

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS

ISAAC CLEMENTINO DE SÁ

LUIS HENRIQUE CANDIDO CALLOU

JONATHAS LEITE SOBRAL

**A UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA SGLT2 EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

GARANHUNS – PE

2025

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE GARANHUNS

ISAAC CLEMENTINO DE SÁ

LUIS HENRIQUE CANDIDO CALLOU

JONATHAS LEITE SOBRAL

A UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA SGLT2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Linha de Pesquisa: Estudos em manejo clínico de agravos à saúde

Orientador: José Ferreira de Sousa Netto

Coorientadora: Amanda de Noronha Xavier

GARANHUNS – PE

2025

Catálogo na fonte: Biblioteca Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya Garanhuns

S111u SÁ, Isaac Clementino de

A utilização dos inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão integrativa/ Isaac Clemente de Sá; Luis Henrique Candido Callou; Jonathas Leite Sobral . – Garanhuns/PE, 2025.

25f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya Garanhuns.

Orientação: José Ferreira de Sousa Netto

Coorientação: Amandade Noronha Xavier

1 iSGLT2 2. Morbidade 3 Insuficiência 4 Dapagliflozina 5 Empagliflozina I.Sousa Netto, José Ferreira de. II. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns III. Título.

CDU: 616.12-008.315

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Maria Jessica Freire da Silva CRB-4/2212

ISAAC CLEMENTINO DE SÁ

LUIS HENRIQUE CANDIDO CALLOU

JONATHAS LEITE SOBRAL

A UTILIZAÇÃO DOS INIBIDORES DA SGLT2 EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya
Garanhuns), como requisito obrigatório para obtenção do
título de Bacharel em Medicina.

Aprovado em 23 de maio de 2025

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a). José Ferreira de Sousa Netto

Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns (Afya Garanhuns)

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como uma relevante causa de mortalidade, sendo assim, é essencial avaliar abordagens terapêuticas de caráter inovador. Nesse sentido, este trabalho objetivou analisar o impacto dos iSGLT2 em pacientes com IC. Nesse interim, a metodologia consistiu em uma revisão integrativa de 16 estudos, selecionados nas bases PubMed/MedLine e EBSCO, considerando critérios de elegibilidade bem delineados. Desse modo, os resultados apontaram para uma redução significativa de hospitalizações por IC, melhora na sobrevida e no controle metabólico, além de efeitos benéficos na função renal. Portanto, discute-se que esses fármacos, ao promoverem a natriurese e a modulação neuro-hormonal, podem, também, atenuar a sobrecarga do volume ventricular e contribuir de forma efetiva para o remodelamento cardíaco favorável. Embora haja limitações metodológicas, como populações heterogêneas e diferentes seguimentos, o conjunto de evidências sustenta a inclusão dos SGLT2 no tratamento padrão da IC. Assim, conclui-se que sua adoção repercute positivamente na morbimortalidade, trazendo perspectiva promissora para a prática clínica.

Palavras-chave: iSGLT2, morbidade, insuficiência, dapagliflozina, empagliflozina.

ABSTRACT

Heart failure (HF) remains a significant cause of mortality, and it is therefore essential to evaluate innovative therapeutic approaches. In this sense, this study aimed to analyze the impact of SGLT2 inhibitors in patients with HF. In the meantime, the methodology consisted of an integrative review of 16 studies, selected from the PubMed/MedLine and EBSCO databases, considering well-defined eligibility criteria. Thus, the results indicated a significant reduction in hospitalizations for HF, improved survival and metabolic control, in addition to beneficial effects on renal function. Therefore, it is argued that these drugs, by promoting natriuresis and neurohormonal modulation, can also attenuate ventricular volume overload and effectively contribute to favorable cardiac remodeling. Although there are methodological limitations, such as heterogeneous populations and different follow-ups, the body of evidence supports the inclusion of SGLT2 inhibitors in the standard treatment of HF. Thus, it is concluded that its adoption has a positive impact on morbidity and mortality, bringing a promising perspective for clinical practice.

