



Uso de inibidores SGLT2 na prevenção de insuficiência cardíaca em adultos com diabetes mellitus tipo 2

Use of SGLT2 inhibitors in the prevention of heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus

Uso de inibidores de SGLT2 en la prevención de la insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Maria Eduarda Diniz Prudente¹, Ana Paula de Melo Guimarães², Camila de Barros Canabrava Cesar³, Júlia Arantes Alvarenga³, Nathália Rosa Chrisóstomo Monteiro³, Jennifer Marques Lima³, Lorenzo Ferrara⁴, Anna Luiza Gonçalves Moreira⁵, César Enrique de Almeida Coutinho³, Marcela de Andrade Silvestre³.

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências disponíveis sobre a eficácia dos inibidores de SGLT2 na prevenção da insuficiência cardíaca em adultos com diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através das bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódico CAPES, usando os descritores: “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Prevention”, “Adults” e “Heart Failure” e obtendo o truncamento de pesquisa: (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) AND (Prevention) AND (Heart Failure) AND (Adults). Foram encontrados 367 artigos, filtrados conforme critérios de inclusão (idiomas português, inglês e espanhol; período de 2020 a 2025; artigos completos) e exclusão (artigos duplicados, resumos, fora do escopo). **Resultados:** Inibidores de SGLT2 previnem eficazmente a insuficiência cardíaca em diabéticos tipo 2, através de múltiplos mecanismos cardioprotetores que vão além do controle glicêmico, como natriurese e melhora hemodinâmica. **Considerações finais:** A resposta ao tratamento e a amplitude dos benefícios, incluindo proteção renal e cognitiva, são influenciadas por características do paciente, reforçando seu uso estratégico e precoce.

Palavras-chave: Diabetes mellitus Tipo 2, Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose, Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Objective: To analyze the available evidence on the efficacy of SGLT2 inhibitors in preventing heart failure in adults with type 2 diabetes mellitus. **Methods:** This is an integrative literature review carried out through the PubMed, Virtual Health Library (VHL) and CAPES Periodical databases, using the descriptors: “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Prevention”, “Adults” and “Heart Failure” and obtaining the search truncation: (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) AND (Prevention) AND (Heart Failure) AND (Adults). A total of 367 articles were found, filtered according to inclusion criteria (Portuguese, English and Spanish; period

¹ Universidade Anhembi Morumbi (UAM) - Campus Mooca, São Paulo - SP.

² Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goiânia, Goiânia - GO.

³ Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, Anápolis - GO.

⁴ Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo - SP.

⁵ Universidade de Rio Verde (UniRV) - Campus Goianésia, Goianésia - GO.

from 2020 to 2025; full articles) and exclusion (duplicate articles, abstracts, out of scope). **Results:** SGLT2 inhibitors effectively prevent heart failure in type 2 diabetics through multiple cardioprotective mechanisms that go beyond glycemic control, such as natriuresis and hemodynamic improvement. **Final considerations:** The response to treatment and the extent of benefits, including renal and cognitive protection, are influenced by patient characteristics, reinforcing their strategic and early use.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors, Heart failure.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los inhibidores de SGLT2 en la prevención de la insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes mellitus tipo 2. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada a través de las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y Periódica CAPES, utilizando los descriptores: “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Prevention”, “Adults” y “Heart Failure” y obteniendo el truncamiento de búsqueda: (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) AND (Prevention) AND (Heart Failure) AND (Adults). Se encontraron 367 artículos, filtrados según criterios de inclusión (portugués, inglés y español; período de 2020 a 2025; artículos completos) y criterios de exclusión (artículos duplicados, resúmenes, fuera de alcance). **Resultados:** Los inhibidores de SGLT2 previenen eficazmente la insuficiencia cardíaca en diabéticos tipo 2 a través de múltiples mecanismos cardioprotectores que van más allá del control glucémico, como la natriuresis y la mejoría hemodinámica. **Consideraciones finales:** La respuesta al tratamiento y la magnitud de los beneficios, incluida la protección renal y cognitiva, están influenciados por las características del paciente, lo que refuerza su uso estratégico y temprano.

Palabras clave: Diabetes mellitus Tipo 2, Inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2, Insuficiencia cardíaca.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é frequentemente a condição inicial mais observada em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), devido ao risco cardiovascular elevado inerente a essa doença sistêmica e complexa. Em comparação com a população geral, o risco de desenvolvimento de IC é quase duas vezes maior, sendo influenciado por fatores agravantes como duração da doença, obesidade, doença arterial coronariana, nefropatia e hipertensão. Além disso, pacientes com DM2 apresentam um risco três vezes maior de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV).

