Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

# Uso dos inibidores de SGLT2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas doenças cardiovasculares

Use of SGLT2 inhibitors and agonists of GLP-1 receptors in cardiovascular diseases

Uso de los inhibidores de SGLT2 y de los agonistas de los receptores de GLP-1 en las enfermedades cardiovasculares

Jamili Laís Baratieri[1], Amanda Foltran Sarraf[1], Kamily Vitória Souza[1], Juliana Oliveira Rangel[1], Álvaro Cesar Cattani[1].

**RESUMO**

**Objetivo:** Analisar o uso dos SGLT2i e dos arGLP1 nas DCV. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados MEDLINE e LILACS, via BVS e SciELO, realizada de fevereiro a maio de 2024, com a seguinte estratégia de busca: (“Cardiovascular Diseases” OR “Heart Failure” OR “Coronary Artery Disease”) AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)). **Resultados:** Foram encontrados 570 artigos, que após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e sob análise duplo-cego, resultou em um corpus final de 22 artigos. Os resultados evidenciaram que o SGLT2i reduz a hospitalização por insuficiência cardíaca, e o arGLP1 está associado a menor risco de angina instável e infarto agudo do miocárdio quando comparado ao SGLT2i. Ambas as classes reduzem a mortalidade por todas as causas, risco de efeitos cardiovasculares adversos maiores, e quando usadas concomitantemente, também demonstram um efeito cardiometabólico benéfico. **Considerações finais:** Diante do exposto, torna-se notório que ambas as classes possuem efeitos cardioprotetores e os resultados obtidos no estudo podem contribuir para a prática clínica baseada em evidências.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares, Receptor do peptídeo semelhante ao glucagon, Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose.

**ABSTRACT**

**Objective:** Analyzing the use of SGLT2i and arGLP1 in CVD. **Methods:** It is an integrative literature review conducted in the MEDLINE and LILACS databases via BVS and SciELO, held from February to May 2024 with the following search strategy: ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Failure" OR "Coronary Artery Disease") AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)). **Results:** 570 articles were found, which after the application of the inclusion and exclusion criteria, and double-blind analysis resulted in a final corpus of 22 articles. The results showed that SGLT2i reduces hospitalization due to heart failure, and arGLP1 is associated with a lower risk of unstable angina and acute myocardial infarction when compared to SGLT2i. Both classes reduce all-cause mortality, risk of major adverse cardiovascular effects, and when used concurrently, also demonstrate a beneficial cardiometabolic effect. **Final considerations:** Given the above, it is evident that both classes have cardioprotective effects and the results obtained in the study may contribute to evidence-based clinical practice.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Glucagon-like peptide 2, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar el uso de los iSGLT2 y los arGLP1 en enfermedades cardiovasculares (ECV). **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura realizada en las bases de datos MEDLINE y LILACS a

[1] Centro Universitário de Pato Branco (UNIDEP), Pato Branco – PR.

**SUBMETIDO EM: 7/2025** | **ACEITO EM: 8/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

través de la BVS y SciELO, llevada a cabo entre febrero y mayo de 2024 con la siguiente estrategia de búsqueda: ("Enfermedades cardiovasculares" OR "Insuficiencia cardíaca" OR "Enfermedad coronaria") AND ((Péptido similar al glucagón 2) AND (Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)). **Resultados:** Se encontraron 570 artículos, los cuales, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión y un análisis doble ciego, resultaron en un corpus final de 22 artículos. Los resultados mostraron que los iSGLT2 reducen las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, y los arGLP1 están asociados con un menor riesgo de angina inestable e infarto agudo de miocardio en comparación con los iSGLT2. Ambas clases reducen la mortalidad por todas las causas, el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores y, cuando se usan conjuntamente, también demuestran un efecto cardiometabólico beneficioso. **Consideraciones finales:** Dado lo anterior, es evidente que ambas clases presentan efectos cardioprotectores, y los resultados obtenidos en el estudio pueden contribuir a la práctica clínica basada en la evidencia.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares, Péptido similar al glucagón 2, Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem à principal causa de morbimortalidade no Brasil, contabilizando mais de 1100 mortes por dia, segundo o indicador de prevalência de morte por DCV no país. Os dados da Organização Mundial da Saúde apontam na mesma direção, sendo o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) a principal causa de óbito por DCV (CARDIÔMETRO, 2023; OPAS, 2024; ROHDE LEP, et al., 2018). Ademais, cerca de 95% da população brasileira com Diabetes Mellitus (DM) apresenta o DM2 e pode ter outros fatores de risco cardiovasculares de forma concomitante, como hipertensão e síndrome metabólica. Logo, o DM está associado a várias complicações cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca (IC), doença cardiovascular aterosclerótica e IAM (VIEIRA JT, et al., 2022; DOS REIS MAO de M, et al., 2021).

