

IMPACTO DOS INIBIDORES DE SGLT₂ NA MORTALIDADE E DESFECHOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

IMPACT OF SGLT₂ INHIBITORS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN TYPE 2
DIABETES: A SYSTEMATIC REVIEW

IMPACTO DE LOS INHIBIDORES DE SGLT₂ EN LOS RESULTADOS
CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISIÓN
SISTEMÁTICA

Isabelle Martins e Silva¹
Eduardo Andraus Barbosa²

RESUMO: O Diabetes Mellitus tipo 2 está associado a elevado risco de eventos cardiovasculares, sendo uma das principais causas de morbimortalidade global. Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 emergiram como uma classe terapêutica com benefícios que vão além do controle glicêmico. O presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto dos inibidores de SGLT₂ sobre desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 por meio de uma revisão sistemática. A metodologia seguiu as recomendações do PRISMA, com busca nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Cochrane Library, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais envolvendo adultos com diabetes tipo 2 em uso de inibidores de SGLT₂. Ao final do processo, 22 estudos foram incluídos, totalizando mais de 150.000 participantes. Os resultados demonstraram redução significativa da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações por insuficiência cardíaca, além de benefícios adicionais em desfechos renais. Os efeitos sobre eventos cardiovasculares maiores apresentaram maior heterogeneidade entre os estudos. Conclui-se que os inibidores de SGLT₂ estão associados à redução de desfechos cardiovasculares relevantes, consolidando-se como uma estratégia terapêutica essencial no manejo do diabetes mellitus tipo 2, especialmente em pacientes com alto risco cardiovascular.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2. Inibidores de SGLT₂. Doenças cardiovasculares. Insuficiência cardíaca; Mortalidade. Revisão sistemática.

¹ Graduanda de Medicina. Universidade Tiradentes (UNIT-SE).

² Graduando de Medicina. Universidade Tiradentes (UNIT-SE).

ABSTRACT: Type 2 Diabetes Mellitus is associated with a high risk of cardiovascular events and remains one of the leading causes of global morbidity and mortality. In this context, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have emerged as a therapeutic class with benefits extending beyond glycemic control. The present study aimed to evaluate the impact of SGLT₂ inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes through a systematic review. The methodology followed PRISMA recommendations, with searches conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and the Cochrane Library, including studies published between 2015 and 2025. Randomized controlled trials and observational studies involving adults with type 2 diabetes treated with SGLT₂ inhibitors were included. A total of 22 studies were selected, comprising more than 150,000 participants. The results demonstrated a significant reduction in cardiovascular mortality and hospitalizations for heart failure, as well as additional benefits in renal outcomes. The effects on major adverse cardiovascular events showed greater heterogeneity among studies. It is concluded that SGLT₂ inhibitors are associated with a reduction in relevant cardiovascular outcomes, establishing themselves as an essential therapeutic strategy in the management of type 2 diabetes, particularly in patients at high cardiovascular risk.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus. SGLT₂ inhibitors. Cardiovascular diseases. Heart failure; Mortality. Systematic review.

RESUMEN: La Diabetes Mellitus tipo 2 está asociada con un alto riesgo de eventos cardiovasculares y constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. En este contexto, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han emergido como una clase terapéutica con beneficios que van más allá del control glucémico. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de los inhibidores de SGLT₂ sobre los desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 mediante una revisión sistemática. La metodología siguió las recomendaciones PRISMA, con búsquedas realizadas en PubMed/MEDLINE, Scopus y la Cochrane Library, incluyendo estudios publicados entre 2015 y 2025. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales en adultos con diabetes tipo 2 tratados con inhibidores de SGLT₂. Se seleccionaron un total de 22 estudios, que incluyeron más de 150.000 participantes. Los resultados demostraron una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, además de beneficios adicionales en desenlaces renales. Los efectos sobre los eventos cardiovasculares mayores mostraron mayor heterogeneidad entre los estudios. Se concluye que los inhibidores de SGLT₂ se asocian con una reducción de desenlaces cardiovasculares relevantes, consolidándose como una estrategia terapéutica esencial en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, especialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2. Inhibidores de SGLT₂. Enfermedades cardiovasculares. Insuficiencia cardíaca. Mortalidad. Revisión sistemática.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM₂) constitui uma das principais doenças crônicas não transmissíveis da atualidade, representando um importante problema de saúde pública global em virtude de sua elevada prevalência, progressão silenciosa e associação com desfechos

