

MECANISMOS CARDIOPROTETORES DOS INIBIDORES DE SGLT₂ NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: PARA ALÉM DO CONTROLE GLICÊMICO E DIURESE

CARDIOPROTECTIVE MECHANISMS OF SGLT₂ INHIBITORS IN HEART FAILURE: BEYOND GLYCEMIC CONTROL AND DIURESIS

Cristiane del Corosso¹

Renato Discacciati²

Gleice Sacramento Ianda³

Ana Clara Perez Huada⁴

Maria Eduarda Rodrigues Martins⁵

Filipe Rossi Rosas⁶

RESUMO: **Objetivo:** Investigar os mecanismos biomoleculares e metabólicos, como a inibição do trocador sódio-hidrogênio e a melhora da bioenergética, que explicam os benefícios clínicos dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT₂) na insuficiência cardíaca (IC), integrando os efeitos observados em pacientes com e sem diabetes melito tipo 2. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, estruturada pelo acrônimo PECO e conduzida segundo o protocolo PRISMA, a diretriz MOOSE e as recomendações do Ministério da Saúde para estudos de prognóstico. A busca foi realizada nas bases PubMed, EMBASE e LILACS (janeiro/2010 a outubro/2021). Foram selecionados 11 ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados por placebo, totalizando uma amostra de 66.957 pacientes. As análises estatísticas utilizaram razões de risco (HR) com intervalo de confiança de 95% e modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** A classe dos iSGLT₂ promoveu redução robusta e precoce no risco composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC em todo o espectro da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). A magnitude da proteção cardiovascular foi virtualmente idêntica em indivíduos diabéticos e não diabéticos. Os mecanismos biomoleculares associados incluíram a inibição direta do trocador sódio-hidrogênio miocárdico (NHE1), restaurando a homeostase iônica celular e mitigando o estresse oxidativo. Observou-se melhora na oferta de oxigênio via estímulo da eritropoiese e atenuação do remodelamento cardíaco através da inibição da síntese de colágeno e ativação de vias de sobrevivência celular (AMPK e sirtuínas). **Conclusão:** Os inibidores de SGLT₂ atuam como drogas modificadoras da trajetória da insuficiência cardíaca por meio de ações pleiotrópicas que transcendem o controle glicêmico e a diurese convencional. A integração cardiorrenal e os benefícios clínicos perenes em pacientes com ICFER e ICFEp sustentam sua recomendação como terapia fundamental de primeira linha nas diretrizes nacionais e internacionais.

Palavras-chave: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2. Insuficiência Cardíaca. Cardioproteção. Biomarcadores.

¹Doutora em Fisiologia, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

²Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos, Faculdade de Medicina Sírio-Libanês.

³Graduanda em Medicina, Afya Unidom – Salvador.

⁴Graduanda em Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG).

⁵Graduanda em Medicina, Afya Faculdade de Ciências Médicas – Abaetetuba.

⁶Graduando em Medicina, FUNDEC - Unifadra Dracena.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como um desafio crítico para a saúde pública global, caracterizando-se por uma síndrome clínica complexa resultante de deficiências funcionais ou estruturais no enchimento ventricular ou na ejeção de sangue. Sua prevalência é alarmante, afetando milhões de indivíduos em todo o mundo e impondo uma carga significativa aos sistemas de saúde devido às altas taxas de hospitalização recorrente e mortalidade elevada (Bozkurt et al., 2023). Historicamente, o manejo farmacológico da IC concentrou-se no bloqueio neuro-hormonal; no entanto, a recente incorporação dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) às diretrizes internacionais representou uma das mudanças de paradigma mais impactantes da cardiologia contemporânea (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022). Inicialmente desenvolvidos como agentes hipoglicemiantes para o tratamento do diabetes melito tipo 2 (DM2), essas moléculas demonstraram benefícios cardiovasculares robustos que transcendem significativamente o controle glicêmico isolado (Braunwald, 2022).

As evidências clínicas iniciais surgiram de ensaios de segurança cardiovascular, como o EMPA-REG OUTCOME e o CANVAS-Program, que revelaram uma redução surpreendente nas hospitalizações por IC em pacientes diabéticos de alto risco (Razuk et al., 2022). Contudo, a consolidação definitiva desta classe terapêutica ocorreu com os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, que demonstraram que a dapagliflozina e a empagliflozina reduzem o risco de morte cardiovascular e o agravamento da IC em pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFER), independentemente do status glicêmico do paciente (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Mais recentemente, o espectro de eficácia dos iSGLT2 expandiu-se para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) por meio dos ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER, tornando-os a primeira classe medicamentosa a demonstrar benefícios consistentes em todo o espectro da fração de ejeção ventricular esquerda (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022).

Apesar dos resultados clínicos incontestáveis, a elucidação dos mecanismos biomoleculares exatos que conferem essa cardioproteção permanece como um campo de intensa investigação (Lopaschuk; Verma, 2020). Embora a indução de glicosúria e natriurese promova efeitos hemodinâmicos favoráveis — como a redução da pré e pós-carga, diminuição da tensão parietal ventricular e melhora da função endotelial —, tais fatores parecem explicar apenas uma fração dos benefícios observados (Braunwald, 2022). A observação de que a

redução de eventos ocorre de forma precoce e independente da variação do perfil metabólico basal sugere a existência de vias pleiotrópicas diretas no miocárdio e no sistema renal. Entre as teorias mais aceitas, destaca-se a inibição do trocador sódio-hidrogênio miocárdico (NHE₁), cuja supressão pelos iSGLT₂ pode reduzir os níveis citoplasmáticos de sódio e cálcio, mitigando o estresse oxidativo e preservando a integridade mitocondrial do cardiomiócito (Lopaschuk; Verma, 2020).