Em vista disso, sabe-se que a prevalência de IC em pacientes com DM2 é de até 22%, sendo quatro vezes a prevalência na população geral. Dessa forma, o uso do antidiabético inibidor de cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) vem sendo estudado por possuir diferentes mecanismos de ação além do controle glicêmico, como a redução de 30% de hospitalização por IC em pacientes diabéticos ou não diabéticos (BOCCHI EA, et al., 2021; BERG DD, et al., 2021). São exemplos notórios dessa classe farmacológica a dapaglifozina, a canaglifozina e a empaglifozina.

Ainda, cabe destacar que os SGLT2i atuam em diversas vias envolvidas na IC, como redução da pré-carga e pós-carga, melhora das funções sistólica e diastólica e atenuação do risco de hipertrofia ventricular esquerda (SOUZA LS, et al., 2021; VERMA S e MCMURRAYJJV, 2018). Além disso, considerando as diversas alterações metabólicas e de disfunção endotelial ocasionadas pela hiperglicemia nos diabéticos (LAZARINI G, et al., 2020), estudos com a empagliflozina apontam alguns efeitos positivos na modulação do metabolismo cardíaco, como redução da toxicidade relacionada à hiperglicemia, diminuindo a albuminúria e o ácido úrico (MILLER e SHUBROOK JH, 2015; ZOU CY, et al., 2019; SILVA GA, et al., 2020).

Outros estudos também evidenciam potenciais ações benéficas de outra classe farmacológica, os análogos de GLP-1 (arGLP1), representados por: liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutido e dulaglutide (GARBER AJ, 2011). Esses fármacos têm demonstrado a redução da mortalidade, tanto em pessoas com doença cardiovascular aterosclerótica quanto em indivíduos com alto risco cardiovascular (DUARTE R, et al., 2018). Os arGLP-1 parecem possuir mecanismos que reduzem a disfunção endotelial e, de certa forma, são considerados antiateroscleróticos (SRIDHAR VS, et al., 2020). Nesse contexto, os arGLP1 utilizados no tratamento de DM2 também estão relacionados à melhora dos parâmetros cardiovasculares.

Esses medicamentos possuem uma ação hipoglicemiante e atuam na sensibilidade à insulina e na diminuição de peso, além do mecanismo já comprovado na literatura, como a redução da motilidade gastrointestinal (PRASAD-REDDY L e ISAACS D, 2015). Além disso, os mesmos podem agir na redução da pressão arterial sistólica por meio dos efeitos desempenhados no endotélio vascular, como a modulação da rigidez arterial. Cabe também destacar que os arGLP1 e os SGLT2i também apresentam repercussões clínicas benéficas quando usados concomitantemente (SRIDHAR VS, et al., 2020).

Diante de todo o exposto, este trabalho mostra-se relevante pelo seu alto potencial frente às DCV, uma vez que, além do uso convencional como hipoglicemiantes, os SGLT2i e os arGLP1 possuem uma promissora ação cardioprotetora, tanto de forma isolada quanto com o uso concomitante (SRIDHAR VS, et al., 2020). O presente estudo tem como objetivo analisar o uso dos inibidores de cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i) e dos análogos de receptores de GLP-1 (arGLP1) nas Doenças Cardiovasculares, no contexto de Doença Arterial Coronariana (DAC) e da Insuficiência Cardíaca (IC).

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura realizada de fevereiro a maio de 2024. Esse tipo de estudo é um método secundário que seleciona estudos primários de maneira organizada, e o seu resultado final demonstra o que tem de mais atual acerca da questão estudada (LACERDA MCRGS, 2016). A presente revisão fundamentou-se em seis etapas, onde a primeira consistiu na elaboração da questão de pesquisa com base na estratégia PICo, onde P- representa a população, I - o fenômeno de interesse, C - a comparação e O - o desfecho (SANTOS CMDC; PIMENTA CADM e NOBRE MRC, 2007). Nesse estudo, o P representou pessoas com Doenças Cardiovasculares; I - inibidores de cotransportador de sódio-glicose-2 e agonistas dos receptores de GLP-1; C – nenhuma e O - evidências dos fármacos independentes se foi no curso da doença ou preventivo no contexto das Doenças Cardiovasculares.

Diante disso, a pergunta de pesquisa buscou responder quais as evidências científicas acerca do uso dos inibidores de cotransportador de sódio-glicose-2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas Doenças Cardiovasculares. A segunda etapa foi o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, na qual foram incluídos estudos que respondiam à questão de revisão, sendo estudos primários em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram estudos indisponíveis ou não gratuitos. Na terceira etapa ocorreu a extração de dados dos artigos: título, periódico, autores, ano de publicação, delineamento do estudo (GARCIA AKA, et al., 2016; HONNEF F, et al., 2019).

Na quarta etapa, realizou-se a avaliação crítica dos estudos primários incluídos de maneira independente por duas revisoras. Após isso, foi realizado o cruzamento das análises obtidas. A interpretação dos resultados obtidos pautados na resposta da questão de revisão foi realizada na quinta etapa, foi feita, e a sexta consistiu na apresentação desta revisão (GARCIA AKA, et al., 2016; HONNEF F, et al., 2019). Quanto aos descritores do estudo, foram utilizados conforme o Medical Subject Headings (MeSH).