adversos significativos (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Sua fisiopatologia é caracterizada por resistência periférica à insulina associada à disfunção progressiva das células beta pancreáticas, resultando em hiperglicemia crônica e comprometimento multissistêmico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024). Nesse contexto, as doenças cardiovasculares configuram-se como a principal causa de mortalidade entre indivíduos com DM₂, sendo responsáveis por grande parte dos óbitos e pela redução da expectativa de vida nessa população (EINARSON *et al.*, 2018).

Tradicionalmente, o manejo do DM₂ esteve centrado no controle glicêmico com o objetivo de prevenir complicações microvasculares. Entretanto, evidências acumuladas demonstraram que a redução isolada da glicemia não é suficiente para mitigar o risco cardiovascular residual, impulsionando a necessidade de abordagens terapêuticas capazes de impactar desfechos clínicos mais amplos (ZELNIKER; BRAUNWALD, 2018). Nesse cenário, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT₂) emergiram como uma classe farmacológica inovadora, promovendo a excreção urinária de glicose por meio da inibição da reabsorção tubular renal (HEERSPINK *et al.*, 2020). Entre os principais representantes destacam-se a Empagliflozina, a Dapagliflozina e a Canagliflozina.

Ensaio clínico randomizado de grande porte, como o EMPA-REG OUTCOME trial (ZINMAN *et al.*, 2015), o CANVAS Program (NEAL *et al.*, 2017) e o DECLARE-TIMI 58 trial (WIVIOTT *et al.*, 2019), demonstraram redução significativa de desfechos cardiovasculares, incluindo mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Adicionalmente, estudos posteriores e análises integradas reforçaram benefícios consistentes também em desfechos renais e cardiorrenais, ampliando o espectro de atuação dessa classe terapêutica (HEERSPINK *et al.*, 2020; MCGUIRE *et al.*, 2021; PALMER *et al.*, 2021).

Essas evidências motivaram uma mudança substancial nas recomendações clínicas internacionais. Diretrizes como as da European Society of Cardiology passaram a recomendar o uso de inibidores de SGLT₂ não apenas para controle glicêmico, mas também como estratégia de redução de risco cardiovascular em pacientes com DM₂, especialmente naqueles com doença cardiovascular estabelecida ou alto risco (COSENTINO *et al.*, 2020).

Apesar desses avanços, a literatura ainda apresenta importantes limitações que dificultam a consolidação de conclusões definitivas. Observa-se heterogeneidade significativa entre os ensaios clínicos no que diz respeito às características das populações incluídas, particularmente quanto à presença de doença cardiovascular prévia, fator que pode influenciar diretamente a

magnitude dos benefícios observados (MCGUIRE *et al.*, 2021; PALMER *et al.*, 2021). Além disso, há variabilidade relevante nos desfechos primários adotados, como eventos cardiovasculares maiores, hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, o que limita a comparabilidade entre os estudos.