Keywords: iSGLT2, morbidity, failure, dapagliflozin, empagliflozin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	10
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	11
2.3 Processo de seleção dos estudos	12
2.4 Representação visual: diagrama PRISMA	12
2.5 Extração e síntese de dados	13
2.6 Análise de qualidade	14
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
3.1 Identificação e seleção dos estudos	14
3.2 Características dos estudos incluídos	14
3.3 Alterações nos desfechos clínicos	19
3.3.1 Hospitalização por insuficiência cardíaca	19
3.3.2 Mortalidade geral e cardiovascular.....	19
3.3.3 Função cardíaca e remodelação	20
3.3.4 Parâmetros metabólicos	21
3.4 Mudanças adicionais ao longo do tempo.....	21
3.5 Comparação de resultados entre os estudos	21
3.6 Integração dos principais achados e comparação com a literatura pré-existente...	22
3.7 Mecanismos fisiopatológicos e possível contribuição dos iSGLT2.....	22
3.8 Relevância clínica e implicações terapêuticas.....	23
3.9 Limitações metodológicas e potenciais fontes de viés.....	24
3.10 Lacunas de conhecimento e perspectivas de pesquisa	24
3.11 Aplicabilidade dos Resultados e Recomendações Práticas.....	25
4 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
ANEXO A.....	30

O PRESENTE TRABALHO ESTÁ APRESENTADO NO FORMATO DE ARTIGO REQUERIDO PELA REVISTA CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES ISSN 1988-7833 QUALIS A4, CUJAS NORMAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS SE ENCONTRAM NO ANEXO A.

A utilização dos inibidores da sglt2 em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão integrativa

Use of sglt2 inhibitors in patients with heart failure: an integrative review

Uso de inibidores de sglt2 en pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión integradora

DOI: 10.55905/revconv.18n.5-160

Originals received: 4/11/2025

Acceptance for publication: 5/2/2025

Isaac Clementino de Sá

Graduando em Medicina

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns

Garanhuns – Pernambuco, Brasil

izacclementinosa2010@gmail.com

Luis Henrique Candido Callou

Graduando em Medicina

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns

Garanhuns – Pernambuco, Brasil

luiscandido015@gmail.com

Jonathas Leite Sobral

Graduando em Medicina

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns

Garanhuns – Pernambuco, Brasil

jonathassobrall@gmail.com

Samantha Alapenha Ferro Leite Sobral

Graduada em Medicina

Universidade de Pernambuco - UPE

Garanhuns – Pernambuco, Brasil

samanthalapenhafls@gmail.com

Amanda de Noronha Xavier

Doutora em Biociência Animal

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Garanhuns – Pernambuco, Brasil

amandadenoronha@gmail.com

José Ferreira de Sousa Netto
Mestrando em Educação para o Ensino na Área de Saúde
Faculdade Pernambucana de Saúde
Garanhuns – Pernambuco, Brasil
ferreira.netto@hotmail.com

1 INTRODUÇÃO

As tendências epidemiológicas vigentes, tanto no contexto nacional quanto internacional, evidenciam que as afecções cardiovasculares permanecem na vanguarda das causas de mortalidade, assumindo posição destacada em âmbito populacional. Nesse cenário, a manutenção de um envelhecimento saudável e funcional revela-se intrinsecamente vinculada à integridade do sistema cardiovascular, haja vista que, além da expressiva letalidade, tais enfermidades acarretam elevadas taxas de morbidade, culminando em prejuízos substanciais à qualidade de vida dos indivíduos (Hall; Hall, 2021).

A relevância fisiológica atribuída ao sistema cardíaco remonta aos primórdios do desenvolvimento humano, observando-se que o coração opera intensamente ao longo de toda a existência. Em condições fisiológicas, o débito cardíaco de um adulto sadio aproxima-se de 5 litros por minuto, número que reduz drasticamente entre os 65 e 80 anos de idade para cerca de 2,4 L/min. Esse decréscimo relaciona-se à menor atividade contrátil e à redução da massa muscular cardíaca (Hall; Hall, 2021).

Considerando esse contexto, sobressai-se a insuficiência cardíaca (IC) enquanto via final comum de uma miríade de doenças cardiovasculares crônicas. A diretriz elaborada conjuntamente pela American College of Cardiology Foundation (ACCF), American Heart Association (AHA) e Heart Failure Society of America (HFSA) define a IC como uma síndrome clínica complexa, muitas vezes associada a outros quadros patológicos. Trata-se de uma condição resultante de anormalidades estruturais ou funcionais que comprometem o enchimento ou a ejeção ventricular, manifestando-se por dispneia, fadiga e retenção hídrica (Loscalzo; Fauci; Kasper, 2024).