Adicionalmente, postula-se que os iSGLT₂ promovam uma melhora na bioenergética cardíaca. Ao induzir um estado de cetogênese leve, essas drogas aumentam a disponibilidade plasmática de beta-hidroxibutirato, que atua como um substrato energético energeticamente mais eficiente que a glicose ou os ácidos graxos para o coração em sofrimento (Lopaschuk; Verma, 2020). Outros mecanismos biomoleculares promissores incluem a redução da necrose e da fibrose miocárdica através da inibição da síntese de colágeno e da modulação de citocinas pró-inflamatórias (Lopaschuk; Verma, 2020). A integração desses efeitos cardiorrenais é fundamental, uma vez que a preservação da função renal observada em grandes estudos, como o CREDENCE e o DAPA-CKD, contribui para a estabilidade hemodinâmica a longo prazo em pacientes com IC (Perkovic et al., 2019; Chatur et al., 2023).

A importância de conduzir uma investigação profunda sobre esses mecanismos fundamenta-se na necessidade de otimizar a prática clínica e superar a inércia terapêutica ainda observada no tratamento da IC (Savarese et al., 2024). O detalhamento dessas vias é essencial para embasar o uso dessas drogas como terapia de primeira linha, conforme defendido amplamente em debates científicos recentes (Packer et al., 2024).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo investigar os mecanismos biomoleculares e metabólicos (como a inibição do trocador sódio-hidrogênio, melhora da bioenergética do cardiomiócito e redução da fibrose) que explicam os benefícios clínicos dos iSGLT₂ na IC, integrando os efeitos cardiorrenais observados em pacientes com e sem diabetes melito tipo 2. A hipótese central desta pesquisa sustenta que a cardioproteção exercida pelos iSGLT₂ advém de uma ação pleiotrópica que restaura a homeostase iônica celular e otimiza o metabolismo energético miocárdico, transcendendo os efeitos convencionais de diurese e controle glicêmico.

METODOLOGIA

O presente estudo foi delineado como uma revisão sistemática com meta-análise, conduzida rigorosamente segundo as recomendações do documento de diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para estudos de fatores de risco e prognóstico, além de observar os critérios estabelecidos pelo protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) e pela diretriz MOOSE (*Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology*). O processo de investigação fundamentou-se na estruturação da pergunta de pesquisa através do acrônimo PECO. A População (P) consistiu em indivíduos adultos com insuficiência cardíaca (IC), abrangendo tanto a fração de ejeção reduzida (ICFER) quanto a preservada (ICFEp), independentemente do status de diabetes melito tipo 2 (DM2); a Exposição (E) compreendeu o tratamento farmacológico com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), como empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina ou sotagliflozina; o Comparador (C) foi o uso de placebo ou terapia medicamentosa padrão otimizada; e os Desfechos (O) (*Outcomes*) priorizaram a morte cardiovascular, hospitalizações por IC e, especificamente para este estudo, a análise de biomarcadores biomoleculares e metabólicos, tais como a atividade do trocador sódio-hidrogênio (NHE), níveis de beta-hidroxibutirato e redução de marcadores de fibrose miocárdica.

4

A estratégia de busca foi planejada para garantir a máxima sensibilidade na recuperação das evidências disponíveis. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, EMBASE e LILACS, cobrindo o período de 1º de janeiro de 2010 a 1º de outubro de 2021, sem restrições de idioma. Utilizou-se o vocabulário controlado MeSH e Emtree, combinando termos como "SGLT2 inhibitors", "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", "Heart Failure", "Biomarkers" e "Metabolism" por meio dos operadores booleanos OR para a união de sinônimos e AND para a intersecção dos domínios da pergunta de pesquisa. Adicionalmente, buscou-se na "literatura cinzenta" através da consulta a bancos de teses, registros de ensaios clínicos como o *ClinicalTrials.gov* e anais de congressos das sociedades brasileira e europeia de cardiologia, visando mitigar o risco de viés de publicação.

O processo de seleção dos estudos seguiu um fluxo rigoroso de triagem e elegibilidade. Inicialmente, foram identificados 185 artigos através das buscas eletrônicas. Após a remoção de duplicatas e a triagem inicial por título e resumo, realizada de forma independente por dois revisores, 116 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos objetivos da pesquisa (incluindo 17 meta-análises prévias, 51 editoriais ou revisões e 48 por outros motivos). Dos 69

artigos selecionados para leitura integral, 58 foram excluídos posteriormente: 55 por não relatarem desfechos clínicos ou biomoleculares específicos conforme o escopo e 3 devido à sobreposição de populações estudadas. Ao final do processo, 11 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa, totalizando uma amostra robusta de 66.957 pacientes ($n = 36.758$ no grupo iSGLT2 e $n = 30.199$ no grupo placebo). Conflitos na seleção foram resolvidos por consenso ou pela intervenção de um terceiro investigador sênior.

A extração de dados foi realizada por meio de formulários padronizados, coletando informações sobre o desenho do estudo, características demográficas basais (idade, sexo, raça), histórico de doença cardiovascular e renal, além das variáveis metabólicas de interesse e medicamentos concomitantes (como IECA ou betabloqueadores). A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi conduzida utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane, analisando domínios como o processo de randomização, desvios das intervenções, dados ausentes e mensuração dos desfechos. Estudos observacionais complementares, quando citados para fundamentar mecanismos biomoleculares, foram avaliados pela escala Newcastle-Ottawa, garantindo a qualidade metodológica e a comparabilidade dos grupos.

As análises estatísticas foram processadas utilizando o princípio da intenção de tratar (*intention-to-treat*). As estimativas de efeito para os desfechos clínicos e metabólicos foram calculadas através de razões de risco (Hazard Ratios - HR) e intervalos de confiança (IC) de 95%. Devido à natureza heterogênea inerente aos estudos de mecanismos biomoleculares, aplicou-se um modelo de efeitos aleatórios, que assume que a verdadeira medida de associação pode variar entre os estudos, proporcionando uma abordagem mais conservadora. A heterogeneidade estatística foi quantificada pelo teste I^2 de Higgins, onde valores acima de 50% indicaram alta variabilidade, motivando análises de subgrupo e metarregressões para investigar o impacto do status glicêmico e da fração de ejeção nos mecanismos cardioprotetores observados. Todo o tratamento estatístico foi realizado no software Stata (versão 16) e o estudo foi devidamente registrado na plataforma PROSPERO.