Outro aspecto crítico refere-se às possíveis diferenças entre os próprios fármacos da classe, uma vez que evidências sugerem que os efeitos cardiovasculares podem não ser completamente homogêneos entre moléculas distintas, como Empagliflozina e Dapagliflozina, especialmente quando considerados diferentes perfis de risco clínico (MCGUIRE *et al.*, 2021; ARNOTT *et al.*, 2020). Ademais, limitações inerentes aos ensaios clínicos randomizados, como critérios de inclusão restritivos e populações altamente selecionadas, podem comprometer a validade externa e a aplicabilidade dos achados na prática clínica cotidiana.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de uma síntese sistemática e crítica das evidências disponíveis, capaz de integrar os resultados dos principais estudos, avaliar a consistência dos achados e explorar potenciais fontes de heterogeneidade. Nesse contexto, revisões sistemáticas assumem papel central ao fornecer uma análise metodologicamente rigorosa da literatura, contribuindo para a tomada de decisão clínica baseada em evidências.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática, o impacto dos inibidores de SGLT₂ sobre a mortalidade e os desfechos cardiovasculares em pacientes com DM₂, buscando esclarecer a magnitude dos benefícios associados a essa classe terapêutica e suas implicações na prática clínica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura conduzida de acordo com as recomendações do guideline PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), visando garantir rigor metodológico, transparência e reprodutibilidade em todas as etapas do estudo. O protocolo desta revisão foi previamente elaborado e registrado na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), assegurando a padronização dos métodos antes do início da coleta de dados.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Cochrane Library, abrangendo o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2025. A última atualização da busca ocorreu em dezembro de 2025. Foram incluídos estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, sem restrição quanto ao país de origem. A estratégia de

busca foi desenvolvida com base em descritores controlados (MeSH) e termos livres, combinados por operadores booleanos. A seguinte estratégia foi aplicada na base PubMed: ("Type 2 Diabetes Mellitus" OR "T2DM") AND ("SGLT₂ inhibitors" OR "Empagliflozin" OR "Dapagliflozin" OR "Canagliflozin") AND ("Cardiovascular Outcomes" OR "Cardiovascular Mortality" OR "Heart Failure" OR "MACE"). Estratégias equivalentes foram adaptadas para as demais bases. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos selecionados, com o objetivo de identificar publicações potencialmente relevantes não capturadas na busca inicial.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais de coorte que avaliaram adultos com Diabetes Mellitus tipo 2 em uso de inibidores de SGLT₂, incluindo Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina. Os estudos deveriam apresentar pelo menos um dos seguintes desfechos primários: mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou eventos cardiovasculares maiores (MACE). Como desfechos secundários, foram considerados mortalidade por todas as causas e desfechos renais. Foram excluídos estudos com população pediátrica, revisões narrativas, revisões sistemáticas, meta-análises, editoriais, cartas ao editor, estudos duplicados, artigos sem acesso ao texto completo e aqueles que não apresentavam desfechos relevantes para os objetivos desta revisão.

5

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas independentes por dois revisores. Inicialmente, procedeu-se à triagem dos títulos e resumos para identificação de estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, os artigos selecionados foram avaliados na íntegra, conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso, com a participação de um terceiro revisor quando necessário. O processo de seleção foi documentado por meio de fluxograma conforme recomendado pelo PRISMA, incluindo as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada por meio de formulário previamente elaborado. Foram coletadas informações referentes ao autor, ano de publicação, país de realização, delineamento do estudo, tamanho da amostra, características da população, tipo de intervenção, comparador, tempo de seguimento, desfechos avaliados e principais resultados.

A avaliação do risco de viés foi conduzida de forma independente por dois revisores. Para os ensaios clínicos randomizados, foi utilizada a ferramenta da Cochrane Collaboration (Risk

of Bias Tool), considerando domínios como geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento, dados incompletos e relato seletivo. Para os estudos observacionais, foi aplicada a escala Newcastle-Ottawa, avaliando seleção, comparabilidade e desfecho. Os estudos foram classificados quanto ao risco de viés em baixo, moderado ou alto.

A síntese dos dados foi realizada de forma qualitativa, considerando a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos. Os resultados foram organizados de acordo com os principais desfechos analisados, incluindo mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares maiores. Devido à variabilidade entre os delineamentos dos estudos, populações e desfechos avaliados, optou-se por não realizar meta-análise, priorizando uma análise descritiva crítica das evidências disponíveis.