Entre os fatores predisponentes para o surgimento e a progressão da IC, destacam-se a disglícemia e o diabetes melito, que figuram como importantes riscos independentes de evolução para disfunção ventricular, mesmo na ausência de doença arterial coronariana. Observa-se que a probabilidade de IC em indivíduos com diabetes encontra-se entre duas a quatro vezes elevada, atingindo cerca de 12% dos pacientes diabéticos e podendo chegar a 22% em faixas etárias mais avançadas. Embora permaneça indefinida a correlação exata entre níveis

glicêmicos e risco de eventos na IC, estudos recentes apontam o potencial de fármacos específicos, como a empagliflozina — representativa dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) — em melhorar parâmetros de morbidade e mortalidade (Rohde *et al.*, 2018).

Ante o exposto, emerge a necessidade de investigação aprofundada acerca da aplicação clínica dos iSGLT2 no cenário terapêutico da insuficiência cardíaca. A relativa escassez de estudos robustos que exponham, de modo consolidado, as indicações, os efeitos benéficos e eventuais riscos impulsiona o presente estudo, cuja finalidade é compilar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o real impacto dessa classe farmacológica em pacientes com IC.

Dessa forma, o objetivo geral desta revisão consiste em avaliar a interferência dos iSGLT2 na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Para tanto, delinearam-se objetivos específicos: (a) revisar o mecanismo de ação e os potenciais efeitos benéficos e adversos dos iSGLT2 no tratamento da IC; (b) identificar as repercussões desses fármacos na IC com fração de ejeção reduzida, com ênfase em desfechos cardiovasculares; e (c) comparar os resultados obtidos com as principais moléculas da classe (dapagliflozina e empagliflozina) no que tange à redução de hospitalizações e mortalidade.

Em suma, os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) destacam-se não apenas como terapia eficaz para controle glicêmico em diabéticos, mas também na prevenção e tratamento da insuficiência cardíaca (IC), independentemente da presença de diabetes. Estudos recentes evidenciam redução de hospitalizações e aumento da longevidade, beneficiando tanto a saúde individual quanto coletiva. Academicamente, a compilação de dados sobre sua eficácia aprimora o raciocínio clínico e orienta intervenções mais precisas, além de embasar políticas públicas que promovam capacitação profissional e programas educacionais em cardiologia. A investigação surge para preencher lacunas sobre a aplicação clínica consolidada desses fármacos, visando estimular novos protocolos terapêuticos e ampliar o conhecimento científico. Portanto, essa abordagem busca avanços no manejo da IC, integrando inovações farmacológicas ao cuidado integral, e reforça a formação de profissionais alinhados às atualizações do setor, priorizando o bem-estar dos pacientes e a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

2 METODOLOGIA

O método de revisão integrativa foi adotado em virtude de sua capacidade de reunir e sintetizar resultados oriundos de diferentes desenhos de pesquisa, oferecendo uma visão ampla e crítica do tema (Botelho *et al.*, 2011). Tal abordagem viabiliza não apenas a coleta de estudos primários, mas também a análise de referências secundárias, permitindo a construção de um panorama abrangente sobre o estado do conhecimento em uma determinada área (Whittemore; Knalf, 2005). Nessa perspectiva, a revisão integrativa propicia a sistematização de descobertas, viabilizando uma melhor compreensão das lacunas científicas e das tendências de investigação, o que, na última análise, contribui para embasar futuras pesquisas e decisões clínicas (Torraco, 2016).

Nesse sentido, apresenta-se o problema de pesquisa: “Qual o impacto dos iSGLT2 na morbidade e mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca?”. Assim, busca-se elucidar a importância clínica desses agentes no manejo de uma condição de elevada consideração epidemiológica, muitas vezes tratada de forma fragmentada, sem contemplar integralmente seu perfil multifatorial.

Para a condução desta revisão integrativa, foram definidos parâmetros que englobaram a seleção das bases de dados de maior relevância na área, a elaboração de descritores e palavras-chave específicas, a aplicação de critérios de inclusão e exclusão de estudos, bem como a proteção e a descrição dos dados obtidos. Nesse processo, desenvolveu-se a recomendação de Botelho *et al.* (2011), que destaca a pertinência de um roteiro estruturado, favorecendo a uniformidade da coleta de informações e a subsequente análise crítica. Além disso, distribuiu-se a avaliação sistemática dos achados, que incluiu a identificação de convergências, divergências e lacunas temáticas, maior consistência à reflexão final.

