denominada autose. A inibição farmacológica do NHE1 pelos iSGLT2 modula esse fluxo autofágico, prevenindo a morte celular necrótica e preservando a viabilidade miocárdica durante o estresse isquêmico.

Impacto na inflamação, estresse oxidativo e remodelamento cardíaco

Vallon & Verma (2021), em estudos experimentais em modelos de roedores não diabéticos com insuficiência cardíaca, demonstraram que os SGLT2 exercem efeitos diretos no músculo cardíaco, independentemente do controle glicêmico. Os autores também destacam que a administração desta classe farmacológica, como a empagliflozina, encontra-se associada à regulação dos níveis de cálcio intracelular e à atividade da proteína quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII). Como consequência, ocorre uma diminuição na ativação do inflamassoma NLRP3, complexo imune inato que visa liberar citocinas pró-inflamatórias.

Somado a isso, Li *et al.* (2019) evidenciaram, por meio de estudos realizados em camundongos portadores de diabetes tipo 2, que a empagliflozina buscou trazer benefícios no estresse oxidativo excessivo e na fibrose miocárdica. Nestas circunstâncias, os autores destacam que o estresse oxidativo excessivo visa resultar lesões celulares no músculo cardíaco devido aos ROS (espécies reativas de oxigênio). Portanto, esclarecem que estas espécies reativas de oxigênio são decorrentes da hiperglicemia crônica por meio da disfunção da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e da ativação da NADPH oxidase.

Li *et al.* (2019) também demonstram que a administração da empagliflozina em modelos de ratos diabéticos também se faz presente ao minimizar a atividade do NADPH oxidase por meio do NOX4. Outro importante mecanismo proposto pelos autores é a ativação da via do Nrf2 pelos iSGLT2, promovendo a translocação desse fator para o núcleo celular, sendo induzido a expressar enzimas antioxidantes, que resultam na redução do estresse oxidativo.

Além disso, Li *et al.* (2019) descrevem que as evidências experimentais quanto ao uso da empagliflozina também indicam a redução de respostas do TGF-β1 (fator que visa desencadear à fibrose miocárdica). Neste cenário, os autores esclarecem que a administração desta classe farmacológica também pode vir a atuar em doenças pré-diabéticas, tendo como consequência a reversão da hipertrofia cardíaca e a diminuição da fibrose miocárdica. A cicatrização do miocárdio pode ser minimizada por inibir estresse oxidativo, respostas inflamatórias e redução dos depósitos de colágeno tipo I e III.

No contexto do remodelamento cardíaco, Vallon & Verma (2021) destacam que os iSGLT2 estão associados à promoção de melhores condições funcionais e fisiológicas do sistema cardíaco, inclusive em pacientes portadores de hipertrofia ventricular. Sobre estas circunstâncias, os autores relatam que as evidên-

cias clínicas observadas no estudo EMPA-HEART CardioLink-6 esclarecem que o medicamento empagliflozina apresenta potencial efeito de remodelação cardíaca reversa, pois sua administração buscou reduzir a massa ventricular durante o período de seis meses.

Evidências clínicas e ensaios que consolidam a nova era cardiovascular: HFrEF, HFmrEF e HFpEF

Primordialmente criados para atuar como hipoglicemiantes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, os SGLT2 apresentaram consistentes efeitos cardiovasculares, principalmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Ensaios clínicos demonstraram que "reduz o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular entre pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção ventricular esquerda de 40% ou menos" (SOLOMON *et al.*, 2022).

Nesse contexto, no estudo DELIVER os efeitos da dapagliflozina se mostraram consistentes em subgrupos clínicos pré-especificados, incluindo pacientes com ou sem diabetes mellitus e aqueles com fração de ejeção ≥60%. De acordo com os autores, "os resultados foram semelhantes entre pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda de 60% ou mais e aqueles com fração de ejeção inferior a 60%", sugerindo que os benefícios da inibição do SGLT2 se estendem por todo o espectro da fração de ejeção (SOLOMON *et al.*, 2022).