A estratégia utilizada foi ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Failure" OR "Coronary Artery Disease") AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)), e a busca foi realizada nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Com o intuito de estreitar ainda mais os resultados, foram utilizados filtros das próprias bases de dados, logo, a estratégia de busca final será demonstrada no (**Quadro 1**).

**Quadro 1 –** Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados na revisão integrativa acerca uso dos inibidores de cotransportador de sódio-glicose-2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas Doenças Cardiovasculares.

| | |
|---|---|
| PubMed | ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Failure" OR "Coronary Artery Disease") AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)) Filters: Free full text, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial, Phasel, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Dataset, Historical Article, Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review |
| BVS | ("Cardiovascular Diseases "OR" Heart Failure" OR "Coronary Artery Disease") AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)) Filtros: Texto completo, MEDLINE, LILACS, Fatores de risco, Estudo de etiologia, Ensaio clínico controlado, Estudo prognóstico, Estudo observacional, Estudodiagnóstico,Estudo de incidência, Estudo de prevalência, Pesquisa qualitativa, Inglês, Português, Espanhol |
| SciELO | ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Failure" OR" Coronary Artery Disease") AND ((Glucagon-Like Peptide 2) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)) |

**Fonte:** Baratieri JL, et al., 2025.

Salienta-se que foi utilizado o Software Intelligent Systematic Review (Rayyan) em todas as etapas da revisão, com a finalidade de corroborar com o duplo cego e o cruzamento dos dados posteriormente, bem como para diminuir possíveis vieses, como o de seleção dos estudos.

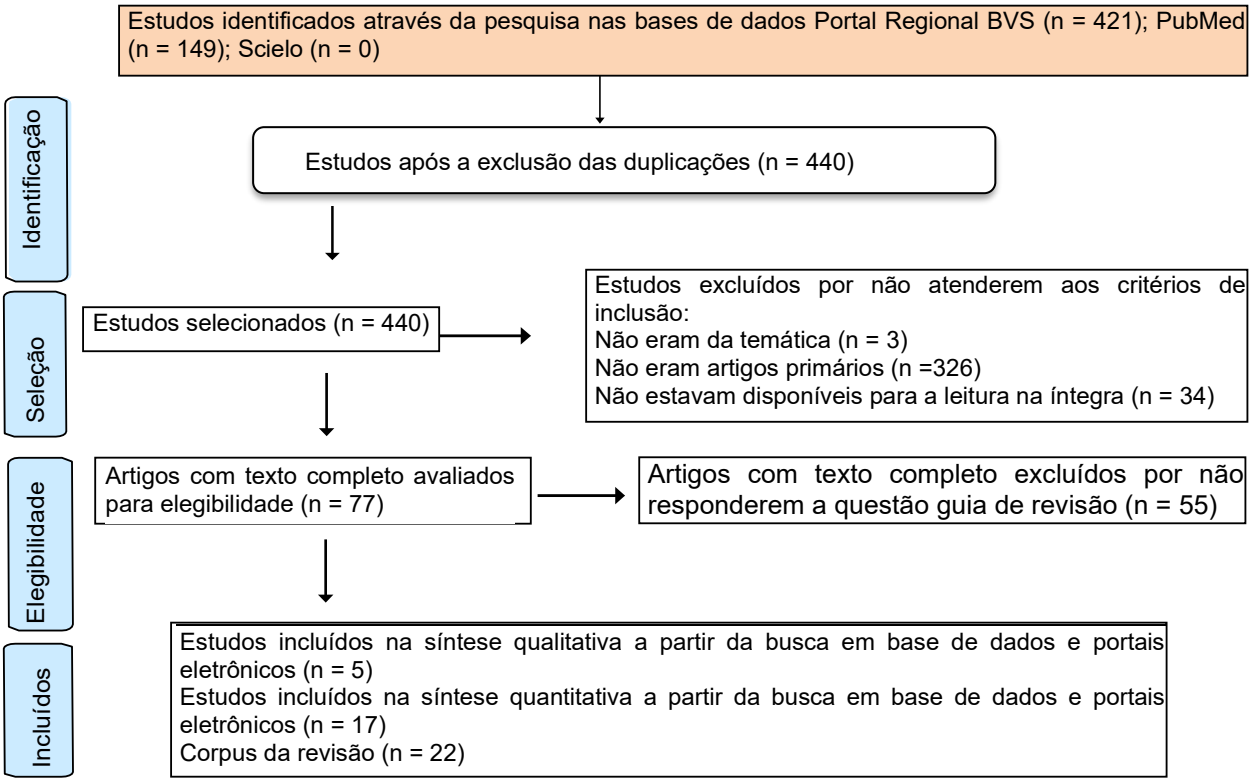
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou 22 artigos em um período de quatro anos que analisavam o uso de SGLT2i e arGLP1 em doenças cardiovasculares. Com isso, a fim de organizar os resultados, ocorreu a categorização em quatro vertentes: trajetória da seleção dos estudos; caracterização dos estudos selecionados; evidências do SGLT2i e arGLP1 em doenças cardiovasculares e mecanismo de ação do SGLT2i e arGLP1 com efeito cardioprotetor.