Considerando a prevalência estimada de 537 milhões de pessoas com DM2 no mundo, cenário que representa um desafio significativo à saúde pública global, destaca-se a importância de estudar as formas de prevenção e tratamento da IC nessa população (PALMIERO G, et al., 2021) (YANKAH RK, et al., 2024). Diante da expressiva prevalência de DM2 e do risco cardiovascular aumentado associado, torna-se evidente a relevância da abordagem proposta neste estudo, considerando o impacto positivo que o controle e tratamento dessas condições pode exercer sobre a atual realidade epidemiológica.

Entre os principais fármacos que contribuem para a melhora simultânea de ambos os quadros, destacam-se os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), como canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina. Esses medicamentos atuam bloqueando a proteína SGLT2 localizada no túbulo contorcido proximal do néfron, responsável pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada, promovendo glicosúria e, conseqüentemente, a redução da glicemia. Além de sua ação hipoglicemiante, os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) demonstram benefícios adicionais, como a redução de eventos relacionados à aterosclerose, hospitalizações e readmissões por IC, bem como da mortalidade cardiovascular e por todas as causas.

Assim, os SGLT2i representam um importante avanço terapêutico, ao aliarem o controle glicêmico a efeitos cardioprotetores relevantes para o manejo clínico (UL AMIN N, et al., 2022) (PALMIERO G, et al., 2021). Apesar do crescimento das evidências que sustentam os efeitos benéficos dos SGLT2i sobre o sistema cardiovascular em pacientes com DM2, ainda persistem lacunas relevantes no conhecimento científico. Diversos estudos apresentam limitações metodológicas, como falhas na randomização, ausência de

ceçamento e seleção incompleta de desfechos, o que compromete a confiabilidade dos resultados. Além disso, há escassez de dados específicos sobre subgrupos, como pacientes com IC aguda, fração de ejeção preservada ou sem diagnóstico prévio de DCV.

A literatura também carece de comparações diretas entre os SGLT2i e outras classes terapêuticas, como os agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), o que dificulta a aplicação prática dos achados e a formulação de diretrizes clínicas mais abrangentes. Por essa razão, os próprios autores recomendam a realização de estudos mais robustos, com maior diversidade populacional, seguimento prolongado e avaliação integrada dos efeitos cardiovasculares, renais e metabólicos. Esta revisão tem por objetivo reunir as evidências disponíveis, identificar essas limitações e apontar caminhos para investigações futuras. (ALI UM, et al., 2024) (PALMIERO G, et al., 2021) (YANKAH RK, et al., 2024)

Diante da estreita relação entre DM2 e complicações cardiovasculares, especialmente a insuficiência cardíaca, destaca-se a importância de terapias que extrapolam o controle glicêmico tradicional. Nesse contexto, os SGLT2i vêm ganhando destaque pelo seu potencial de modificar desfechos clínicos relevantes e ampliar as possibilidades terapêuticas. Este estudo evidencia a atuação desses fármacos na redução de DCV, hospitalizações por IC, eventos cardiovasculares maiores (MACE) e na proteção da função renal, por meio de mecanismos de cardioproteção e de efeitos hemodinâmicos e metabólicos.

Os achados apresentados sustentam a hipótese de que os SGLT2i oferecem benefícios consistentes tanto em pacientes com quanto sem DM2, mostrando-se eficazes na redução de eventos cardiovasculares, sobretudo em indivíduos com DM2 de alto risco ou com DCV estabelecida, quando comparados a outras terapias anti-hiperglicêmicas ou de segunda linha. Adicionalmente, destaca-se a análise baseada em dados do mundo real, que permite a formulação de hipóteses clínicas alinhadas às diretrizes atualmente vigentes. (GIUGLIANO D, et al., 2021) (WANG W, et al., 2023)