A etapa subsequente envolveu o escrutínio da qualidade metodológica dos estudos, objetivando comparar a validade de seus resultados e a adequação de suas instruções (Whittemore; Knalf, 2005). Embora não tenha sido utilizado, de forma estrita, protocolos como o PRISMA, mantiveram-se uma preocupação constante com o rigor científico, incorporando princípios de transparência e reprodutibilidade na descrição dos procedimentos de busca, seleção e análise. Assim, a revisão integrativa consolida um arcabouço de evidências que respalda a discussão sobre o tema em foco, trazendo contribuições relevantes para a prática e para a pesquisa em saúde.

2.1 Fontes de dados e estratégia de busca

Em observância à necessidade de dados robustos e embasados em evidências, este estudo consultou inicialmente as bases PubMed/MedLine e EBSCO, ambas reconhecidas por sua abrangência na literatura médica e por sua alta relevância acadêmica. Foi estabelecida uma delimitação temporal de cinco anos anteriores à data atual, de modo a priorizar estudos recentes e condizentes com as práticas clínicas vigentes. A estratégia de busca contemplou descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave livres, associadas a operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT”) para abarcar simultaneamente “iSGLT2” e “Insuficiência Cardíaca”. Assim, termos como “iSGLT2”, “Dapagliflozin” e “Empagliflozin” foram empregados, direcionando a pesquisa de forma mais minuciosa.

Na plataforma PubMed/MedLine, filtros específicos restringiram a busca a publicações dos últimos cinco anos, classificadas como ensaios clínicos randomizados, metanálises ou revisões sistemáticas, redigidas em português, inglês ou espanhol e envolvendo adultos acima de 19 anos. Tal delineamento objetivou incrementar o rigor metodológico, focando investigações de maior nível de evidência, sem perder de vista a acessibilidade linguística. Esse refinamento permitiu selecionar estudos oriundos de ensaios bem delineados, sínteses robustas e revisões amplas, assegurando a qualidade do material pesquisado.

Na base EBSCO, em virtude de peculiaridades em seu mecanismo de busca, foram necessárias pequenas adaptações para reproduzir a essência da estratégia empregada no PubMed. Especificamente, restringiram-se os filtros a revisões de literatura e resenhas, desse modo, a primeira foi selecionada em detrimento da segunda, ao passo que assumem o papel de revisões de escopo abrangente ou sistematizadas. Além disso, aplicaram-se termos secundários e delimitações populacionais, segundo as particularidades da plataforma. Com isso, obteve-se maior equivalência nos resultados de ambas as bases, mantendo o foco em publicações de relevância clínica. Como consequência, os achados finais passaram por crivos rigorosos, compondo um conjunto de estudos fundamentais acerca dos iSGLT2 no contexto da insuficiência cardíaca.

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Em primeiro momento, foram elegíveis para esta revisão artigos originais (ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e estudos de coorte observacionais) que investigassem a aplicação de iSGLT2 em pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção (IC com fração de ejeção reduzida,

moderadamente reduzida ou preservada). Adicionalmente, permitiu-se a inclusão de estudos que analisassem subgrupos específicos desde que os desfechos principais contemplassem eventos cardiovasculares relevantes, como hospitalização por IC, mortalidade geral ou cardiovascular, e função renal.

Ademais, foram excluídos trabalhos que não contemplassem dados clínicos, como revisões narrativas sem descrição detalhada de metodologia, relatórios preliminares, artigos de opinião e editoriais. Também foram descartados estudos duplicados, pesquisas envolvendo apenas modelos experimentais animais ou *in vitro*, bem como publicações cuja íntegra não estivesse disponível para análise.