### Trajetória da seleção dos estudos

Inicialmente foram encontrados, por meio da estratégia de busca nas bases de dados, 570 estudos. Os estudos duplicados foram considerados apenas uma vez. Após a exclusão das duplicatas, o corpus contou com 440 estudos. Na primeira análise, após a leitura do título e resumo, foram excluídos 329 que não eram pesquisas originais ou da temática. Na segunda análise, ocorreu a leitura na íntegra dos artigos, sendo excluídos 89 artigos que não respondiam à questão pesquisa, ou que estavam indisponíveis. Assim, o corpus final foi composto por 22 produções. O fluxograma (**Figura 1**), baseado no método PRISMA, descreve o trajeto para a seleção dos artigos (MOHER D, et al., 2009).

**Figura 1** – Fluxograma das etapas de seleção dos artigos para a RIL acerca uso dos inibidores de cotransportador de sódio-glicose-2 e dos agonistas dos receptores de GLP-1 nas DCV.




**Fonte:** Baratieri JL, et al., 2025. Fundamentado em Moher D, et al., 2009.

### Caracterização dos estudos selecionados

Em relação à caracterização dos artigos analisados, de acordo com o ano de publicação, 22 estudos foram publicados no período de 2020 a 2024. Quanto ao periódico de publicação, os estudos incluídos foram publicados no Permanent journal, Cardiovascular Diabetology, Diabetes Care, The Lancet, Diabetes, Obesity

and metabolism: A journal of pharmacology and therapeutics, Journal of the American Heart Association, Annals of internal medicine, Diabetologia, Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy, The american journal of cardiology, BMJ open diabetes research e care, Europen heart journal cardiovascular pharmacotherapy, Pharmacological research, European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy.

No que tange à procedência dos artigos, todos são internacionais. Entre eles, nove estudos são dos Estados Unidos da América, quatro da Itália, três são da Suécia, dois da Dinamarca, um da Austrália, um da China, um da Europa Ocidental, um estudo escandinavo (que compreende a Dinamarca, Suécia e Noruega), além de um estudo multinacional que compreende treze países e cinco continentes. Por fim, quanto à abordagem metodológica, a maioria dos estudos são de caráter quantitativo. No que se refere à área de conhecimento dos artigos selecionados, compreende-se de ciências farmacológicas a ciências da saúde.

**Evidências do sglt2i e do arglp1 nas doenças cardiovasculares**

Os estudos A1, A3, A4, A6, A7, A8, A9, A10, A13, A15, A16, A18, A19, A21 e A22 evidenciaram uma redução da hospitalização por IC, menor risco de Efeitos Cardiovasculares Adversos Maiores (ECAM) e redução da mortalidade por todas as causas diante do uso do SGLT2i. Esta classe destaca-se também na proteção renal, ao garantir melhores resultados da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Todavia, apenas o A8 e o A16 apresentaram efeitos adversos desta classe, sendo eles: Cetoacidose Diabética (CAD), Infecções do Trato Urinário (ITU) e Amputação de Membros Inferiores (LLA). O arGLP1 demonstrou menor risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), angina instável e doenças cerebrovasculares, bem como a redução de ECAM e mortalidade por todas as causas nos estudos A1, A5, A7, A9, A10, A13, A15, A16, A17, A18 e A22.

Os artigos A2, A11 e A12 analisaram os efeitos do uso concomitante do SGLT2i e do arGLP1, demonstrando maior efetividade da terapia combinada em comparação ao uso isolado dessas classes. Os resultados positivos foram associados à melhora dos perfis metabólico e lipídico, redução da pressão arterial, da hemoglobina glicada (HbA1c) e da consequente redução ECAM.O estudo A12, ainda, especificou o sucesso da terapia combinada no resgate do miocárdio peri-infartado. Ademais, os estudos A4, A7, A14 e A20 apontaram para um menor risco de hospitalização por todas as causas e por Doença Cardiovascular (DCV), além de um menor risco de ECAM. O **Quadro 2** apresenta os principais resultados.