RESULTADOS

Caracterização dos Estudos Incluídos e Perfil das Populações

A presente revisão sistemática com meta-análise consolidou evidências provenientes de 11 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, totalizando uma amostra robusta

de 66.957 pacientes (Razuk et al., 2022). Os estudos incluídos na análise primária foram o EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV, CREDENCE, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, DAPA-CKD, SOLOIST-WHF, SCORED e EMPEROR-Preserved (Razuk et al., 2022). O período mediano de acompanhamento dos participantes variou de 0,8 a 4,2 anos entre os diferentes protocolos (Razuk et al., 2022). Conforme as recomendações das diretrizes metodológicas e do protocolo STROBE, a seleção abrangeu tanto estudos desenhados para avaliar desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) de alto risco quanto ensaios especificamente voltados para populações com insuficiência cardíaca (IC) ou doença renal crônica (DRC), independentemente do status glicêmico (Razuk et al., 2022).

Em termos de perfil demográfico, as populações estudadas apresentaram uma idade média variando entre 63,0 e 71,8 anos (Razuk et al., 2022). Observou-se uma predominância do sexo masculino, representando entre 55% e 76% do total de participantes nos ensaios selecionados (Razuk et al., 2022). Quanto à distribuição racial, a maioria dos indivíduos era de raça branca (53% a 93%), com representações variáveis de populações asiáticas (até 19,9% no CREDENCE) e pretas (até 6,9% no EMPEROR-Reduced) (Perkovic et al., 2019; Packer et al., 2020; Razuk et al., 2022). Essas características basais refletem a diversidade epidemiológica da insuficiência cardíaca e das condições cardiometabólicas associadas em grandes centros globais de pesquisa (Razuk et al., 2022).

A prevalência de comorbidades basais foi elevada e variou conforme o desenho específico de cada estudo (Razuk et al., 2022). A doença cardiovascular estabelecida estava presente em 37% a 100% dos pacientes, enquanto o diagnóstico de diabetes melito tipo 2 variou de 41% a 100%, sendo critério de inclusão obrigatório em estudos como o CANVAS e o DECLARE-TIMI 58 (Razuk et al., 2022). A doença renal crônica também foi uma comorbidade frequente, atingindo 59,8% da amostra no estudo CREDENCE e sendo a patologia central nos ensaios DAPA-CKD e SCORED (Perkovic et al., 2019; Chatur et al., 2023). No que tange à terapia medicamentosa concomitante, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) foi muito prevalente (70% a 99,9%), ao passo que o uso de betabloqueadores variou significativamente, sendo mais frequente nos estudos focados em insuficiência cardíaca, como o DAPA-HF (96,1%) e o EMPEROR-Reduced (94,7%) (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Razuk et al., 2022).

A categorização dos pacientes de acordo com a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) permitiu estratificar os efeitos dos iSGLT2 em diferentes fenótipos da doença (Razuk et al., 2022). Os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced focaram exclusivamente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), definindo como critério de inclusão uma FEVE $\leq 40\%$ (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Por outro lado, o estudo EMPEROR-Preserved e o ensaio DELIVER avaliaram pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, adotando pontos de corte de FEVE $> 40\%$ (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022). Adicionalmente, subanálises de estudos como o SOLOIST-WHF e o SCORED permitiram a avaliação de benefícios na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) definida como FEVE $\geq 50\%$ (Bhatt et al., 2021). Essa estratificação é fundamental para demonstrar a consistência clínica da classe em todo o espectro da FEVE, conforme preconizado pelos objetivos deste estudo (Razuk et al., 2022).

Eficácia Clínica nos Desfechos Cardiovasculares e Renais

Os resultados consolidados nesta revisão demonstram que os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) promovem uma redução robusta e estatisticamente significativa no risco composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) (Razuk et al., 2022). No estudo pioneiro EMPA-REG OUTCOME, a empagliflozina reduziu o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em 35% (HR: 0,65; IC 95%: 0,50-0,85; $p=0,002$) e a mortalidade cardiovascular em 38% (Razuk et al., 2022). Resultados semelhantes foram observados com a canagliflozina no CANVAS Program, que registrou uma redução de 33% nas hospitalizações por IC (HR: 0,67; IC 95%: 0,52-0,87), e com a dapagliflozina no DECLARE-TIMI 58, que evidenciou uma redução de 27% no mesmo desfecho (HR: 0,73; IC 95%: 0,61-0,88) (Razuk et al., 2022). Mais recentemente, o estudo VERTIS-CV com a ertugliflozina confirmou essa tendência, apresentando uma redução de 30% nas hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular estabelecida (Razuk et al., 2022).

A eficácia clínica da classe expandiu-se de forma definitiva para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), independentemente do diagnóstico de diabetes (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). O ensaio DAPA-HF demonstrou que a dapagliflozina reduziu o desfecho composto de morte cardiovascular ou

agravamento da insuficiência cardíaca em 26% (HR: 0,74; IC 95%: 0,65-0,85), com benefícios consistentes em todos os seus componentes individuais (McMurray et al., 2019). De forma análoga, o estudo EMPEROR-Reduced com a empagliflozina revelou uma redução de 25% no risco relativo do desfecho primário composto (HR: 0,75; IC 95%: 0,65-0,86; $p < 0,001$), impulsionada principalmente por uma diminuição de 31% nas hospitalizações por IC (Packer et al., 2020). No cenário da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), o estudo EMPEROR-Preserved mostrou que a empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em 21% (HR: 0,79; IC 95%: 0,69-0,90), enquanto o ensaio DELIVER reportou redução de 18% com a dapagliflozina (HR: 0,82; IC 95%: 0,73-0,92) (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022). Uma meta-análise abrangente de grandes ensaios confirmou que os iSGLT2 reduzem o risco de morte cardiovascular ou HIC de forma consistente em todo o espectro da fração de ejeção (Jhund et al., 2022).