Por se tratar de uma revisão sistemática baseada exclusivamente em dados previamente publicados, não foi necessária a submissão a comitê de ética em pesquisa, conforme as normas vigentes.

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A busca inicial nas bases de dados resultou em um total de 1.248 estudos identificados, sendo 512 na PubMed/MEDLINE, 436 na Scopus e 300 na Cochrane Library. Após a remoção de 312 duplicatas, permaneceram 936 estudos para triagem.

Na etapa de triagem de títulos e resumos, 782 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, restando 154 artigos para leitura na íntegra. Após avaliação detalhada, 132 estudos foram excluídos por não apresentarem desfechos relevantes, população inadequada ou desenho metodológico incompatível com os critérios estabelecidos.

Ao final do processo, 22 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática. O processo de seleção seguiu as recomendações do PRISMA.

Características dos estudos incluídos

Os 22 estudos incluídos foram publicados entre 2015 e 2024, abrangendo diferentes regiões geográficas, com predominância de estudos multicêntricos. Dentre eles, 14 eram ensaios clínicos randomizados e 8 estudos observacionais de coorte.

A população total analisada ultrapassou 150.000 participantes, todos diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2. A idade média variou entre 55 e 70 anos, com distribuição relativamente equilibrada entre os sexos.

As intervenções analisadas incluíram principalmente o uso de Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina, comparadas a placebo ou tratamento padrão. O tempo de seguimento variou entre 1,5 e 5 anos. Os principais estudos incluídos estão resumidos na Tabela I.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor (Ano)	Estudo	Tipo	Amostra	Intervenção	Desfechos Principais	Principais Resultados
Zinman et al. (2015)	EMPA-REG OUTCOME trial	ECR	7020	Empagliflozina	Mortalidade CV, Internação por Insuficiência Cardíaca (IC)	Redução de 38% na mortalidade CV
Neal et al. (2017)	CANVAS Program	ECR	10142	Canagliflozina	Eventos Adversos Cardiovasculares Maiores (MACE)	Redução significativa de eventos
Wiviott et al. (2019)	DECLARE-TIMI 58 trial	ECR	17160	Dapagliflozina	IC, MACE	Redução de hospitalização por IC
McMurray et al. (2019)	DAPA-HF	ECR	4744	Dapagliflozina	IC	Redução de eventos em IC
Packer et al. (2020)	EMPEROR-Reduced	ECR	3730	Empagliflozina	IC	Redução significativa de IC

Fonte: Dados compilados dos estudos Zinman et al., 2015; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020.

Síntese dos desfechos cardiovasculares

7

Mortalidade cardiovascular

Os principais ensaios clínicos randomizados demonstraram redução significativa da mortalidade cardiovascular associada ao uso de inibidores de SGLT₂. O EMPA-REG OUTCOME trial evidenciou redução relativa de aproximadamente 38% na mortalidade cardiovascular, enquanto o CANVAS Program e o DECLARE-TIMI 58 trial demonstraram reduções mais modestas, porém clinicamente relevantes.

Estudos observacionais incluídos nesta revisão corroboraram parcialmente esses achados, embora com maior variabilidade nos resultados, possivelmente relacionada a diferenças no perfil de risco dos pacientes e na adesão terapêutica.

Hospitalização por insuficiência cardíaca

A redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca foi um dos achados mais consistentes entre os estudos analisados. Tanto o EMPA-REG OUTCOME trial quanto o

DECLARE-TIMI 58 trial demonstraram reduções significativas nesse desfecho, com magnitude variando entre 25% e 35%.

Esse benefício mostrou-se consistente independentemente da presença prévia de doença cardiovascular estabelecida, reforçando o papel dessa classe farmacológica na prevenção de eventos relacionados à insuficiência cardíaca.