**Quadro 2** - Caracterização dos artigos analisados.

| ID | Autor/ano | Principais resultados | Método | Nível de evidência |
|---|---|---|---|---|
| A1 | Blanco CA, et al., (2023). | A terapia com SGLT2i reduziu a incidência de IC e a taxa de hospitalização. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A2 | Riley DR, et al., (2023). | A terapia com o SGLT2i, ou com oarGLP1de forma isolada, reduziu o risco de mortalidade por todas as causas, hospitalização, IAM, anginainstável, DIC, IC, FA, AVC e DVP. Enquanto o uso combinado de ambas as drogas reduziu o risco de ECAM, sendo apontada como terapia mais efetiva. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A3 | Lugner M, et al., (2020). | O tratamento com arGLP1 e SGLT2i resultou em efeitos cardiorrenais muito semelhantes. No curto prazo, o tratamento com arGLP-1 parece estar associado a menores riscos de AVC e DAP enquanto o SGLT2i parece estar associado a menor risco de IC e mortalidade total. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A4 | Lyu B, et al., (2022). | O uso de SGLT2i e arGLP1 foram associados à um menor risco de hospitalização por todas as causas e por DCV, em comparação com o DPP4i. | Estudo observacional de coorte retrospectiva. | N3 |
| A5 | Baviera M, et al., (2022). | O uso de arGLP1 demostrou-se com igual segurança e superior eficácia que o SGLT2i ao reduzir o risco de ECAM e IAM. | Estudo observacional de coorte retrospectiva. | N3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| A6 | Longato E, et al., (2020). | O estudo sugere maior eficácia do SGLT2i em relação ao arGLP1, conferindo um menor risco de ECAM. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A7 | Kutz A, et al., (2023). | SGLT2i e arGLP1 melhoram com segurança os resultados cardiovasculares e a mortalidade, independente da causa, gerando maiores benefícios em idosos. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A8 | Anson M, et al., (2023). | O uso de SGLT2i e de arGLP1 apresentam benefícios adjuvantes no DM1. O SGLT2i proporciona benefícios cardiovasculares e renais, apesar do maior risco de CAD e ITU, quando comparados à terapia com arGLP1. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A9 | Sharma A, et al., (2023). | O uso de SGLT2i, quando comparado ao uso de arGLP1, demonstra mais eficácia na redução de ECAM em pacientes em idosos com DM2. Benefícios semelhantes observaram-se em homem com IC e mulher com DCVA. | Estudode coorte retrospectiva. | N3 |
| A10 | Htoo PT, et al., (2022). | A terapia com SGLT2i quando comparada ao ar GLP-1 demostrou reduzir a prevalênciade IC e risco de hospitalização por IC. Já a terapia com arGLP1 foi superior na redução da mortalidade e do risco de IAM e AVC. | Estudo observ acional de coorte retrospectiva. | N3 |
| A11 | Lunati ME, et al., (2024). | O estudo evidenciou que a terapia combinada com arGLP1 e SGLT2i em pacientes com DM2 apresentou melhora no perfil metabólico, lipídico, na PA e na redução da HbA1c. | Estudo observ acional. | N3 |
| A12 | Marfella R,et al., (2024). | O uso combinado de SGLT2i e arGLP1, quando comparado à monoterapia, reduziu a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 e IAM. | Estudo observa cional. | N3 |
| A13 | Fu EL, et al., (2024). | Eficácia comparativado SGLT2i. O estudo apontou que o uso deforma isolada de SGLT2i foi superior na redução de ECA Menor risco de hospitalização por IC, quando comparado ao uso de arGLP1. Mas este, demonstrou maior redução no risco de AVC. | Estudo observa cional de coorte retrospectiva. | N3 |
| A14 | Richardson TL, et al., (2023). | O uso de arGLP1 impactou na redução de ECAM, diferentemente dos SGLT2i. Entretanto, este reduziu hospitalização por IC quando analisado de forma isolada. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A15 | Trombaraf, et al., (2023). | A terapia crônica com arGLP1 e/ou SGLT2i mostrou impacto favorável na evolução clínica de pacientes com DM hospitalizados por IAM. | Estudo observa cional retrospect tivo de coorte. | N3 |
| A16 | Patorno E, et al., (2021). | O estudo demonstrou que a terapia com SGLT2i quando comparada ao arGLP1 reduziu o risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Todavia, apresentou mais efeitos adversos como CAD, LLA e infecções genitais. | Estudo observa cional retrospect tivo de coorte. | N3 |
| A17 | Lindsh, et al., (2021). | A terapia com arGLP1 reduziu o risco de MALE e taxa de mortalidade quando comparada com o SGLT2i em pessoas com DM. Já a incidência de ECAM foi semelhante em ambos os grupos. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A18 | Nørgaard CH, et al., (2022). | A respectiva coorte não apresentou diferenças relevantes entre os grupos em uso de SGLT2i e arGLP1 para o desfecho de ECAM, mortalidade cardiovascular, IAM, AVC e IC. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |
| A19 | Ueda P, et al., (2022). | O uso de arGLP1, quando comparado ao SGLT2i, evidenciou menor risco de ECAM, entretanto, ambas apresentaram risco semelhante de IC. | Estudo de coorte retrospectiva. | N3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| A20 | Raparelli V, et al., (2022). | O estudo demonstrou menor risco de ECAM nos grupos em uso de arGLP1, SGLT2i e DPP4i. Além disso, comparou-se o risco de desfechos cardiovasculares entre os sexos, apresentando uma redução superior nas mulheres em uso de arGLP1. | Estudo de coorte retrospectiva obs ervacional. | N3 |
| A21 | Mosenzon O, et al., (2021). | A análise evidenciou que o SGLT2i foi mais utilizado nos grupos com e sem DCV, em relação ao arGLP1. O tratamento preconizado pelas diretrizes de cardiologia para os pacientes com DCV deve ser com fármacos cardioprotetores, como as classes supracitadas. Todavia, o estudo aponta que essa recomendação não é seguida na prática clínica. | Estudo observa cional transversal multicêntrico. | N4 |
| A22 | Pineda ED, et al., (2020). | Ambas as terapias com SGLT2i ou arGLP1 apresentarem um menor risco de desfecho composto de IAM, AVC e angina instável. Porém, apenas o SGLT2i reduziu a hospitalização por IC. | Estudo de coorte retrospectivo. | N3 |