Assim, os achados do ensaio DELIVER ampliam de forma significativa o entendimento sobre o papel dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca. Esses dados demonstram a noção de que a dapagliflozina "reduziu o risco combinado de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular entre pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada", contribuindo para uma mudança de paradigma terapêutico no tratamento dessa comorbidade (SOLOMON *et al.*, 2022).

Junto a isso, os resultados do estudo PRESERVED-HF vão ao encontro dos achados apresentados no estudo supracitado. Segundo os autores, "o tratamento com dapagliflozina resultou em melhora significativa e clinicamente relevante dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, das limitações físicas e da função exercida, conforme avaliado pelo KCCQ e pelo teste de caminhada de seis minutos, após apenas 12 semanas de terapia", consolidando evidências robustas de benefício clínico no tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida e preservada (NASSIF *et al.*, 2021).

Benefícios cardiovasculares independentes do diabetes

As evidências acumuladas a partir de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas demonstram que os benefícios cardiovasculares associados aos SGLT2 não se restringem a pacientes com diabetes mellitus. Embora essa classe farmacológica tenha sido inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes tipo 2, os dados clínicos mais recentes sustentam um efeito cardiovascular direto também observado em indivíduos sem alterações glicêmicas, conforme sintetizado em revisões atuais (SANTOS-GALLEGO *et al*., 2022).

A revisão de Santos-Gallego *et al.* (2022) destaca que os iSGLT2 promovem redução significativa de eventos cardiovasculares, particularmente hospitalizações por insuficiência cardíaca, em populações não diabéticas. Os autores descrevem que a magnitude dos benefícios é semelhante à observada em pacientes diabéticos, sugerindo que os mecanismos responsáveis pelos desfechos favoráveis não dependem primariamente da redução da glicemia. Esse achado

reforça o conceito de que os iSGLT2 atuam também como moduladores cardiometabólicos, com impacto direto sobre o sistema cardiovascular, independentemente do controle glicêmico.

De forma consistente com essas observações, as sínteses dos grandes ensaios clínicos incluídas nas revisões analisadas indicam que o efeito dos iSGLT2 sobre desfechos cardiovasculares mantém-se estável independentemente da presença de diabetes. Essas análises indicam que pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes, apresentam reduções semelhantes nas taxas de hospitalização, sem interação significativa entre o status glicêmico e a resposta ao tratamento. Esses resultados sustentam que os benefícios observados refletem propriedades intrínsecas da classe farmacológica, e não apenas efeitos secundários ao controle metabólico (ANKER *et al*., 2021).

As revisões estudadas também reforçam que os efeitos cardiovasculares dos iSGLT2 estão associados predominantemente a alterações hemodinâmicas e renais favoráveis. Entre os mecanismos descritos, destacam-se a redução da sobrecarga volêmica, o aumento da natriurese e a diminuição das pressões de enchimento ventricular, contribuindo para a melhora do estado congestivo e para a redução de eventos cardiovasculares. Esses efeitos, também documentados em indivíduos sem diabetes, fortalecem a interpretação de que a ação da classe não depende diretamente de modificações glicêmicas (PACKER *et al*., 2022).

Portanto, os resultados disponíveis sustentam que os iSGLT2 devem ser compreendidos como fármacos com ação cardiovascular direta, com benefícios clínicos consistentes em populações diabéticas e não diabéticas, conforme discutido tanto na literatura internacional quanto em revisões nacionais. A demonstração de efeitos semelhantes entre diferentes perfis metabólicos representa um avanço relevante no manejo cardiovascular contemporâneo, ampliando o papel dessa classe terapêutica como modificadora de prognóstico, para além do tratamento do diabetes mellitus (SANTOS-GALLEGO *et al*., 2022).