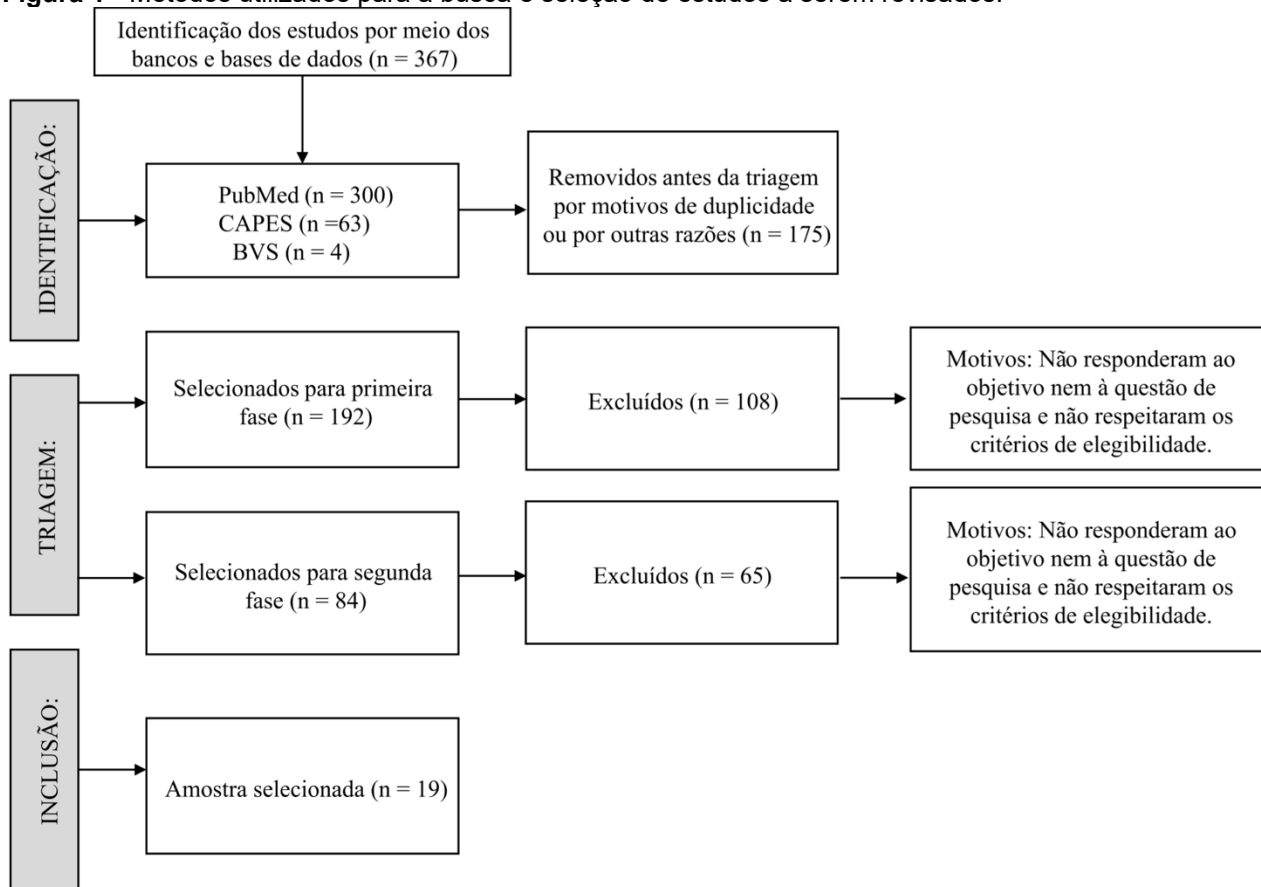
Com base nos dados apresentados, surgiu o interesse por este estudo, cujo objetivo consiste em analisar as evidências existentes sobre a eficácia dos inibidores de SGLT2 na prevenção da insuficiência cardíaca em adultos com e sem diabetes mellitus tipo 2. É pertinente analisar não somente a eficácia desses medicamentos na redução de hospitalizações e mortalidade cardiovascular, como também compreender a fisiologia envolvida em seus efeitos cardioprotetores.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PICO, cujo acrônimo significa: Paciente ou Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C), e “Outcomes” (O) – (desfecho), utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Quais são os efeitos do uso de inibidores de SGLT2 na prevenção da insuficiência cardíaca em adultos com diabetes mellitus tipo 2?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população desta pesquisa refere-se a pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 que receberam inibidores de SGLT2 para a prevenção de insuficiência cardíaca.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC), Periódico CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: “Adults”; “Heart Failure”; “Prevention”; “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”. Desta busca foram encontrados 300 artigos no PubMed, 63 artigos no CAPES e 4 artigos na BVS que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2020 a 2025 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que não eram artigos de revisão, tese e doutorados e mamografias e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 19 artigos, levando em consideração a sua relevância ao tema. Essa busca foi representada de acordo com a **Figura 1**.

Figura 1 - Métodos utilizados para a busca e seleção de estudos a serem revisados.



Fonte: Ferrara L, et al., 2025.

RESULTADOS

Na presente revisão integrativa da literatura, analisou-se 19 artigos, dentre eles 10 estudos de coorte retrospectivo, 3 artigos de estudo de coorte prospectivo, 1 desenhos de estudo translacional experimental, 2 revisões narrativas, 2 estudos de análise e 1 estudo de eficácia comparativa, que atenderam aos critérios de inclusão preliminarmente estabelecidos e vão de encontro com o objetivo: Analisar as evidências disponíveis sobre a eficácia dos inibidores de SGLT2 na prevenção da insuficiência cardíaca em adultos com e sem DM tipo 2. Para melhor compreensão dos resultados, foi construído o **Quadro 1** que apresenta os autores de cada artigo, seu desenho de estudo, seu respectivo título e seus principais achados.