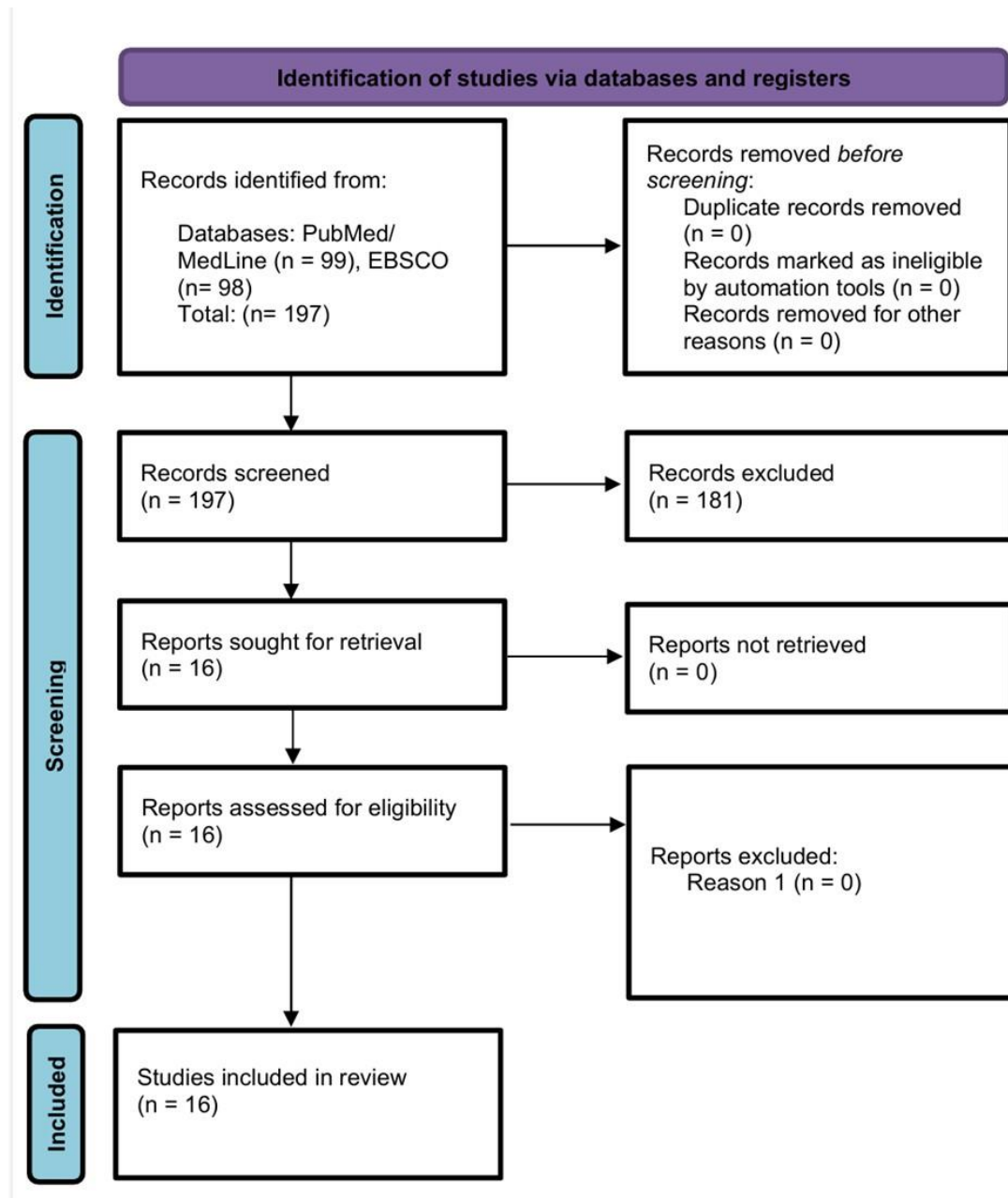
2.3 Processo de seleção dos estudos

A triagem foi conduzida em duas etapas. Primeiramente, dois revisores independentes examinaram os títulos e os resumos de todos os registros recuperados, excluindo-se aqueles evidentemente fora do escopo ou que não apresentassem relevância para o objeto de estudo. Em seguida, os artigos remanescentes tiveram seus textos completos avaliados detalhadamente, sendo mantidos no conjunto final aqueles que preenchiam integralmente os critérios de inclusão. Eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou por consulta a um terceiro avaliador com expertise na área, com o intuito de garantir transparência e confiabilidade ao processo.

2.4 Representação visual: diagrama PRISMA

Para retratar de maneira clara e detalhada o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, elaborou-se um diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Nesse fluxograma, discriminaram-se os números de registros identificados nas bases de dados, os estudos excluídos em cada fase — seja por duplicidade ou irrelevância —, além do quantitativo de artigos submetidos à avaliação integral e, finalmente, o total que compôs a análise qualitativa e quantitativa.

Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020 para Revisões Sistemáticas.



Fonte: autoria própria (2025); adaptado de PRISMA 2020 guidelines.

2.5 Extração e síntese de dados

Com base no conjunto de estudos incluídos, um protocolo de extração de dados foi elaborado para assegurar uniformidade e exatidão na coleta das informações. Entre os itens examinados, destacam-se dados sobre população-alvo (faixa etária, comorbidades associadas), tipo de desenho de estudo, intervenções (fármaco específico, dose utilizada, tempo de seguimento), desfechos primários (mortalidade, hospitalização, evolução de parâmetros

clínicos), desfechos secundários (parâmetros metabólicos e renais) e principais resultados. Posteriormente, os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas, o que facilitou a consolidação e a síntese dos achados, viabilizando tanto a apresentação descritiva quanto, quando cabível, a análise quantitativa combinada.