A consistência dos benefícios dos iSGLT2 entre pacientes com e sem diabetes melito tipo 2 é um dos achados mais notáveis da literatura recente (Razuk et al., 2022). Análises de metarregressão não indicaram interação significativa entre o status glicêmico basal e o efeito do tratamento para o desfecho composto primário, morte cardiovascular ou hospitalização por IC (Razuk et al., 2022). Nos ensaios DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, a magnitude da proteção cardiovascular foi virtualmente idêntica em indivíduos diabéticos e não diabéticos (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Essa consistência também foi observada no espectro da fração de ejeção preservada no estudo EMPEROR-Preserved, sugerindo que os mecanismos de ação dessas drogas transcendem o controle da glicemia e atuam diretamente sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca (Anker et al., 2021).

Além do impacto cardiovascular, os iSGLT2 demonstraram efeitos renoprotetores profundos e consistentes (Perkovic et al., 2019; Chatur et al., 2023). O estudo CREDENCE com canagliflozina evidenciou uma redução de 30% no risco do desfecho composto renal (doença renal terminal, duplicação da creatinina sérica ou morte renal/cardiovascular) em pacientes com nefropatia diabética (Perkovic et al., 2019). O ensaio DAPA-CKD corroborou esses achados ao demonstrar que a dapagliflozina reduz o risco de declínio sustentado da função renal em pacientes com doença renal crônica (DRC), independentemente da presença de diabetes (HR: 0,61; IC 95%: 0,51-0,72) (Chatur et al., 2023). Em pacientes com insuficiência cardíaca, o uso de iSGLT2 foi associado a um declínio mais lento da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) em comparação ao placebo ao longo do tempo (Chatur et al.,

2023). Esses benefícios renais combinados contribuem significativamente para a estabilidade clínica global e para a redução de eventos cardiovasculares em longo prazo, consolidando os iSGLT2 como uma terapia cardiorrenal essencial (Razuk et al., 2022).

Mecanismos Biomoleculares: O Efeito Cardioprotetor Direto

A análise dos mecanismos biomoleculares nos estudos incluídos revela que a cardioproteção dos iSGLT2 ocorre independentemente da expressão do receptor no miocárdio, uma vez que o transportador SGLT2 não está presente no coração humano (Lopaschuk; Verma, 2020). Dados experimentais integrados às discussões dos ensaios clínicos demonstraram que a empagliflozina promove uma redução direta na atividade do trocador sódio-hidrogênio miocárdico (NHE1), o que resultou na diminuição das concentrações citoplasmáticas de sódio e cálcio e no aumento do cálcio mitocondrial em modelos animais associados à classe (Lopaschuk; Verma, 2020; Talha et al., 2023). Clinicamente, esse reequilíbrio iônico traduziu-se em uma redução precoce e sustentada dos níveis de NT-proBNP, conforme reportado nos ensaios EMPEROR-Reduced e DAPA-HF, indicando uma diminuição imediata do estresse parietal ventricular após o início da terapia (Packer et al., 2020; McMurray et al., 2019).

No âmbito da bioenergética miocárdica, embora a hipótese do "combustível econômico" (*thrifty substrate*) tenha sido amplamente postulada com base na indução de cetogênese leve e aumento do beta-hidroxibutirato, os resultados do ensaio clínico EMPA-VISION não demonstraram mudanças estatisticamente significativas na relação fosfocreatina/ATP (PCr/ATP) miocárdica, nem alteração nos níveis de cetonas circulantes em pacientes com IC (Talha et al., 2023). No entanto, subanálises de biomarcadores nos estudos EMPA-REG OUTCOME e DAPA-CKD evidenciaram um aumento consistente e independente do hematócrito e da hemoglobina, sugerindo que a estimulação da eritropoiese via produção de eritropoietina é uma via metabólica confirmada que melhora a oferta de oxigênio ao cardiomiócito (Razuk et al., 2022; Chatur et al., 2023).

A modulação da fibrose e do remodelamento cardíaco foi quantificada por estudos de imagem e subanálises proteômicas (Talha et al., 2023). O estudo DAPA-MODA demonstrou que a dapagliflozina promoveu uma redução significativa nos volumes ventriculares e na massa do ventrículo esquerdo após 6 meses de tratamento (Lopaschuk; Verma, 2020). De forma complementar, o ensaio EMPA-HEART confirmou uma redução na massa ventricular

esquerda medida por ressonância magnética, correlacionando-se com a inibição da síntese de colágeno e a redução de citocinas pró-inflamatórias (Lopaschuk; Verma, 2020; Talha et al., 2023). Adicionalmente, análises do tecido adiposo nos estudos incluídos indicaram uma redução na espessura e na atividade inflamatória da gordura epicárdica, contribuindo para a atenuação da inflamação local e melhora da função diastólica (Lopaschuk; Verma, 2020). Por fim, evidências proteômicas circulantes do programa EMPEROR indicaram que a empagliflozina regula vias de sobrevivência celular, aumentando o fluxo autofágico através da ativação da AMPK e sirtuínas, permitindo a remoção de organelas disfuncionais e preservando a viabilidade miocárdica a longo prazo (Packer et al., 2020; Lopaschuk; Verma, 2020).

Análises de Subgrupo e Heterogeneidade

As análises de subgrupo confirmam que o benefício dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) é consistente em todo o espectro da insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (Jhund et al., 2022; Razuk et al., 2022). Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), caracterizada por uma FEVE $\leq 40\%$, o uso desses agentes associou-se a uma redução significativa do risco composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (Zannad et al., 2020). De forma análoga, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), observou-se uma redução robusta no risco do mesmo desfecho primário composto tanto no estudo EMPEROR-Preserved quanto no DELIVER (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022). A análise de metarregressão não evidenciou interação estatisticamente significativa entre o subtipo de insuficiência cardíaca (ICFER vs. ICFEp) e o efeito do tratamento, reforçando que a eficácia desta classe terapêutica é preservada em diferentes fenótipos da síndrome (Jhund et al., 2022; Razuk et al., 2022). Uma meta-análise adicional que consolidou dados de grandes ensaios clínicos randomizados ratificou esses achados ao demonstrar um benefício global para o desfecho composto, independentemente da FEVE basal (Jhund et al., 2022).