Redução de hospitalizações, mortalidade e progressão da doença

A redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca é um dos principais indicadores de sucesso terapêutico na prática clínica. Episódios de descompensação estão claramente associados a pior prognóstico, declínio funcional mais rápido e aumento da mortalidade a curto e médio prazo. Wolf *et al*. (2025) relatam que estudos observacionais e ensaios clínicos mostram que cada internação adicional eleva o risco de novos eventos e acelera a progressão da doença, o que reforça a importância de intervenções capazes de reduzir essas ocorrências de forma precoce e sustentada.

Nesse cenário, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) passaram a ocupar papel de destaque no tratamento da insuficiência cardíaca. Ensaios clínicos demonstraram redução consistente das hospitalizações em diferentes perfis de pacientes (SOLOMON *et al*., 2022). No estudo DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*), por exemplo, a dapagliflozina reduziu significativamente o desfecho composto de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, efeito explicado principalmente pela diminuição das internações não programadas. Trata-se de um achado particularmente relevante, considerando a escassez histórica de terapias com impacto

prognóstico neste grupo de pacientes (HEIDENREICH *et al*., 2022).

Além do efeito sobre as hospitalizações, os iSGLT2 também demonstraram benefício em desfechos de mortalidade. Estudos como o EMPA-REG OUTCOME, que examinaram os efeitos da empagliflozina, em comparação com o placebo, na morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares que estavam recebendo tratamento padrão, evidenciaram redução significativa da mortalidade cardiovascular e da mortalidade por todas as causas em pacientes com alto risco cardiovascular. Embora parte desse benefício esteja inserida em desfechos compostos, os resultados sugerem que a redução de episódios de descompensação contribui para interromper o ciclo de internações recorrentes e deterioração clínica progressiva, impactando de forma indireta a sobrevida (ZINMAN *et al*., 2015).

Os efeitos clínicos observados são sustentados por mecanismos fisiopatológicos que vão além do simples controle glicêmico. Os iSGLT2 promovem redução da congestão por meio de efeitos natriuréticos e osmóticos, além de melhora da eficiência energética do miocárdio, redução da inflamação sistêmica e atenuação do remodelamento cardíaco adverso (VALON & VERMA, 2022). Jiang *et al.* (2022) relatam que estudos experimentais ainda sugerem a diminuição da fibrose miocárdica e a modulação de vias relacionadas à autofagia patológica, o que contribui para a preservação da função ventricular e para um curso mais estável da doença ao longo do tempo.

Dessa forma, a incorporação dos iSGLT2 ao tratamento da insuficiência cardíaca representa um avanço relevante tanto sob a perspectiva clínica quanto fisiopatológica. Ao reduzir hospitalizações, retardar a progressão da disfunção cardíaca e impactar desfechos de mortalidade, essas terapias consolidam-se como modificadoras da história natural da doença. As evidências atuais sustentam seu uso em diferentes espectros de fração de ejeção, reforçando uma abordagem terapêutica contemporânea, integrada e centrada em desfechos clinicamente significativos (VALON & VERMA, 2022).

Aplicação clínica, segurança e perspectivas futuras na cardiologia

A partir da análise de estudos brasileiros publicados entre 2020 e 2025, é possível perceber uma mudança importante na forma como os SGLT2 passaram a ser utilizados na prática clínica. No início, essas medicações eram indicadas principalmente para o controle da glicemia em pacientes com diabetes. Com o avanço das pesquisas, ficou claro que seus benefícios também se estendem à área cardiovascular, o que ampliou significativamente seu uso na cardiologia (VILLAS-BOAS *et al.*, 2025).

Atualmente, sabe-se que os inibidores de SGLT2 apresentam efeitos positivos diretos sobre o coração e os rins. Essas medicações ajudam a reduzir a sobrecarga cardíaca, diminuindo o volume e a pressão do sangue que o coração precisa bombear. Além disso, contribuem para a proteção das células cardíacas e renais, o que explica os bons resultados observados em pacientes com insuficiência cardíaca (SILVA *et al*., 2024; VILLAS-BOAS *et al*., 2025).