2.6 Análise de qualidade

Em síntese, a presente revisão sistemática fundamentou-se em uma metodologia acurada, de modo a garantir a seleção de evidências de alta relevância clínica acerca do uso de iSGLT2 em portadores de insuficiência cardíaca. Esse enfoque rigoroso objetivou a melhor compreensão dos benefícios e limitações da classe farmacológica em diferentes contextos cardiológicos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Identificação e seleção dos estudos

A busca inicial nas bases PubMed/MedLine e EBSCO resultou em um total de 197 registros. Após a remoção de trabalhos que não atendiam aos critérios de inclusão (por exemplo, estudos em modelos animais, artigos sem foco em insuficiência cardíaca, ou em iSGLT2), remaneceram 16 publicações para análise detalhada. Esses 16 estudos compõem o corpus investigado, não apresentando duplicações entre si e abarcando majoritariamente ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas ou meta-análises.

3.2 Características dos estudos incluídos

Os artigos contemplam uma variedade de delineamentos metodológicos. Dez deles consistem em ensaios clínicos randomizados de grande porte e meta-análises que reuniram dados desses e de outros estudos, enquanto os demais envolvem revisões sistemáticas e/ou investigações multicêntricas observacionais.

No que tange o aspecto populacional, abrangem pacientes com insuficiência cardíaca (IC) de diferentes etiologias, incluindo participantes tanto com fração de ejeção reduzida (IC-FER) quanto preservada (IC-FEP). Em muitos estudos, incluiu-se também o subgrupo de pacientes diabéticos ou com predomínio de doença renal crônica associada.

As intervenções medicamentosas pautaram-se no uso dos fármacos analisados pertencentes à classe dos iSGLT2, principalmente, dapagliflozina e empagliflozina, que foram

administradas isoladamente ou em conjunto com a terapia padrão para IC. Por fim, os desfechos culminaram em sua maior parte na investigação da mortalidade cardiovascular (CV) e hospitalização por IC como desfechos primários, embora algumas pesquisas também tenham analisado qualidade de vida (escore KCCQ) e função renal (taxa de filtração glomerular).

Figura 2: Características dos Estudos Seleccionados.

Estudo	Tipo de Estudo	População	Intervenção	Duração	Desfechos Avaliados	Resultados Principais
Packer <i>et al.</i> (2020)	Ensaio clínico randomizado.	3730 pacientes com IC-FER (classe II-IV, FE $\leq$ 40%), com ou sem DM2.	Empagliflozi na 10 mg/dia vs placebo, além da terapia padrão.	Mediana de 16 meses.	Composto primário (morte CV ou hospitalizaçã o por IC), total de hospitalizaçõ es por IC, função renal.	Redução de 25% no desfecho primário (HR=0,75; $p<0,001$) e menor piora da função renal; benefício consistente mesmo em pacientes sem diabetes.
Anker <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado.	5988 pacientes com IC-FEP (classe II-IV, FE $>$ 40%), com ou sem DM2.	Empagliflozi na 10 mg/dia vs placebo, além do tratamento usual.	Mediana de 26,2 meses.	Morte CV ou hospitalizaçã o por IC, total de hospitalizaçõ es por IC.	Redução de 21% no risco do desfecho primário (HR=0,79; $p<0,001$), principalmente via redução de hospitalizações por IC, efeito consistente em diabéticos e não-diabéticos.
Peikert <i>et al.</i> (2022)	Ensaio clínico randomizado	Subgrupo de 6263 pacientes com HFmrEF ou HFpEF (idade $\geq$ 40 anos)	Dapagliflozin a vs placebo	Mediana de 2,3 anos	Morte CV ou piora da IC, análise de segurança	Dapagliflozina reduziu o risco de morte CV/hospitalização por IC de forma consistente em todas as faixas etárias; perfil de segurança adequado.