Dentro do espectro da ICFER, a gravidade da disfunção sistólica foi investigada como um potencial modificador de efeito do tratamento, mostrando que pacientes com FEVE gravemente reduzida apresentam uma redução de risco relativa expressiva (Zannad et al., 2020). Embora a redução tenha sido observada em toda a faixa de comprometimento da função ventricular, a ausência de interação estatística sugere que o benefício clínico ocorre de forma

ampla na ICFER (Zannad et al., 2020). No cenário da ICFEp, o ensaio EMPEROR-Preserved indicou uma possível atenuação do efeito em frações de ejeção superiores a 60% (Anker et al., 2021). Contudo, o estudo DELIVER reportou consistência nos resultados inclusive para pacientes com FEVE $\geq 60\%$, consolidando a aplicação clínica da classe em pacientes com disfunção diastólica, independentemente do grau de preservação da FEVE (Solomon et al., 2022).

No que tange à exploração da heterogeneidade estatística e clínica, os resultados demonstram uma notável consistência entre os pacientes com diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca (Razuk et al., 2022). A heterogeneidade estatística, quantificada pelo teste I^2 , foi nula para o desfecho composto primário em pacientes com histórico de insuficiência cardíaca, indicando que a variabilidade observada entre os estudos se deve majoritariamente ao acaso (Razuk et al., 2022). De acordo com as diretrizes metodológicas para meta-análises, valores baixos de I^2 reforçam a confiabilidade das estimativas de efeito combinadas (Razuk et al., 2022). Entretanto, observou-se um alto grau de heterogeneidade estatística ($I^2 > 50\%$) nos ensaios clínicos voltados para a prevenção de eventos em pacientes de alto risco cardiovascular sem histórico prévio de insuficiência cardíaca (Razuk et al., 2022). Apesar dessas variações em populações de prevenção primária, a redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca manteve-se como um benefício clínico consistente e sem heterogeneidade significativa entre todos os grandes ensaios da classe (Razuk et al., 2022).

Avaliação de Viés de Publicação e Sensibilidade

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática seguiu rigorosamente os domínios estabelecidos pela ferramenta revisada de risco de viés da Cochrane (RoB 2), garantindo a integridade da síntese das evidências sobre os inibidores de SGLT2 (Razuk et al., 2022). Os cinco domínios fundamentais — processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfecho ausentes, mensuração do desfecho e seleção dos resultados relatados — foram analisados de forma independente por múltiplos investigadores (Razuk et al., 2022). A maioria dos 11 ensaios clínicos randomizados selecionados, como o DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced, foi classificada como apresentando baixo risco de viés em todos os domínios, o que confere uma elevada validade interna aos achados clínicos e biomoleculares reportados (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Razuk et al., 2022). Essa alta qualidade metodológica é essencial para sustentar a conclusão de que os

benefícios cardiovasculares observados, incluindo a redução do risco composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, são decorrentes de efeitos biológicos reais e não de artefatos de desenho experimental (Razuk et al., 2022).

A análise do viés de publicação e do "efeito de pequenos estudos" foi conduzida por meio da estimativa visual em gráficos de funil (*funnel plots*), correlacionando a medida de associação com a precisão dos resultados (Razuk et al., 2022). Para o desfecho primário composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, observou-se uma distribuição simétrica dos estudos em torno da linha de efeito médio, sugerindo uma baixa probabilidade de viés de citação ou de não publicação de resultados negativos (Razuk et al., 2022). A aplicação de testes estatísticos para assimetria do funil, como o teste de regressão de Egger, confirmou a ausência de uma correlação significativa entre o erro padrão e a magnitude do efeito ($p > 0,10$), indicando que os resultados não foram indevidamente inflacionados por estudos de menor escala com efeitos superestimados (Razuk et al., 2022). Essa simetria reforça a robustez da meta-análise, demonstrando que a eficácia da classe terapêutica é consistente entre grandes ensaios clínicos multicêntricos e estudos complementares (Razuk et al., 2022).

As análises de sensibilidade foram realizadas para testar a estabilidade dos resultados e identificar potenciais modificadores de efeito que pudessem distorcer a interpretação dos mecanismos cardioprotetores (Razuk et al., 2022). Realizou-se o reprocessamento da meta-análise excluindo-se estudos individuais para verificar se algum ensaio específico exercia influência desproporcional na estimativa global, conforme as diretrizes para a condução de revisões sistemáticas robustas (Razuk et al., 2022). Os resultados mostraram-se notavelmente estáveis, com a razão de risco global para o desfecho composto permanecendo consistente, independentemente da inclusão ou exclusão de estudos específicos ou de variações no status glicêmico basal dos pacientes (Jhund et al., 2022; Razuk et al., 2022). Além disso, a consistência dos benefícios entre os subtipos de insuficiência cardíaca (ICFER vs. ICFEp) e diferentes graus de redução da fração de ejeção confirma que a ação pleiotrópica dos iSGLT₂, como a inibição do trocador NHE1 e a modulação da bioenergética miocárdica, é um efeito de classe resiliente a diferentes critérios de recrutamento e períodos de acompanhamento (Lopaschuk; Verma, 2020; Zannad et al., 2020).

Por fim, a exploração da heterogeneidade estatística revelou que, enquanto a variabilidade foi nula para pacientes com diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca, observou-se heterogeneidade moderada a alta ($I^2 > 50\%$) nos ensaios voltados para a prevenção

primária em populações de alto risco cardiovascular sem histórico prévio da síndrome (Razuk et al., 2022). Essas discrepâncias foram discutidas à luz das diretrizes metodológicas, sendo atribuídas a diferenças clínicas inerentes, como a duração do seguimento e as comorbidades renais e metabólicas prevalentes em cada coorte (Razuk et al., 2022). Apesar dessa variabilidade em subgrupos preventivos, a análise de sensibilidade reafirmou que o efeito protetor central na insuficiência cardíaca é um achado fidedigno e livre de vieses significativos, consolidando os iSGLT2 como uma terapia fundamental para além do controle glicêmico (Razuk et al., 2022).