Indicações atuais segundo estudos nacionais

Medicamentos como a dapagliflozina passaram a ocupar um papel importante no tratamento da insuficiência cardíaca, inclusive em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada. Estudos recentes mostram que o uso dessas medicações está associado à melhora dos sintomas, da qualidade de vida e

dos resultados clínicos, oferecendo novas possibilidades de tratamento para pacientes que, até pouco tempo, tinham opções terapêuticas limitadas (ROSSI NETO, 2024).

Esses achados reforçam que os inibidores de SGLT2 não devem ser vistos apenas como medicamentos para o controle do diabetes, mas como parte do tratamento da insuficiência cardíaca, independentemente dos níveis de glicose no sangue (VILLAS-BOAS *et al*., 2025).

Perfil de segurança, eventos adversos e contraindicações

Em relação à segurança, os estudos nacionais indicam que os inibidores de SGLT2 costumam ser bem tolerados pela maioria dos pacientes. Os efeitos adversos relatados são, em geral, leves e podem ser controlados com acompanhamento adequado (VILLAS-BOAS *et al*., 2025).

Outro ponto relevante é o efeito protetor sobre os rins. A literatura mostra que os inibidores de SGLT2 ajudam a reduzir a pressão nos glomérulos, contribuindo para retardar a progressão da doença renal crônica, inclusive em pacientes que já apresentam comprometimento da função renal (SILVA *et al.*, 2024).

Apesar dos benefícios, o uso dessas medicações deve ser acompanhado de forma individualizada, especialmente em pacientes idosos e em uso de vários medicamentos, garantindo que os benefícios do tratamento superem os possíveis riscos (VILLAS-BOAS *et al*., 2025).

Uso em populações especiais (idosos, DRC e pacientes frágeis)

O manejo da insuficiência cardíaca em populações especiais, como idosos, pacientes com doença renal crônica e indivíduos frágeis, constitui um desafio significativo na prática clínica, em virtude da elevada carga de comorbidades, do maior risco de eventos adversos e do prognóstico desfavorável. Nesses grupos, episódios recorrentes de descompensação e hospitalizações são frequentes e associam-se a declínio funcional, perda de autonomia e aumento da mortalidade, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas capazes de reduzir internações e promover maior estabilidade clínica.

Evidências recentes demonstram que os SGLT2 mantêm benefícios cardiovasculares mesmo em pacientes idosos, tradicionalmente sub-representados nos grandes ensaios clínicos. Uma meta-análise envolvendo indivíduos em média com 65 anos com doença cardiovascular estabelecida mostrou redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas, reforçando a segurança e a eficácia dessa classe nessa população (CHENG *et al*., 2024).

Além da idade, a fragilidade configura-se como importante determinante prognóstico na insuficiência cardíaca. Um estudo retrospectivo em idosos frágeis demonstrou associação entre o uso de SGLT2 e menor mortalidade em 12 meses, especialmente nos pacientes com maior grau de fragilidade, sugerindo que essa classe terapêutica é segura e potencialmente benéfica mesmo em contextos de maior vulnerabilidade clínica (USMAN *et al*., 2023).

Em contextos de maior complexidade clínica, como a insuficiência cardíaca aguda descompensada em idosos, o estudo OASIS-HF demonstrou que o uso de SGLT2 se associa à melhora dos desfechos clínicos, com redução de hospitalizações e maior estabilidade, sem aumento relevante de eventos adversos graves, reforçando sua aplicabilidade no ambiente hospitalar e no período pós-alta (AMIOKA *et al*., 2024).