Quadro 1 - Artigos incluídos na análise da Revisão Integrativa de Literatura, separados por autor/ano, desenho de estudo, título e principais achados.

N	Autores/ano	Principais achados
1	Seong JM, et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo. A adapaglifozina reduziu significativamente o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (hHF) em comparação com os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tanto em pacientes com quanto sem doença cardiovascular (DCV) pré-existente.
2	Schechter M, et al. (2021)	Estudo observacional retrospectivo de coorte. A iniciação de inibidores de SGLT2 está associada a redução significativa nos riscos de desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com diabetes tipo 2, mesmo naqueles com função renal preservada e sem sinais iniciais de doença renal.

N	Autores/ano	Principais achados
3	Vistisen D, et al. (2024)	Estudo de coorte retrospectivo multinacional. O início da empagliflozina está associado a benefícios cardiovasculares significativos — como redução de hospitalizações por IC e mortalidade CV — em comparação aos DPP-4i, independentemente do histórico prévio de DCV ou IC
4	Birkeland KI, et al. (2021)	Estudo de coorte observacional multinacional retrospectivo. Os inibidores de SGLT2 reduziram significativamente o risco de insuficiência cardíaca, doença renal e mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2 sem histórico prévio de DCV ou renais, demonstrando benefícios de prevenção primária cardiorrenal em comparação aos DPP-4i. Nenhuma diferença significativa foi observada em AVC e IM.
5	Magurno M, et al. (2024)	Estudo observacional prospectivo de coorte. O estudo sugere benefícios além dos efeitos cardiovasculares usuais. O tratamento com inibidores de SGLT2 por 6 meses promoveu melhora significativa na função cognitiva, humor, capacidade funcional e marcadores inflamatórios e hemodinâmicos em idosos com diabetes tipo 2 e HFpEF,
6	Langslet G, et al. (2024)	Estudo de coorte observacional multinacional. A empagliflozina demonstrou benefícios importantes em reduzir mortalidade, hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão para doença renal terminal, em comparação aos DPP-4i, em pacientes com diabetes tipo 2 na prática clínica dos países nórdicos
7	Kohlmorgen C, et al. (2021)	Estudo translacional experimental. A dapagliflozina exerce efeito protetor contra aterosclerose ao reduzir a ativação plaquetária e a geração de trombina, independentemente da glicose, mediado parcialmente por aumento do HDL-colesterol. Esses efeitos podem contribuir para seu perfil cardiovascular benéfico em pacientes com diabetes tipo 2.
8	Biter HI, et al. (2024)	Estudo observacional prospectivo. O tratamento com SGLT2i em pacientes com diabetes melhorou significativamente a função do ventrículo esquerdo, especificamente os parâmetros de strain, independentemente da presença de doença arterial coronária (DAC). No entanto, não houve alteração significativa nos níveis de NT-pró-BNP após o tratamento.
9	Trombara F, et al. (2024)	Estudo observacional retrospectivo. Pacientes com DM tratados com GLP-1 RA/SGLT-2i tiveram um risco intermediário de desfecho primário em comparação com pacientes não DM (menor risco) e pacientes DM não tratados com GLP-1 RA/SGLT-2i (maior risco). O tratamento crônico com GLP-1 RA e/ou SGLT-2i mostrou um impacto favorável no resultado clínico de pacientes com DM hospitalizados com IAM.
10	Chan YH, et al. (2021)	Observacional retrospectivo. Em pacientes com DM2, esse estudo mostrou que a perda de peso de $\geq 5,0\%$ após o tratamento com SGLT2i foi associada a um risco menor de novo início de fibrilação atrial (FA). Além disso, um IMC basal $\geq 27,5$ kg/m ² foi independentemente associado a um risco significativamente aumentado de novo início de FA nesses pacientes.
11	Lee H, et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo. O uso de SGLT2i (inibidores do SGLT2) teve riscos comparáveis de acidente vascular cerebral isquêmico e infarto agudo do miocárdio, e foi associados a menores riscos de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).
12	Real J, et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo. O uso de SGLT2i (inibidores de SGLT2) foi associado a um menor risco de insuficiência cardíaca, mortalidade e eventos renais em comparação com o uso de oGLDs (outros medicamentos hipoglicemiantes).
13	Chulián S, et al.	Estudo observacional prospectivo. Entre pacientes com DM2 (diabetes