Eventos cardiovasculares maiores (MACE)

Os efeitos sobre eventos cardiovasculares maiores apresentaram maior heterogeneidade. O CANVAS Program demonstrou redução significativa de MACE, enquanto o DECLARE-TIMI 58 trial apresentou resultados neutros para esse desfecho específico.

Essas diferenças sugerem que o impacto dos inibidores de SGLT₂ sobre eventos aterotrombóticos pode depender das características basais da população, especialmente da presença de doença cardiovascular estabelecida.

Desfechos secundários

Mortalidade por todas as causas

Os resultados referentes à mortalidade por todas as causas indicaram tendência à redução nos grupos tratados com inibidores de SGLT₂. O EMPA-REG OUTCOME trial demonstrou redução significativa nesse desfecho, enquanto outros estudos apresentaram resultados não estatisticamente significativos.

Desfechos renais

Benefícios renais também foram observados em diversos estudos incluídos. Ensaios clínicos e análises subsequentes indicaram redução na progressão da doença renal crônica e menor incidência de desfechos renais adversos, reforçando o efeito cardiorrenal dessa classe terapêutica.

Avaliação do risco de viés

A análise da qualidade metodológica indicou, de forma geral, baixo a moderado risco de viés entre os estudos incluídos.

Os ensaios clínicos randomizados apresentaram adequada randomização e baixo risco de viés de seleção, embora alguns tenham apresentado limitações relacionadas ao cegamento e

perdas de seguimento. Os estudos observacionais apresentaram maior variabilidade, com potenciais vieses relacionados à seleção da amostra e fatores de confusão.

Síntese geral dos achados

De forma global, os resultados desta revisão sistemática indicam que os inibidores de SGLT₂ estão associados à redução significativa de desfechos cardiovasculares relevantes em pacientes com diabetes tipo 2, especialmente no que se refere à hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular.

Entretanto, a heterogeneidade observada entre os estudos, particularmente em relação aos eventos cardiovasculares maiores, reforça a necessidade de interpretação criteriosa dos achados, considerando as características individuais das populações analisadas.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram de forma consistente que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 promovem redução significativa de desfechos cardiovasculares em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, com destaque para mortalidade cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses resultados reforçam uma mudança paradigmática no manejo do diabetes, no qual o foco deixa de ser exclusivamente o controle glicêmico e passa a incorporar a redução de risco cardiovascular como objetivo central (ZELNIKER; BRAUNWALD, 2018; MCGUIRE *et al.*, 2021).

Os benefícios observados na mortalidade cardiovascular encontram forte respaldo em ensaios clínicos de grande porte, como o EMPA-REG OUTCOME trial (ZINMAN *et al.*, 2015), que demonstrou redução significativa nesse desfecho, estabelecendo um marco na terapêutica do diabetes. Estudos subsequentes, como o CANVAS Program (NEAL *et al.*, 2017) e o DECLARE-TIMI 58 trial (WIVIOTT *et al.*, 2019), ampliaram esse entendimento, evidenciando que os benefícios cardiovasculares dessa classe são consistentes, ainda que com variações na magnitude do efeito.

Um dos aspectos mais relevantes desta revisão é a consistência dos efeitos sobre insuficiência cardíaca. A redução de hospitalizações observada em diferentes estudos sugere fortemente um efeito de classe, que parece ser independente do controle glicêmico. Ensaios clínicos específicos em insuficiência cardíaca, como aqueles conduzidos com Dapagliflozina e Empagliflozina, demonstraram benefícios mesmo em pacientes sem diabetes, reforçando a

hipótese de mecanismos adicionais além da glicotoxicidade (PACKER *et al.*, 2020; MCMURRAY *et al.*, 2019).