Zannad et al. (2020)	Meta-análise	8474 pacientes (dapagliflozina + empagliflozina) com IC-FER	iSGLT2 (dapagliflozina ou empagliflozina) vs placebo	Variável conforme cada estudo	Mortalidade geral, morte CV, hospitalização por IC, desfechos renais	Redução de 13% na mortalidade global e de 14% na morte CV; 26% no risco combinado de morte CV ou hospitalização por IC; reforça benefício de classe.
Nassif et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado	324 pacientes com IC-FEP (classe II-III), com ou sem DM2	Dapagliflozina vs placebo	12 semanas	KCCQ (qualidade de vida), teste de caminhada de 6 minutos, parâmetros metabólicos	Melhora significativa no escore KCCQ (sintomas e limitações físicas), maior distância de caminhada, benefício em parâmetros metabólicos vs placebo.
Griffin et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado	20 pacientes com DM2 e IC crônica estável (estudo crossover)	Empagliflozina 10 mg/dia vs placebo	14 dias (crossover)	Efeitos diuréticos, parâmetros cardiorrenais (natriurese, ativação neuro-hormonal)	Empagliflozina promoveu diurese mais equilibrada, com menor ativação neuro-hormonal, apontando mecanismo favorável para IC.
Castellana et al. (2020)	Revisão sistemática e meta-análise.	1.703.519 pacientes com DM2 (base de 5 estudos observacionais).	Análise de elegibilidade para CANVAS, DECLARE, EMPA-REG etc.	-	Proporção de pacientes com DM2 que atenderiam critérios de inclusão dos CVOTs.	36,4% a 49,5% dos pacientes seriam elegíveis para as populações de diferentes CVOTs, maior generalização para DECLARE-TIMI 58 e menor para EMPA-REG.
Yamada et al. (2021)	Revisão sistemática e	32.949 participante	iSGLT2 vs GLP-1 RA vs	Variável	MACE, desfechos	iSGLT2 reduziram de forma robusta

	network meta-análise.	s com DM2 e doença renal crônica.	placebo (rede de 13 estudos).		renais, hospitalizações por IC.	hospitalização por IC e desfechos renais; GLP-1 RA não reduziu hospitalizações por IC.
Voorrips et al. (2022)	Revisão narrativa.	Pacientes com IC crônica (diversas etiologias).	iSGLT2 (diversas moléculas).	-	Foco em capacidade funcional, mecanismos musculares e exercício.	Sugere que iSGLT2 podem melhorar a tolerância ao exercício por mecanismos metabólicos e hemodinâmicos, mas ainda faltam estudos focalizados em desempenho físico.
Davies et al. (2022)	Revisão narrativa.	Adultos com DM2 e alto risco CV ou DCV estabelecida.	iSGLT2 e/ou GLP-1 RA (análise de grandes ensaios).	-	MACE, hospitalizações por IC, mortalidade, evolução renal.	iSGLT2 reduzem significativamente a progressão e hospitalização por IC, além de conferir proteção renal; evidencia mudança de paradigma no manejo de DM2.
Gallo et al. (2023)	Revisão narrativa.	Pacientes com CRS (cardiorrenal).	Biomarcadores e terapias, incluindo iSGLT2.	-	Mecanismos cardiorrenais, impacto prognóstico, abordagem farmacológica.	iSGLT2 mostram benefício duplo (cardíaco e renal), reduzindo hospitalizações e mortalidade em contexto cardiorrenal.
Kaze et al. (2022)	Meta-análise.	26.106 participantes com DM2 e doença renal diabética.	iSGLT2 vs placebo.	~2,5 anos (mediana).	MACE, composto renal, hospitalizações por IC, mortalidade.	iSGLT2 associados a menor risco de MACE, melhor função renal, redução de hospitalizações por

						IC e mortalidade, com boa segurança.
Ceriello et al. (2021)	Revisão narrativa.	Indivíduos com DM2 e risco de IC ou IC estabelecida.	Ênfase em rastreio, diagnóstico e manejo (iSGLT2).	-	Abordagens de triagem, uso de iSGLT2 e otimização terapêutica.	iSGLT2 são pilar do tratamento de IC em DM2, recomendando-se diagnóstico precoce e manejo multidisciplinar.
Liang et al. (2022)	Revisão narrativa.	Pacientes com HF + DM2 (HFrEF ou HFpEF).	Revisão de recomendações AHA/ACC/HFSA.	-	Uso de iSGLT2 para redução de morbimortalidade em HF + DM2.	iSGLT2 recomendados como 1ª linha para hiper/hiperglicemia + HF, reduzindo hospitalizações e morte CV (classe I nas diretrizes).
Hasebe et al. (2023)	Meta-análise.	N ~256.524 com DM2 em diversos RCTs (incluindo iSGLT2).	Comparação entre classes antidiabéticas sobre MACE e HF.	-	MACE, hospitalização por IC, mortalidade, meta-regressão com redução de HbA1c e peso.	iSGLT2 reduzem de forma notável hospitalização por IC, independente da redução de HbA1c; efeito se liga a mecanismos hemodinâmicos.
Tsai et al. (2023)	Meta-análise.	79.504 pacientes com DM2 (vs placebo ou outros AD).	iSGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin).	-	ACS, AVC isquêmico, doença arterial periférica, HF, mortalidade.	Efeito neutro para ACS e AVC isquêmico, mas redução significativa em mortalidade CV e HF (hospitalizações), confirmando benefício marcante em IC.