N	Autores/ano	Principais achados
	(2021)	mellitus tipo 2), os SGLT2i (inibidores de SGLT2) foram associados a uma redução significativa na MVE (massa ventricular esquerda) e da função longitudinal do VE (ventrículo esquerdo).
14	Chen K, et al. (2023)	Estudo de eficácia comparativa. Descoberta que a maioria dos pacientes com IC (insuficiência cardíaca) poderia se beneficiar do tratamento com inibidores de SGLT2, sugerindo suporte para a decisão de iniciar os SGLT2i precocemente para pacientes com IC.
15	Suzuki Y, et al. (2022)	Estudo de coorte retrospectivo. O risco de eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, angina de peito, acidente vascular cerebral e fibrilação atrial, seria comparável entre inibidores de SGLT2 individuais.
16	Vaduganathan M, et al. (2019)	Revisão narrativa. A classe de inibidores SGLT2 representa uma nova abordagem terapêutica importante para a prevenção da insuficiência cardíaca em pacientes de risco com diabetes mellitus tipo 2.
17	Kale S Dr, et al. (2021)	Revisão narrativa. Os resultados com resposta máxima ao uso de SGLT2i na prevenção primária são hospitalização por insuficiência cardíaca e doença renal crônica.
18	Ostrominski J, et al (2025)	Análise agrupada. SGLT2i reduziu o diabetes incidente, necessitando do início de GLT em pacientes com IC em todo o espectro da FEVE (fração de ejeção do ventrículo esquerdo), sem risco excessivo de hipoglicemia grave.
19	Baviera M, et al (2022)	Análise. GLP-1RA mostrou ser igualmente seguro e mais eficaz do que SGLT-2i na redução de MACE-3, MACE-4 e MI.

Fonte: Arantes J e Rosa N, 2025.

DISCUSSÃO

Fatores relacionados à eficácia dos inibidores de SGLT2 na prevenção da insuficiência cardíaca em adultos com diabetes tipo 2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) demonstram efeitos que ultrapassam o controle glicêmico, atuando na proteção cardíaca por meio de natriurese, redução da sobrecarga volumétrica e remodelamento ventricular favorável, como descrito nos estudos de Biter HI, et al. (2024) e Vaduganathan M, e Januzzi JL. (2019). Essas ações estão relacionadas à redução da reabsorção de sódio no túbulo contornado proximal, promovendo um efeito diurético osmótico leve, que resulta em menor pré-carga e pós-carga cardíaca. Biter HI, et al. (2024), em particular, observaram melhora significativa nos parâmetros de deformação longitudinal do ventrículo esquerdo (VE) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mesmo na ausência de doença arterial coronariana (DAC), indicando cardioproteção precoce subclínica.

Tal achado é relevante porque aponta para benefícios hemodinâmicos e estruturais antes mesmo da manifestação clínica da insuficiência cardíaca, o que sustenta o uso precoce desses agentes. A eficácia clínica dos SGLT2i foi confirmada em estudos observacionais de grande porte, como Real J, et al. (2021), que reportou reduções de 31% na hospitalização por insuficiência cardíaca (IC), 57% na mortalidade por todas as causas cardiovasculares e 36% em eventos cardiovasculares maiores, em usuários de SGLT2i em comparação com outros antidiabéticos. Esses achados sugerem que, além do efeito metabólico, os SGLT2i conferem proteção cardiovascular significativa, inclusive quando comparados a tratamentos convencionais.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Langslet G, et al. (2024), com reduções de 36% em hospitalizações por IC e 49% em mortalidade geral, reforçando a robustez do efeito cardioprotetor em diferentes contextos clínicos. Dados adicionais de Schechter M, et al. (2021) e Chen K, et al. (2023) reforçam que esses benefícios se manifestam rapidamente, a partir de 26 dias após o início do tratamento, inclusive em populações de menor risco renal, sugerindo um possível efeito agudo mediado por mecanismos

independentes da glicemia e da função renal basal. Em prevenção primária, Kale S, e Tahrani AA. (2021) propuseram o uso dos SGLT2i em pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, ideia sustentada por Schechter M, et al. (2021) ao demonstrar redução de eventos cardiorrenais em indivíduos de baixo risco.

Tal recomendação representa uma mudança de paradigma, ampliando o uso dos SGLT2i para além da cardioproteção secundária, com implicações importantes na abordagem precoce de pacientes com DM2. Benefícios extrapolares também foram descritos por Magurno M, et al. (2024), que observaram melhora nos biomarcadores de estresse oxidativo e função cognitiva em idosos tratados com SGLT2i. Esses dados apontam para potenciais efeitos neuroprotetores mediados por redução da inflamação sistêmica e melhora da perfusão cerebral. Além disso, Ostrominski JW, et al. (2025) mostraram que essa classe terapêutica reduz em 32% a incidência de diabetes novo, podendo impactar indiretamente na prevenção de IC ao atuar sobre fatores de risco metabólicos em fases iniciais da doença.