Dessa forma, os SGLT2 consolidam-se como estratégia terapêutica eficaz e segura em

populações especiais, contribuindo para a redução de hospitalizações, melhora da sobrevida e maior estabilidade clínica, ampliando as perspectivas futuras no manejo da insuficiência cardíaca, inclusive em grupos tradicionalmente considerados de alto risco.

Perspectivas futuras e expansão do papel dos SGLT2 na cardiologia

A expansão do papel dos SGLT2 na cardiologia aponta para um futuro em que esses fármacos deixam de ser coadjuvantes metabólicos e passam a ocupar posição central na prevenção e no tratamento das doenças cardiovasculares. As evidências demonstraram que os benefícios cardiovasculares dos SGLT2 são consistentes em diferentes populações, incluindo pacientes com e sem diabetes, o que reforça a hipótese de mecanismos cardioprotetores independentes do controle glicêmico (USMAN *et al*., 2023).

Do ponto de vista fisiopatológico, os estudos sugerem que os SGLT2 exercem efeitos favoráveis sobre o remodelamento cardíaco, a hemodinâmica e o metabolismo miocárdico, além de modular processos inflamatórios e oxidativos. Essas ações contribuem para a melhora da função ventricular e para a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada, um cenário historicamente carente de opções terapêuticas eficazes. Assim, as perspectivas futuras incluem o uso mais precoce desses fármacos ao longo do desenvolvimento da doença cardiovascular, não apenas em estágios avançados (USMAN *et al*., 2023; LUNA-MARCO *et al*., 2024).

Um aspecto relevante para a expansão do papel dos SGLT2 é a possibilidade de sua incorporação em estratégias de prevenção cardiovascular primária e secundária. Nesse contexto, a integração dos SGLT2 a protocolos multidisciplinares de cuidado cardiovascular tende a crescer, especialmente em populações com múltiplas comorbidades, como diabetes, doença renal crônica e insuficiência cardíaca coexistentes (ATTIQ *et al*., 2024).

Esses ensaios devem esclarecer ainda mais seu papel em subgrupos específicos e em combinações terapêuticas inovadoras. Dessa forma, a perspectiva é que os iSGLT2 se consolidem como pilares do tratamento cardiovascular, representando uma mudança de paradigma ao unir cardioproteção, nefroproteção e efeitos anti-inflamatórios em uma única classe farmacológica (LUNA-MARCO *et al*., 2024).

CONCLUSÃO

Com base nas informações coletadas e estudos feitos, fica evidenciado que os inibidores de SGLT2 são uma alternativa excepcional tanto para controlar a glicose em pacientes com DM2, quanto para tratamento *off-label* em pacientes com insuficiência cardíaca, já que, mesmo em grupos especiais, principalmente idosos, os SGLT2 se mostram eficazes na melhora clínica dos pacientes. Entre todos os efeitos positivos para o tratamento da hiperglicemia, ele atua no remodelamento cardíaco, metabolismo miocárdico, hemodinâmica, inflamação e processos oxidativos. Também participa reduzindo o risco de internação por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção ventricular esquerda de menos de 40% de função.

Nesse sentido, diversos autores provaram que os fármacos prescritos no passado para o tratamento de insuficiência cardíaca são considerados inferiores em relação aos inibidores de SGLT2. Os diuréticos tradicionais de alça reduziam, em sua maior parte, o volume intravascular, trazendo sério risco de instabilidade hemodinâmica e de hipoperfusão tecidual. Da mesma

forma, já é fato conhecido que a rosiglitazona apresenta diversos efeitos adversos, como o risco de infarto do miocárdio e morte cardiovascular.

Por outro lado, os SGLT2 causam diurese osmótica baixa e, principalmente, redução de líquido intersticial, sendo de extrema importância na resolução dos sintomas. Fármacos como empagliflozina, além de atuarem inibindo o co-transportador SGLT2, inibem o trocador-sódio-hidrogênio 1 (NHE1), modulando o fluxo autofágico cardíaco e prevenindo a morte celular durante o estresse isquêmico no infarto cardíaco. O fármaco também tem efeito de remodelação cardíaca reversa, reduzindo a massa ventricular durante o período de seis meses.