NE= Nível de evidência. **Fonte:** Baratieri JL, et al., 2025.

**Mecanismo de ação do sglt2i e do arglp1 com efeito cardioprotetor**

A análise das classes medicamentosas SGLT2i e arGLP1 revela mecanismos de ações distintos, porém com o objetivo comum: garantir o eficaz controle glicêmico de pacientes diabéticos. Ao evidenciar seus efeitos cardioprotetores, inclusive em pacientes que não possuem DM2, estudos vêm sendo realizados a fim de elucidar os benefícios cardiovasculares destas relevantes classes (FERRO EG, et al., 2021). Embora os SGLT2i e os arGLP1 se destaquem pela ação glicosúrica, seus mecanismos de ação diferem entre si.

Nesse sentido, os SGLT2i inibem o SLGT2 e, por consequência, ocorre o bloqueio de reabsorção de glicose renal, aumentando a excreção renal e os efeitos natriurético e diurético (BHATT DL, et al., 2021). Enquanto isso, os arGLP1 agem de forma agonista aos receptores de GLP-1 endógenos, o que promove a fabricação de glucagon e propagação das células beta-pancreáticas, resultando na regulação do metabolismo pancreático e de captura de glicose (MORALES J e HANDELSMAN Y, 2023).

Ao detalhar a forma como ocorre o benefício cardíaco diante do uso dos SGLT2i, foi constatado redução do risco cardiorrenal por meio da redução do estresse oxidativo, da inflamação e da demanda metabólica, além de alterar a diurese (MORALES J e HANDELSMAN Y, 2023). Dessa forma, observa-se redução na pré-carga e na pós-carga, aumento da eficiência cardiometabólica, diminuição da massa ventricular esquerda, perda ponderal e redução pressórica, já que reduz o esforço do miocárdio nas contrações (PACKER M, et al., 2020). Nesse âmbito, evidencia-se que pacientes em tratamento de DM2 em uso de canaglifozina que acompanham há mais de dois anos possuem reduzido risco de IC e de eventos cardiovasculares quando comparados aos em uso do placebo (PERKOVIC V, et al., 2019).

Ademais, a dapaglifozina também se mostrou efetiva na redução do risco cardiovascular, tanto de IC quanto de morte cardiovascular quando comparada ao placebo (VADUGANATHAN M, et al., 2022). Ainda, para findar as comprovações, a empaglifozina demonstrou-se eficiente pela sua ação no remodelamento cardíaco ao promover a redução do volume do átrio esquerdo em pacientes com IC e DM2 ou pré-DM, mecanismo pelo qual os SGLT2i reduzem os níveis de hospitalização por IC e sua mortalidade (LEE MMY, et al., 2021).

Em um estudo clínico pioneiro utilizando cardiomiócitos de camundongos foi demonstrado que a empaglifozina, a dapaglifozina e a canaglifozina inibem o trocador de íon sódio (Na+) por íon hidrogênio (H+) (trocador Na +/H+) cardíaco e reduzem o sódio citosólico nos cardiomiócitos, resultando em vasodilatação. Além disso, a classe dos SGLT2i atuou na diminuição do cálcio (Ca2+) citosólico e no aumento do cálcio mitocondrial, garantindo uma melhor função energética do coração (UTHMAN L, et al., 2017). Como efeitos adversos evidenciados no uso desta classe encontram-se as infecções fúngicas, principalmente no sexo

feminino e por espécies Candida, além da CAD, que cursa com o aumento de cetonas decorrente de mudança metabólica de carboidrato para lipídios, promove lipolise e cetogênese e hipersecreção de glucagon (HEERSPINK HJL, et al., 2016).

Ainda, cabe destacar acerca dos estudos pivotais, como o estudo Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF), que o desfecho primário analisado foi o agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares. Assim, os pacientes com ICFEr que receberam a dapaglifozina apresentaram um menor risco destes desfechos (MCMURRAY JJV, et al., 2019). Paralelo a isso, no estudo Preserved Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF), a dapaglifozina foi associada a uma melhora dos sintomas de IC após 12 semanas de tratamento. Logo, foi observado no estudo que o SGLT2i pode reduzir de forma notável a pressão da artéria pulmonar, ocasionando o benefício clínico anteriormente mencionado, devido a descongestão (NASSIF ME, et al., 2021).