Embora as evidências disponíveis (Biter HI, et al., 2024; Real J, et al., 2021; Langslet G, et al., 2024; Schechter M, et al., 2021; Chen K, et al., 2023; Kale S, e Tahrani AA., 2021; Magurno M, et al., 2024; Ostrominski JW, et al., 2025; Vaduganathan M, e Januzzi JL., 2019) apoiem a eficácia dos SGLT2i, limitações como a heterogeneidade das populações, o curto seguimento em alguns estudos (Magurno M, et al., 2024) e o viés dos registros administrativos (Langslet G, et al., 2024) devem ser considerados. Além disso, a variabilidade no perfil dos pacientes incluídos, o uso concomitante de outras terapias cardiovasculares e a ausência de avaliação de desfechos centrados no paciente em alguns estudos limitam a generalização dos achados. Desse modo, futuros ensaios clínicos prospectivos focados em prevenção primária em populações mais diversificadas são essenciais para consolidar essas observações e definir com mais precisão o perfil ideal de pacientes que mais se beneficiam com essa estratégia terapêutica.

Fatores relacionados às comparações entre inibidores de SGLT2 e outras classes terapêuticas quanto ao risco cardiovascular

A introdução dos inibidores de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) redefiniu a terapêutica no manejo do diabetes mellitus tipo 2 ao integrar benefícios metabólicos, cardiovasculares e renais. A comparação entre SGLT2i e outras classes hipoglicemiantes, como os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4i) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA), tem permitido dimensionar a superioridade relativa dessas abordagens em desfechos clínicos, especialmente na prevenção de hospitalização, insuficiência cardíaca e redução da mortalidade cardiovascular.

Estudos observacionais e populacionais robustos têm corroborado para a associação entre o uso de SGLT2i e a redução de eventos cardiovasculares maiores, tanto em prevenção primária quanto em secundária. O estudo conduzido por Seong JM, et al. (2020) ilustra esse cenário, no qual a dapagliflozina mostrou redução de aproximadamente 42% na hospitalização por insuficiência cardíaca (IC) em comparação aos inibidores da DPP-4, além de uma expressiva economia nos custos médicos diretos ao longo de três anos. De forma semelhante, dados do estudo EMPRISE reforçam a superioridade da empagliflozina em diversos ambientes clínicos e geográficos, demonstrando benefícios como hospitalização por IC, AVC e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença prévia de doença cardiovascular (VISTISEN D, et al., 2024).

É importante ressaltar que esses benefícios não se limitam a indivíduos com alto risco cardiovascular pré-estabelecido. A análise realizada por Birkeland KI, et al. (2021) revelou que os SGLT2i também oferecem proteção significativa contra a IC e disfunção renal em pacientes sem histórico dessas condições, sinalizando um efeito preventivo precoce. Complementando essa visão, os achados do estudo multinacional dos países nórdicos de Langslet G, et al. (2024) reforçam a robusta ideia de que a empagliflozina está associada a reduções significativas de mortalidade por todas as causas, na hospitalização por IC e na progressão da doença renal terminal quando comparada aos DPP-4i.

Ademais, essa vantagem terapêutica foi reafirmada por Lee HF, et al. (2020), já que ao comparar os SGLT2i e DPP-4i em uma grande base de dados asiática, observou-se redução significativa tanto dos eventos cardiovasculares maiores, quanto das complicações periféricas, destacando as amputações e os eventos

isquêmicos de membros inferiores. Destacando, assim, o efeito multifacetado dos SGLT2i na prática clínica. Outra dimensão relevante é o efeito dos SGLT2i no contexto de eventos cardiovasculares agudos, como o infarto agudo do miocárdio (IAM). O uso crônico prévio de SGLT2i e GLP-1 RA associou-se a menores taxas de mortalidade intra-hospitalar e disfunção ventricular aguda durante os episódios de IAM, sugerindo um efeito de modulador favorável no impacto de eventos cardiovasculares críticos (TROMBARA F, et al., 2024). Outro foco de investigação consiste na comparação entre os próprios SGLT2i, especialmente diante da possibilidade de heterogeneidade intra-classe. Entretanto, o estudo de Suzuki Y, et al. (2022) não encontrou diferenças significativas entre a dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina e outros SGLT2i nos desfechos de IC, infarto, AVC ou fibrilação atrial.

Portanto, esses resultados sustentam a equivalência terapêutica dentro da classe. Em relação aos agonistas do GLP-1, os dados apontam para uma eficácia significativa na redução de eventos ateroscleróticos e na mortalidade cardiovascular. No entanto, comparando-se com os SGLT2i, este apresenta uma superioridade do benefício mais amplo em desfechos cardiorrenais e mortalidade por todas as causas, enquanto os GLP-1 RA foram mais eficazes na redução de AVC não fatal (BAVIERA M, et al., 2022).