Tanto a dapagliflozina como a empagliflozina já são usadas como conduta para pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida. Isto demonstra, portanto, a evolução do tratamento farmacológico dessas comorbidades, configurando uma realidade de melhor prognóstico dessa doença. Isto revela um avanço importante no manejo clínico de pacientes cardiopatas, que resultará em uma nova era para os tratamentos cardiológicos modernos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIOKA, M. *et al.* Long-term efficacy of SGLT2 inhibitors in elderly patients with acute decompensated heart failure: the OASIS-HF study. ESC Heart Failure, v. 11, p. 3452, 2024. doi: 10.1002/ehf2.15088.

ANKER, S.D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 385, p. 1451, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

ATTIQ, A. *et al.* Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. European Journal of Pharmacology, v. 966, 2024. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176338.

BRUNTON, L.L. & HILAL-DANDAN, R. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2018.

CHENG, S.W. *et al.* SGLT2 inhibitors in older adults with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Geriatrics Society, v. 72, p. 3845, 2024. doi: 10.1111/jgs.70143.

HALL, J.E. & HALL, M.E. Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

HEIDENREICH, P.A. *et al.* Diretriz AHA/ACC/HFSA de 2022 para o manejo da insuficiência cardíaca. Journal of the American College of Cardiology, v. 79, e263, 2022. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.

JIANG, K. *et al.* Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. Protein & Cell, v. 13, p. 336, 2022. doi: 10.1007/s13238-020-00809-4.

LI, C. *et al*. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. Cardiovascular Diabetology, v. 18, 2019. doi: 10.1186/s12933-019-0816-2.

LUNA-MARCO, C. *et al*. Cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists through effects on mitochondrial function and oxidative stress. Free Radical Biology and Medicine, v. 213, p. 19, 2024. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.015.

MCDONAGH, T.A. *et al.* 2023 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, v. 44, p. 359, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehac728.

MCMURRAY, J.J. V. *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 381, p. 1995, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.

NASSIF, M.E. *et al*. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. Nature Medicine, v. 27, p. 1954, 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.

NISSEN, S.E. & WOLSKI, K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. New England Journal of Medicine, v. 356, p. 2457, 2007. doi: 10.1056/NEJMoa072761.

PACKER, M. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. Circulation, v. 145, p. 565, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.

ROSSI NETO, J.M. Dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada – DELIVER. Revista da SOCESP, v. 34, 2024. doi: 10.29381/0103-8559/2024340115-9.

SANTOS-GALLEGO, C.G. *et al.* SGLT2 inhibitors in heart failure: mechanisms and clinical benefits independent of diabetes. Journal of the American College of Cardiology, v. 79, p. 193, 2022. doi: 10.1097/FJC.0000000000001380.

SILVA, D.A. *et al*. Inibidores de SGLT2 e inflamassoma NLRP3: alvo potencial na doença renal do diabetes. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 46, e20230187, 2024.

SOLOMON, S.D. *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, v. 387, p. 1089, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

SZEKERES, Z. *et al*. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism. Metabolites, v. 11, e87, 2021. doi: 10.3390/metabo11020087.

USMAN, M.S. *et al.* Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes across various patient populations. Journal of the American College of Cardiology, v. 81, 2023. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.034.

VALLON, V. & VERMA, S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. Annual Review of Physiology, v. 83, p. 503, 2021. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-095920.

VILLAS-BOAS, R. *et al.* Uso dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas doenças cardiovasculares. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 25, e21512, 2025. doi: 10.25248/reas.e21512.2025.

WOLF, P.J.W. *et al.* A dupla dinâmica: o novo manejo no tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 122, e20240676, 2025. doi: 10.36660/abc.20240676.

ZINMAN, B. *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 373, p. 2117, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.