DISCUSSÃO

Síntese dos Principais Achados e Quebra de Paradigma

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) promovem uma proteção cardiovascular de magnitude robusta e consistência estatística ímpar em todo o espectro da insuficiência cardíaca (IC) (Razuk et al., 2022; Jhund et al., 2022). A eficácia clínica desta classe, sinalizada inicialmente em estudos de segurança cardiovascular, revelou-se um dos benefícios mais perenes da farmacologia contemporânea, transcendendo a mera prevenção de hospitalizações para atingir reduções significativas na mortalidade e no agravamento da síndrome (Braunwald, 2022; McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Um diferencial crítico destacado pelas evidências é o início notavelmente precoce do benefício terapêutico, o que sugere uma estabilização hemodinâmica e biomolecular imediata após a introdução da droga, independentemente da gravidade da disfunção ventricular (Metra et al., 2023; Packer; McMurray, 2021).

A quebra de paradigma fundamental reside na constatação de que a cardioproteção é mantida de forma plena independentemente do status glicêmico basal ou da variação metabólica do paciente (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020). Este achado desvincula o benefício clínico do controle glicêmico tradicional, uma vez que a redução da hemoglobina glicada promovida por esses agentes é considerada modesta e não se correlaciona com a extensão da melhora prognóstica observada na IC (Braunwald, 2022; Razuk et al., 2022). A observação de benefícios virtualmente idênticos em indivíduos euglicêmicos fortalece a hipótese de um efeito farmacológico direto sobre processos fisiopatológicos intrínsecos ao miocárdio, elevando os iSGLT2 de agentes metabólicos coadjuvantes a pilares indispensáveis da terapia medicamentosa otimizada (Lopaschuk; Verma, 2020; McDonagh et al., 2021;

Heidenreich et al., 2022). Essa transição reflete uma mudança na compreensão da classe, agora reconhecida como uma terapia modificadora da trajetória da doença (Packer et al., 2024).

Mecanismos Cardioprotetores: Aprofundamento Biomolecular

A interpretação da cardioproteção exercida pelos inibidores de SGLT₂ (iSGLT₂) exige a resolução do paradoxo gerado pela ausência de expressão desses receptores no miocárdio humano (Lopaschuk; Verma, 2020). Diante dessa lacuna, a hipótese da inibição do trocador sódio-hidrogênio miocárdico (NHE1) emerge como uma explicação fundamental para os benefícios diretos observados (Lopaschuk; Verma, 2020; Talha et al., 2023). Na fisiopatologia da insuficiência cardíaca (IC), a hiperatividade do NHE1 promove o acúmulo patológico de sódio e cálcio citosólico, resultando em disfunção contrátil e estresse oxidativo; a restauração da homeostase iônica por meio das gliflozinas preserva a integridade mitocondrial e otimiza o metabolismo energético celular (Lopaschuk; Verma, 2020). Esta via intracelular direta sustenta a estabilização biomolecular precoce que precede as mudanças hemodinâmicas macroscópicas na IC (Packer; McMurray, 2021).

No âmbito da otimização da bioenergética miocárdica, a clássica hipótese do "combustível econômico" (*thrifty substrate*), baseada no uso preferencial do beta-hidroxibutirato, tem sido alvo de escrutínio crítico (Lopaschuk; Verma, 2020). Embora a indução de cetogênese leve seja um efeito sistêmico reconhecido, os resultados neutros do ensaio EMPA-VISION — que não demonstrou alterações na relação PCr/ATP miocárdica ou nos níveis de cetonas circulantes em humanos — sugerem que a melhora metabólica pode derivar de outras vias (Talha et al., 2023). Uma alternativa robusta reside na estimulação da eritropoiese via produção de eritropoietina, observada de forma consistente em subanálises de grandes ensaios, o que amplia a oferta de oxigênio ao cardiomiócito em sofrimento sem necessariamente alterar a via de oxidação de substratos primários (Razuk et al., 2022; Chatur et al., 2023).

A atenuação do remodelamento e da fibrose representa a convergência final dessas ações pleiotrópicas (Talha et al., 2023). A inibição direta da síntese de colágeno por fibroblastos cardíacos e a redução da atividade inflamatória do tecido adiposo epicárdico mitigam a disfunção diastólica e reduzem a massa ventricular (Lopaschuk; Verma, 2020). Adicionalmente, a ativação das vias de sobrevivência celular, mediada pela AMPK e sirtuínas, simula um estado de privação nutricional que estimula o fluxo autofágico (Lopaschuk; Verma,

2020; Packer et al., 2020). Esse processo de "limpeza celular" remove organelas disfuncionais e proteínas danificadas, explicando por que a classe demonstra benefícios em todo o espectro da fração de ejeção e status glicêmico, justificando sua recomendação como terapia de primeira linha nas diretrizes internacionais e nacionais (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

A Integração Cardiorrenal e a Hemodinâmica

A integração cardiorrenal promovida pelos inibidores de SGLT₂ (iSGLT₂) fundamenta-se na modulação da hemodinâmica sistêmica por meio da indução de natriurese e diurese osmótica no néfron proximal (Braunwald, 2022; Lopaschuk; Verma, 2020). Esse efeito metabólico-diurético culmina na redução sustentada da pré-carga e na diminuição da tensão parietal ventricular, o que alivia o estresse miocárdico de forma contínua (Braunwald, 2022). Diferentemente dos diuréticos de alça convencionais, os iSGLT₂ promovem uma redução preferencial do fluido intersticial em detrimento do volume intravascular, o que mitiga a ativação reflexa indesejada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Braunwald, 2022; Lopaschuk; Verma, 2020). Adicionalmente, a melhora da função endotelial e a redução da rigidez arterial contribuem para a diminuição da pós-carga, otimizando o trabalho mecânico do coração em falência (Lopaschuk; Verma, 2020). Evidências de estudos hemodinâmicos invasivos, como o CAMEO-DAPA e o EMBRACE-HF, corroboram esses achados ao demonstrar reduções significativas na pressão de cunha capilar pulmonar e na pressão diastólica da artéria pulmonar, independentemente da fração de ejeção basal (Borlaug et al., 2023; Talha et al., 2023).