Fatores relacionados às características específicas do paciente e seus impactos na resposta aos inibidores de SGLT2

Segundo Kale S e Tahrani AA. (2021), os inibidores de SGLT2 demonstram efeitos que vão além da redução da glicemia, de modo que trazem benefícios amplos à saúde cardiovascular, renal e metabólica dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Esses efeitos pleiotrópicos refletem uma modulação integrada da hemodinâmica, inflamação sistêmica e metabolismo energético. Nesse contexto, os mesmos autores destacam que a idade e o risco cardiovascular basal influenciam a resposta ao tratamento, sendo que a prevenção primária de doença cardiovascular (DCV) em indivíduos jovens com DM2 constitui uma estratégia eficaz para reduzir eventos cardiovasculares futuros.

Isso reforça a importância da estratificação individualizada de risco na seleção de pacientes candidatos ao início precoce do uso de SGLT2i, visando não apenas ao controle glicêmico, mas à interrupção da progressão da doença cardiovascular subclínica. Em consonância, Chan YH, et al. (2021), observaram que a obesidade, particularmente medida pelo índice de massa corporal (IMC) e pela perda ponderal após o início do tratamento com SGLT2i, também modula a resposta terapêutica. Esses autores evidenciaram que uma redução $\geq 5\%$ do peso corporal associa-se a uma significativa diminuição do risco de fibrilação atrial de início recente, o que sugere um efeito antiarrítmico indireto mediado pela melhora da sobrecarga hemodinâmica e do estresse atrial.

Esses achados são especialmente relevantes em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovasculares, indicando que a perda de peso não apenas melhora o controle metabólico, mas potencializa os efeitos cardioprotetores dos SGLT2i. No que tange ao remodelamento cardíaco, Gamaza-Chulián S, et al. (2021) e Biter HI, et al. (2024) relataram que houve uma redução da massa ventricular esquerda e melhora expressiva da deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo, independentemente da presença ou ausência de doença arterial coronariana. Esses resultados sugerem que o benefício estrutural promovido pelos SGLT2i é consistente mesmo em pacientes sem DAC estabelecida, reforçando a hipótese de que os mecanismos de ação envolvem diretamente a biomecânica cardíaca e o metabolismo miocárdico, como a melhora na eficiência energética do ventrículo e a redução da fibrose intersticial.

Já Kohlmorgen C, et al. (2021) demonstraram que a dapagliflozina reduziu a formação de agregados plaquetários-leucocitários, a ativação plaquetária e a geração de trombina, além de também diminuir a infiltração de macrófagos na parede arterial, contribuindo para a proteção vascular e a desaceleração da aterogênese. Esses efeitos anti-inflamatórios e antitrombóticos diretos dos SGLT2i complementam os benefícios hemodinâmicos previamente descritos, tornando essa classe farmacológica particularmente interessante para pacientes com alto risco de eventos aterotrombóticos ou com histórico de síndrome metabólica.

Ao analisar o cenário dos pacientes idosos com DM2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, Magurno M, et al. (2024) evidenciaram melhorias nos parâmetros cognitivos, redução de biomarcadores de estresse oxidativo e melhora do humor após o uso de SGLT2i. Isso amplia e reforça ainda mais o espectro dos benefícios desses medicamentos para além do sistema cardiovascular, sugerindo uma possível interação com vias neuro-hormonais e metabólicas relacionadas à cognição e à saúde mental, especialmente relevantes em idosos com múltiplas comorbidades e risco aumentado de declínio funcional.

Por fim, conforme Gamaza-Chulián S, et al. (2021), a função renal preservada se mantém como um critério importante e de destaque para a eficácia e segurança do tratamento com SGLT2i, considerando que a maioria dos benefícios cardiovasculares e renais foi observada em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) acima de 45 ml/min/1,73m².