Do ponto de vista fisiopatológico, diversos mecanismos têm sido propostos para explicar esses benefícios. Entre eles destacam-se a natriurese osmótica, a redução da pressão arterial, a diminuição do peso corporal e a melhora da eficiência energética miocárdica. Além disso, há evidências de que os inibidores de SGLT₂ promovem redução do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica, fatores diretamente relacionados à progressão da doença cardiovascular (VERMA; MCMURRAY, 2019). Esses efeitos combinados contribuem para a melhora do desempenho cardíaco e para a redução de eventos adversos.

Em contraste, os efeitos sobre eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, mostraram-se mais heterogêneos. Enquanto o CANVAS Program (NEAL *et al.*, 2017) evidenciou redução significativa de MACE, o DECLARE-TIMI 58 trial (WIVIOTT *et al.*, 2019) não demonstrou o mesmo impacto. Essa discrepância pode ser explicada por diferenças nas populações estudadas, especialmente no que se refere à proporção de pacientes em prevenção primária versus secundária, bem como à carga de doença aterosclerótica basal (PALMER *et al.*, 2021; ZELNIKER *et al.*, 2019).

Outro ponto que merece destaque é a discussão sobre efeito de classe versus efeito específico de fármaco. Embora Empagliflozina, Dapagliflozina e Canagliflozina compartilhem mecanismos semelhantes, diferenças sutis em farmacodinâmica e perfil populacional dos estudos podem influenciar os resultados observados. No entanto, meta-análises recentes sugerem que os benefícios cardiovasculares e renais são, em grande parte, consistentes entre os diferentes agentes, apoiando a noção de efeito predominantemente de classe (MCGUIRE *et al.*, 2021; ZELNIKER *et al.*, 2019).

Além dos desfechos cardiovasculares, os benefícios renais observados nesta revisão reforçam o conceito de proteção cardiorrenal integrada. A redução da progressão da doença renal crônica e da albuminúria tem implicações diretas na morbimortalidade desses pacientes, considerando a forte associação entre disfunção renal e risco cardiovascular (HEERSPINK *et al.*, 2020; PERKOVIC *et al.*, 2019). Esse efeito dual amplia significativamente o valor clínico dos inibidores de SGLT₂.

Do ponto de vista das diretrizes clínicas, os resultados aqui discutidos estão em consonância com recomendações recentes de entidades internacionais, como a European Society of Cardiology, que passaram a recomendar os inibidores de SGLT₂ como terapia de primeira linha

em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular, independentemente dos níveis de hemoglobina glicada (COSENTINO *et al.*, 2020). Essa mudança reflete a robustez das evidências acumuladas ao longo da última década.

Limitações do estudo

Esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A heterogeneidade entre os estudos incluídos, tanto em termos metodológicos quanto clínicos, pode comprometer a comparabilidade direta dos achados. Além disso, a inclusão de estudos observacionais, embora aumente a aplicabilidade dos resultados à prática clínica, também introduz potenciais vieses, como fatores de confusão e viés de seleção.

A ausência de meta-análise constitui outra limitação relevante, uma vez que impede a quantificação precisa do efeito global das intervenções. No entanto, essa decisão foi justificada pela variabilidade significativa entre os estudos, sendo consistente com abordagens metodológicas recomendadas em cenários de alta heterogeneidade.

Implicações clínicas

Os achados desta revisão possuem importantes implicações para a prática clínica. Os inibidores de SGLT2 devem ser considerados não apenas como agentes hipoglicemiantes, mas como terapias com impacto direto na redução de eventos cardiovasculares e renais. Em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, sua utilização precoce pode contribuir significativamente para a redução da morbimortalidade.

Além disso, os benefícios observados em insuficiência cardíaca sugerem que essa classe farmacológica pode ser integrada de forma mais ampla no manejo de pacientes com disfunção cardíaca, independentemente do status glicêmico, o que representa uma expansão importante de sua aplicabilidade clínica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos futuros são necessários para esclarecer diferenças entre os fármacos da classe, bem como para avaliar seus efeitos em populações específicas, incluindo pacientes com menor risco cardiovascular, idosos e indivíduos com múltiplas comorbidades. Além disso, investigações voltadas para a compreensão mais aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos

envolvidos podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas ainda mais eficazes.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstram que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 estão associados à redução significativa de desfechos cardiovasculares relevantes em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, com destaque para a diminuição da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações por insuficiência cardíaca.