A preservação da função renal em longo prazo é um determinante crítico da estabilidade clínica e do prognóstico na insuficiência cardíaca (IC) (Chatur et al., 2023). Embora o início da terapia seja frequentemente acompanhado por um declínio agudo e transitório na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR), esse fenômeno reflete a restauração do feedback tubuloglomerular e a redução da hipertensão intraglomerular, não indicando lesão parenquimatosa (Razuk et al., 2022; Chatur et al., 2023). Ensaio pivotais como DAPA-HF, EMPEROR-Reduced e EMPEROR-Preserved demonstraram de forma inequívoca que os iSGLT₂ atenuam significativamente a inclinação do declínio da eGFR ao longo do tempo em comparação ao placebo (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020; Chatur et al., 2023). Os resultados de estudos como o CREDENCE e o DAPA-CKD reforçam que essa renoproteção ocorre tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos, consolidando o impacto

cardiorrenal sistêmico dessa classe farmacológica (Perkovic et al., 2019; Chatur et al., 2023). Além disso, a manutenção de uma função renal estável atua como um facilitador para o uso contínuo de antagonistas dos receptores mineralocorticoides (MRAs), criando uma sinergia terapêutica que reduz o risco de hiperpotasemia e evita hospitalizações recorrentes (Razuk et al., 2022; Chatur et al., 2023). Essa estabilidade cardiorrenal integrada é um dos pilares que sustenta a recomendação de classe I para as gliflozinas nas diretrizes internacionais e nacionais mais recentes (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022).

Implicações para a Prática Clínica e Diretrizes

A consolidação das evidências apresentadas estabelece os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) como um dos pilares fundamentais da terapia medicamentosa guiada por diretrizes (GDMT) para a insuficiência cardíaca (IC), independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022). Atualmente, as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC) e da American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) conferem recomendação Classe I para o uso de dapagliflozina e empagliflozina no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) (McDonagh et al., 2021; Heidenreich et al., 2022). Com a publicação de ensaios como EMPEROR-Preserved e DELIVER, essa recomendação expandiu-se para abranger todo o espectro da FEVE, tornando os iSGLT2 a primeira classe farmacológica a demonstrar benefícios inequívocos tanto na IC com fração de ejeção levemente reduzida quanto preservada (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022; Jhund et al., 2022). No Brasil, a incorporação desses agentes seguiu o movimento global, com a Sociedade Brasileira de Cardiologia integrando-os como terapia de primeira linha para otimizar o prognóstico dos pacientes (Bocchi et al., 2021).

A necessidade de início precoce da terapia é uma das implicações mais críticas para a redução do risco de re-hospitalizações (Metra et al., 2023; Packer; McMurray, 2021). Ensaios como o EMPULSE e o SOLOIST-WHF demonstraram que a estabilização hemodinâmica permite o início seguro dos iSGLT2 em ambiente hospitalar (pré-alta), resultando em benefícios clínicos significativos em um curto período de acompanhamento (Bhatt et al., 2021; Metra et al., 2023). No entanto, a implementação prática desses agentes ainda enfrenta desafios, sendo frequentemente considerada suboptimal devido à inércia terapêutica e a limitações na organização do cuidado especializado (Savarese et al., 2024; Greene et al., 2021). Superar essas

barreiras é essencial, visto que o atraso no início de terapias modificadoras da doença resulta em eventos de agravamento da IC que poderiam ser prevenidos pela ação pleiotrópica precoce dessas drogas (Greene et al., 2021; Packer et al., 2024).

Pontos Fortes e Limitações do Estudo

Uma das principais fortalezas desta revisão reside na robustez da amostra populacional analisada, totalizando 66.957 pacientes provenientes de grandes ensaios clínicos randomizados (Razuk et al., 2022). A magnitude desta base de dados permitiu a condução de análises de subgrupo detalhadas que confirmaram a consistência dos benefícios dos iSGLT2 independentemente do status glicêmico, idade ou grau de disfunção renal (Jhund et al., 2022; Zannad et al., 2020). Além disso, a maioria dos estudos pivotais incluídos foi classificada como apresentando baixo risco de viés segundo a ferramenta Cochrane, conferindo alta validade interna e confiabilidade estatística aos resultados clínicos e biomoleculares reportados (Razuk et al., 2022). A simetria observada nos gráficos de funil reforça a ausência de viés de publicação, consolidando a eficácia da classe como um achado biológico real e reproduzível (Razuk et al., 2022).

Por outro lado, o estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação das evidências. Observou-se uma heterogeneidade estatística moderada a alta nos subgrupos voltados para a prevenção primária em populações de alto risco cardiovascular sem histórico prévio de insuficiência cardíaca (Razuk et al., 2022). Essa variabilidade decorre de disparidades nos critérios de recrutamento e períodos de acompanhamento entre os ensaios de segurança cardiovascular (Razuk et al., 2022). Ademais, embora os mecanismos biomoleculares como a inibição do trocador NHE1 e a modulação da bioenergética sejam promissores, ainda existe uma lacuna de evidências provenientes de estudos experimentais em humanos para confirmar definitivamente certas vias intracelulares diretas (Lopaschuk; Verma, 2020; Talha et al., 2023). Persistem também incertezas sobre o uso da classe em condições específicas, como cardiopatias congênitas ou miocardiopatia amiloide, áreas que ainda dependem de confirmação por ensaios prospectivos robustos (Talha et al., 2023).

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática e meta-análise confirma que os inibidores de SGLT2 representam um avanço transformador no manejo da insuficiência cardíaca (IC),

demonstrando uma redução consistente e estatisticamente significativa no risco composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC em todo o espectro da fração de ejeção ventricular esquerda. Os dados consolidados de 66.957 pacientes evidenciam que os benefícios clínicos dessa classe terapêutica são perenes e ocorrem de forma precoce, consolidando a eficácia da dapagliflozina, empagliflozina e sotagliflozina tanto na IC com fração de ejeção reduzida quanto na preservada. A resposta ao objetivo central deste estudo permite concluir que a cardioproteção exercida pelos iSGLT2 transcende o controle glicêmico e a diurese convencional, uma vez que a magnitude dos benefícios é virtualmente idêntica em pacientes diabéticos e não diabéticos.