O estudo Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved) evidenciou uma redução da hospitalização por IC e fração de ejeção preservada (ICFEp), bem como o risco de morte cardiovascular com o uso da empaglifozina (ANKER SD, et al., 2021).Simultâneo a isso, o estudo Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced Trial), a empaglifozina estabeleceu um risco significativamente menor de hospitalização por IC, morte cardiovascular e um declínio mais lento da função renal em ICFER (PACKER M, et al., 2020). Cabe destacar que os resultados vistos em ambos os estudos ocorreram independentemente da presença ou ausência de DM (LAZARINI G, et al., 2020; PACKER M, et al., 2020; NASSIF ME, et al., 2021; ANKER SD, et al., 2021).

Ao se avaliar as qualidades do arGLP1, sabe-se que estes estimulam o receptor de GLP-1 e replicam seus efeitos benéficos, como a regulação da glicose no sangue (pelo aumento da secreção insulínica e supressão do glucagon), a redução de peso (pela diminuição do apetite e da motilidade gástrica) e a redução da inflamação. Além disso, comprova-se a melhora da função cardíaca logo no início do tratamento com a classe, mas também efeitos de cardioproteção, neuroproteção e renoproteção conforme o seu correto uso a longo prazo (MORALES J e HANDELSMAN Y, 2023).

Em consonância a isso, o estudo REWIND apontou como benéfica a adição de dulaglutida na conduta terapêutica de pacientes diabéticos com fatores de risco cardiovascular, isso a fim de reduzir os níveis glicêmicos, o peso corporal, a pressão arterial e minimizar a hipoglicemia e os eventos cardiovasculares. Dentre os mecanismos responsáveis por tais efeitos, encontram-se a diminuição da hemoglobina glicada, do colesterol LDL e da pressão arterial, além do potencial da melhora da função endotelial, da vasoconstrição e da inflamação vascular. Assim, o fármaco em estudo demonstra a capacidade dos arGLP1 na cardioproteção, com destaque quando relacionada à DAC e à doença cardiovascular aterosclerótica (GERSTEIN HC, et al., 2019).

Quanto aos estudos pivotais acerca dos arGLP1, o estudo Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) verificou o desfecho primário composto de morte por causas cardiovasculares, IAM não fatal e Acidente Vascular Cerebral (AVC) não fatal. Nesse sentido, o presente ensaio clínico demonstrou que estes desfechos foram menores no uso de liraglutida do que com placebo em pacientes com DM2 (MARSO SP, et al., 2016a). Já o estudo Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) analisou o mesmo desfecho primário do LEADER, mas em uso da semaglutida. Assim, verificou-se que a semaglutida reduziu significativamente a taxa de morte cardiovascular, IAM não fatal ou AVC em pacientes com DM2, quando comparado ao placebo (MARSO SP, et al., 2016b).

A comparação de ambas as classes evidenciou uma redução no risco de hospitalização por IC e de mortalidade em desfechos cardiovasculares em pacientes em uso de SGLT2i quando comparados ao arGLP1. Em contraponto, demonstrou-se um menor risco de AVC isquêmico, IAM e angina instável em uso de arGLP1 em relação às glifozinas. Evidenciou-se, também, que os SGLT2i foram mais utilizados que os arGLP1 em grupos com ou sem DCV (LUDVIK B, et al., 2018).

Ademais, evidencia-se que esse efeito cardioprotetor é mais efetivo em indivíduos diabéticos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida quando comparados a pacientes hígidos. Portanto, a literatura mostra também que a associação terapêutica entre iSGLT2 e arGLP1 está relacionada à redução da incidência de eventos cardiovasculares em pacientes com DM2 em comparação com o uso isolado de cada uma das classes (DUNGAN KM, et al., 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das diversas evidências coletadas nesta revisão, é inegável a eficácia da ação dos inibidores de SGLT2 e dos análogos de GLP-1 na redução de eventos cardiovasculares. O presente estudo aponta para uma significativa redução da hospitalização por IC decorrente da ação benéfica do SGLT2i. Além disso, foi destacada a redução da mortalidade por todas as causas e do risco de ECAM, bem como de desfechos renais. Embora fiquem evidentes os efeitos positivos, o SGLT2i aparece relacionado com maior ocorrência de CAD e ITU, quando comparada ao arGLP1. Ao se avaliar o arGLP1, comparativamente ao SGLT2i, este também demonstrou resultados benéficos, como redução na mortalidade por todas as causas, menor risco de IAM e angina instável, entre outros eventos cerebrovasculares ou ECAM. Quando as duas classes foram combinadas, em comparação ao uso isolado das mesmas ou de outras classes, foram encontrados benefícios cardiometabólicos superiores, como a redução de ECAM e a recuperação do miocárdio peri-infartado. Constatado todos esses resultados, torna-se evidente que ambas as classes possuem efeitos cardioprotetores irrefutáveis no contexto das DCV.