Esse limiar reforça a necessidade de monitoramento da função renal antes e durante o uso desses agentes, além de orientar a seleção terapêutica adequada em diferentes estágios da doença renal crônica. A preservação da TFGe como preditor de resposta também destaca a interação sinérgica entre os sistemas cardiovascular e renal no contexto do diabetes tipo 2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da elevada prevalência global do diabetes mellitus tipo 2 e sua estreita associação com a insuficiência cardíaca, os inibidores de SGLT2 emergem como uma alternativa terapêutica promissora ao aliar controle glicêmico eficaz a efeitos cardioprotetores robustos, capazes de reduzir hospitalizações, eventos cardiovasculares maiores e mortalidade. A literatura atual, embora limitada por algumas lacunas metodológicas e de representatividade populacional, evidencia benefícios consistentes dessa classe em diferentes perfis clínicos, inclusive na prevenção primária e em subgrupos tradicionalmente subavaliados. Assim, torna-se essencial fomentar novas pesquisas com maior rigor metodológico, diversidade amostral e seguimento prolongado, a fim de consolidar o papel dos SGLT2i como ferramenta central no manejo integrado de pacientes com DM2 e risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. ALI UM, et al. The effectiveness of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on cardiorenal outcomes: an updated systematic review and meta analysis. *Cardiovascular diabetology*, 2024; 23(1): 72.
2. BAVIERA M, et al. Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study. *Cardiovascular diabetology*, 2022; 21(1): 162.
3. BIRKELAND KI, et al. Lower cardiorenal risk with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes without cardiovascular and renal diseases: A large multinational observational study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 2021; 23(1): 75–85.
4. BITER HI, et al. The impact of using SGLT-2 inhibitor on left ventricular longitudinal strain and NT-proBNP levels during six-month follow-up in diabetic patients with and without coronary artery disease with preserved ejection fraction. *Kardiologia polska*, 2024; 82(6): 640–646.
5. CHAN YH, et al. The impact of weight loss related to risk of new-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *Cardiovascular diabetology*, 2021; 20(1): 93.
6. CHEN K, et al. Time to benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors among patients with heart failure. *JAMA network open*, 2023; 6(8): 2330754.
7. GAMAZA-CHULIÁN S, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on left ventricular remodelling and longitudinal strain: a prospective observational study. *BMC cardiovascular disorders*, 2021; 21(1): 456.
8. GIUGLIANO D, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovascular diabetology*, 2021; 20(1): 236.
9. KALE S e TAHRANI AA. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus without established cardiovascular disease: Do they have a role in primary prevention? *Metabolism open*, 2021; 10(100082): 100082.

10. KOHLMORGEN C, et al. Dapagliflozin reduces thrombin generation and platelet activation: implications for cardiovascular risk reduction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2021; 64(8): 1834–1849.
11. LANGSLET G, et al. Empagliflozin use is associated with lower risk of all-cause mortality, hospitalization for heart failure, and end-stage renal disease compared to DPP-4i in Nordic type 2 diabetes patients: Results from the EMPRISE (Empagliflozin Comparative Effectiveness and Safety) study. *Journal of diabetes research*, 2024; 6142211.
12. LEE HF, et al. Major adverse cardiovascular and limb events in patients with diabetes and concomitant peripheral artery disease treated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Cardiovascular diabetology*, 2020; 19(1): 160.
13. MAGURNO M, et al. Effects of SGLT2-inhibitors on comprehensive geriatric assessment, biomarkers of oxidative stress, and platelet activation in elderly diabetic patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International journal of molecular sciences*, 2024; 25(16): 8811.
14. OSTROMINSKI JW, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and new-onset diabetes in cardiovascular or kidney disease. *European heart journal*, 2025; 46(14): 1321–1331.
15. PALMIERO G, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: From pathophysiology to clinical effects. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(11): 5863.
16. REAL J, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-Real Catalonia. *Cardiovascular diabetology*, 2021; 20(1): 139.
17. SCHECHTER M, et al. Cardiorenal outcomes with sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and low kidney risk: real world evidence. *Cardiovascular diabetology*, 2021; 20(1): 169.
18. SEONG JM, et al. Comparison of heart failure risk and medical costs between patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovascular diabetology*, 2020; 19(1): 95.
19. SUZUKI Y, et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 2022; 21(1): 67.
20. TROMBARA F, et al. Impact of chronic GLP-1 RA and SGLT-2I therapy on in-hospital outcome of diabetic patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular diabetology*, 2023; 22(1): 26.
21. UL AMIN N, et al. SGLT2 inhibitors in acute heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 2022; 10(12): 2356.
22. VADUGANATHAN M e JANUZZI JL. Preventing and Treating Heart Failure with Sodium-Glucose Co-transporter 2 inhibitors. *The American journal of cardiology*, 2019; 124(1): 20–27.
23. VISTISEN D, et al. Empagliflozin is associated with lower cardiovascular risk compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults with and without cardiovascular disease: EMPagliflozin compaRative effectiveness and SafEty (EMPRISE) study results from Europe and Asia. *Cardiovascular diabetology*, 2023; 22(1): 233.
24. WANG W, et al. SGLT2 inhibitors are associated with reduced cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, 2023; 98(7): 985–996.
25. YANKAH RK, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cardiovascular protection among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Journal of diabetes research*, 2024; 9985836.