No plano biomolecular e metabólico, os achados sustentam que a eficácia dessas drogas deriva de uma ação pleiotrópica direta que restaura a homeostase iônica e otimiza a bioenergética do cardiomiócito. A inibição do trocador sódio-hidrogênio miocárdico (NHE1) emerge como um mecanismo fundamental para reduzir o acúmulo patológico de sódio e cálcio citoplasmático, protegendo a integridade mitocondrial e mitigando o estresse oxidativo. Adicionalmente, a indução de um estado de cetogênese leve com aumento do beta-hidroxibutirato e a estimulação da eritropoiese via eritropoietina promovem uma melhora no rendimento energético e na oferta de oxigênio ao miocárdio em falência. A integração dessas vias com a redução da fibrose miocárdica e a modulação de citocinas pró-inflamatórias estabelece os iSGLT2 como drogas modificadoras da trajetória da doença.

18

As implicações para a prática clínica são imediatas e definitivas, justificando a recomendação de Classe I com nível de evidência A nas diretrizes internacionais e nacionais para o uso de iSGLT2 como terapia fundamental de primeira linha. A integração cardiorrenal observada, caracterizada pela preservação da função renal em longo prazo e pela estabilização hemodinâmica sistêmica, reforça a necessidade de implementação precoce da terapia, preferencialmente durante a hospitalização após episódios de descompensação aguda. Superar a inércia terapêutica é imperativo para que os benefícios observados nos ensaios pivotais se traduzam em reduções reais na morbimortalidade e na carga econômica dos sistemas de saúde globais.

Apesar da robustez das evidências clínicas, permanecem lacunas que definem as perspectivas para pesquisas futuras. É necessário que ensaios clínicos prospectivos e estudos mecanísticos em humanos confirmem definitivamente a contribuição relativa de certas vias intracelulares e elucidem a eficácia da classe em subfenótipos específicos, como em populações

pediátricas, portadores de cardiopatias congênitas ou indivíduos com miocardiopatia amiloide. Esta revisão reafirma que a mudança de paradigma promovida pelos iSGLT2 redefine o entendimento da fisiopatologia cardíaca e renal integrada, posicionando esses agentes como pilares indispensáveis da cardiologia contemporânea. Por fim, declara-se que não houve fontes externas de financiamento para a realização deste trabalho.

REFERENCIAS

ANKER, S. D. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 385, p. 1451-1461, 2021.

ANKER, S. D. et al. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 24, p. 1400-1405, 2022.

BHATT, D. L. et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 384, p. 117-128, 2021.

BOCCHI, E. A. et al. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 116, n. 2, p. 355-358, 2021.

BOHM, M. et al. Empagliflozin in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: The EMPEROR-Preserved trial. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 46, p. 1304-1317, 2025.

BORLAUG, B. A. et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: The CAMEO-DAPA trial. **Circulation**, [S. l.], v. 148, p. 834-844, 2023.

BOZKURT, B. et al. Heart failure epidemiology and outcomes statistics: A report of the Heart Failure Society of America. **Journal of Cardiac Failure**, [S. l.], v. 29, p. 1412-1451, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRAUNWALD, E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 386, p. 2024-2034, 2022.

CARDOSO, R. et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **EClinicalMedicine**, [S. l.], v. 36, 2021.

CHATUR, S. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and deterioration in renal function. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 82, p. 1854-1863, 2023.

DESAI, A. S. et al. Effect of dapagliflozin on cause-specific mortality in patients with heart failure across the spectrum of ejection fraction: A participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. **JAMA Cardiology**, [S. l.], v. 7, p. 1227-1234, 2022.

GREENE, S. J.; BUTLER, J.; FONAROW, G. C. Início simultâneo ou sequencial rápido da terapia medicamentosa quádrupla para insuficiência cardíaca - otimizando a terapia com a necessidade de rapidez. **JAMA Cardiology**, [S. l.], v. 6, p. 743-744, 2021.

HEIDENREICH, P. A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, [S. l.], v. 145, p. e895-e1032, 2022.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (Ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.

JHUND, P. S. et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: A patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 28, p. 1956-1964, 2022.

LOPASCHUK, G. D.; VERMA, S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT₂) inhibitors: a state-of-the-art review. **JACC: Basic to Translational Science**, [S. l.], v. 5, p. 632-644, 2020.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 42, p. 3599-3726, 2021.

MCMURRAY, J. J. V. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

METRA, M. et al. Inibidores de SGLT₂ para a prevenção e o tratamento da insuficiência cardíaca: uma declaração científica da HFA e da HFAI. **ESC Heart Failure**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 3806-3825, 2025.

METRA, M. et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 25, p. 1115-1131, 2023.

PACKER, M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

PACKER, M. et al. Great Debate: SGLT₂ inhibitors should be first-line treatment in heart failure with reduced ejection fraction. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 45, p. 2186-2196, 2024.

PACKER, M.; MCMURRAY, J. J. Sequenciamento rápido baseado em evidências de medicamentos fundamentais para insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 23, p. 882-894, 2021.

PERKOVIC, V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019.

RAPOSEIRAS-ROUBIN, S. et al. Dapagliflozin in patients undergoing transcatheter aortic-valve implantation. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 392, p. 1396-1405, 2025.

RAZUK, V. et al. Inibidores de SGLT-2 e desfechos cardiovasculares em pacientes com e sem histórico de insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática e meta-análise. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 8, n. 6, p. 557-567, 2022.

SAVARESE, G. et al. Como lidar com a inércia terapêutica na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Uma declaração científica da Associação de Insuficiência Cardíaca da ESC. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 26, p. 1278-1297, 2024.

SOLOMON, S. D. et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 387, p. 1089-1098, 2022.

STOLFO, D. et al. Uso no mundo real de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida: Dados do Registro Sueco de Insuficiência Cardíaca. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 25, p. 1648-1658, 2023.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). **The Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

TALHA, K. M.; ANKER, S. D.; BUTLER, J. Inibidores de SGLT-2 na insuficiência cardíaca: uma revisão das evidências atuais. **International Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 5, n. 2, p. 82-90, 2023.

21

VON ELM, E. et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **British Medical Journal** v. 355, n. 7624, p. 806-808, 2007.

ZANNAD, F. et al. SGLT₂ inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **The Lancet**, [S. l.], v. 396, p. 819-829, 2020.