## REFERÊNCIAS


1. ANKER SD, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, 2021; 385(16): 1451–61.
2. BERG DD, et al. Time to Clinical Benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. JAMA Cardiol, 2021; 6(5): 499–507.
3. BHATT DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. New England Journal of Medicine, 2021; 384(2): 117–28.
4. BOCCHI EA, et al. Tópicos emergentes em insuficiência cardíaca: inibidores do cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2021; 116(2): 355-8.
5. CARDIÔMETRO. 2023. Indicadores atualizados de doenças cardiovasculares no Brasil. Disponível em: [http://www.cardiometro.com.br/]. Acessado em: 21 de março de 2023.
6. DOS REIS MAO de M, et al. Complicações cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2021; 13(3): 6426.
7. DUARTE R, et al. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 -atualização 2018/19 com base na posição conjunta ADA/EASD. Revista Portuguesa de Diabetes, 2018; 13(4): 154–80.
8. DUNGAN KM, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet, 2014; 384(9951): 1349–57.
9. FERRO EG, et al. New antidiabetes medications and their cardiovascular and renal benefits. Cardiol Clin, 2021; 39(3): 335–51.
10. GARBER AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of theirefficacy and tolerability. Diabetes Care, 2011; 34(2): 279.
11. GARCIA AKA, et al. Estratégias para o alívio da sede: revisão integrativa da literatura.Revista Brasileira de Enfermagem, 2016; 69(6): 1215–22.
12. GERSTEIN HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, 2019; 394(10193): 121–30.

13. HEERSPINK HJL, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment ofdiabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinicalapplications. Circulation, 2016; 134(10): 752–72.
14. HONNEF F, et al. Escolhas das mulheres no processo de parto: revisão integrativa. Ciência, Cuidado e Saúde, 2019; 18(4).
15. LACERDA MCRGS. Metodologias da pesquisa para enfermagem e saúde da teoria àprática. Porto Alegre: MoriáEditora LTDA, 2016; 1: 345.
16. LAZARINI G, et al. Isquemia miocárdica na cintilografia. Impacto da presença de diabetes em população com elevado risco cardiovascular. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo, 2020; 167: 167.
17. LEE MMY, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). Circulation, 2021; 143(6): 516–25.
18. LUDVIK B, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018; 6(5): 370–81.
19. MARSO SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Drug Ther Bull, 2016; 54(9): 101.
20. MARSO SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 2016; 375(19): 1834–44.
21. MCMURRAY JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine, 2019; 381(21): 1995–2008.
22. MILLER E e SHUBROOK JH. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the treatmentof type 2 diabetes mellitus. Osteopathic Family Physician, 2015; 7(5): 10–30.
23. MOHER D, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. PLoS Med, 2009; 6(7): 1000097.
24. MORALES J e HANDELSMAN Y. Cardiovascular outcomes in patients with diabetes andkidney disease: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol, 2023; 82(2): 161–70.
25. NASSIF ME, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. Nat Med, 2021; 27(11): 1954–60.
26. OPAS/OMS. 2024. Doenças cardiovasculares - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: [https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares]. Acessado em: 25 de abril de 2024.
27. PACKER M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine, 2020; 383(15): 1413–24.
28. PERKOVIC V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. New England Journal of Medicine, 2019; 380(24): 2295–306.
29. PRASAD-REDDY L e ISAACS D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacyand safety in diabetes and beyond. Drugs Context, 2015; 4: 212283.
30. ROHDE LEP, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018; 111(3): 436–539.
31. SANTOS CMDC, PIMENTA CADM e NOBRE MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2007; 15(3): 508–11.
32. SILVA GA, et al. Inibidores da SGLT2 e suas influências no sistema cardiovascular: uma revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020; (44): 3325.
33. SOUSA LS, et al. Cardioprotective Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors Regardless of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis. International Journal of Cardiovascular Sciences, 2021; 35(1): 95–106.
34. SRIDHAR VS, et al. Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP1receptor agonists for cardiorenal protection. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2020; 42(4): 467.
35. UTHMAN L, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na+/H+ exchanger, lowering of cytosolic Na+ and vasodilation. Diabetologia, 2017; 61(3): 722.

36. VADUGANATHAN M, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. The Lancet, 2022; 400(10354): 757–67.
37. VERMA S e MCMURRAY JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia, 2018; 61(10): 2108–17.
38. VIEIRA JT, et al. Caracterização clínica e epidemiológica dos usuários com diabetes mellitus: revisão integrativa. Conjecturas, 2022; 18: 1025–45.
39. ZOU CY, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality intype 2 diabetes: A meta-analysis. Medicine, 2019; 98(49): 18245.