Os achados reforçam o papel dessa classe terapêutica como componente essencial no manejo contemporâneo do diabetes tipo 2, especialmente em indivíduos com alto risco cardiovascular. Além disso, evidenciam benefícios que transcendem o controle glicêmico, consolidando o conceito de proteção cardiorrenal integrada.

Apesar da consistência dos resultados, a heterogeneidade entre os estudos e a ausência de meta-análise indicam a necessidade de interpretação criteriosa dos achados. Nesse contexto, estudos futuros são fundamentais para melhor elucidar diferenças entre os fármacos da classe e sua aplicabilidade em diferentes perfis clínicos.

Dessa forma, os inibidores de SGLT2 configuram-se como uma estratégia terapêutica eficaz e promissora, com potencial impacto significativo na redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, v. 47, Suppl. 1, p. S1–S350, 2024.
2. ARNOTT, C.; LI, Q.; KANG, A.; et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for prevention of cardiovascular events. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, n. 22, p. 2873–2884, 2020.
3. COSENTINO, F.; GRANT, P. J.; ABOYANS, V.; et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *European Heart Journal*, v. 41, n. 2, p. 255–323, 2020.
4. EINARSON, T. R.; ACS, A.; LUDWIG, C.; PANTON, U. H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*, v. 17, n. 1, p. 83, 2018.

5. FITCHETT, D.; ZINMAN, B.; WANNER, C.; et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes. *European Heart Journal*, v. 37, n. 19, p. 1526–1534, 2016.
6. HEERSPINK, H. J. L.; STEFANSSON, B. V.; CORREA-ROTTER, R.; et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1436–1446, 2020.
7. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
8. KATO, E. T.; SILVERMAN, M. G.; MOSENZON, O.; et al. Effect of dapagliflozin on heart failure outcomes. *Circulation*, v. 139, n. 22, p. 2528–2536, 2019.
9. MCGUIRE, D. K.; SHIH, W. J.; COSENTINO, F.; et al. Association of SGLT₂ inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes. *JAMA Cardiology*, v. 6, n. 2, p. 148–158, 2021.
10. MCMURRAY, J. J. V.; SOLOMON, S. D.; INZUCCHI, S. E.; et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 1995–2008, 2019.
11. MOSENZON, O.; WIVIOTT, S. D.; CAHN, A.; et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 7, n. 8, p. 606–617, 2019.
12. NEAL, B.; PERKOVIC, V.; MAHAFFEY, K. W.; et al. Canagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 377, p. 644–657, 2017.
13. PACKER, M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J.; et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1413–1424, 2020.
14. PALMER, S. C.; TENDAL, B.; MUSTAFA, R. A.; et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, v. 372, m4573, 2021.
15. PERKOVIC, V.; JARDINE, M. J.; NEAL, B.; et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 2295–2306, 2019.
16. VERMA, S.; MCMURRAY, J. J. V. The serendipitous story of SGLT₂ inhibitors in heart failure. *Circulation*, v. 139, n. 22, p. 2537–2541, 2019.
17. WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; BONACA, M. P.; et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 380, p. 347–357, 2019.
18. ZELNIKER, T. A.; BRAUNWALD, E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Circulation*, v. 137, n. 10, p. 1011–1020, 2018.

19. ZELNIKER, T. A.; WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; et al. Comparison of the effects of SGLT₂ inhibitors on cardiovascular outcomes. *Lancet*, v. 393, n. 10166, p. 31–39, 2019.
20. ZINMAN, B.; WANNER, C.; LACHIN, J. M.; et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, p. 2117–2128, 2015.