Fonte: autoria própria (2025), baseado em Packer *et al.* (2020), Anker *et al.* (2021), Peikert *et al.* (2022), Zannad *et al.* (2020), Nassif *et al.* (2021), Griffin *et al.* (2020), Castellana *et al.* (2020), Yamada *et al.* (2021), Voorrips *et al.* (2022), Davies *et al.* (2022), Gallo *et al.* (2023), Kaze *et al.* (2022), Ceriello *et al.* (2021), Liang *et al.* (2022), Hasebe *et al.* (2023), Tsai *et al.* (2023).

3.3 Alterações nos desfechos clínicos

3.3.1 Hospitalização por insuficiência cardíaca

Em linhas gerais, observou-se uma redução significativa nas taxas de internação por IC após a introdução de iSGLT2. Em metanálises que congregaram dados de grandes estudos clínicos (Kaze *et al.*, 2022), houve diminuição de aproximadamente 25% a 30% no risco de hospitalização, evidenciando consistência entre diferentes populações, incluindo pacientes com ou sem diabetes (Zannad *et al.*, 2020; Kaze *et al.*, 2022). Assim, delineamentos focados em indivíduos com IC-FER, como o EMPEROR-Reduced, demonstraram que o risco de primeira hospitalização por IC e de hospitalizações recorrentes também foi significativamente inferior no grupo que recebeu iSGLT2 em relação ao placebo.

3.3.2 Mortalidade geral e cardiovascular

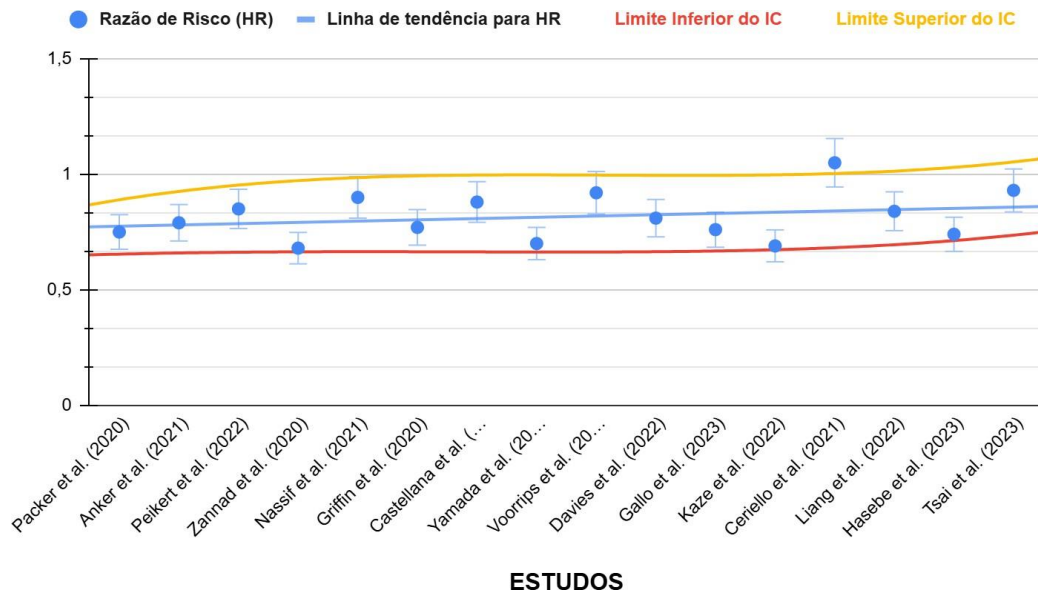
Os achados referentes à mortalidade, tanto geral quanto por causas cardiovasculares, corroboram para o benefício dos iSGLT2. Em média, houve redução entre 13% e 14% na mortalidade global (Zannad *et al.*, 2020). Ademais, a diminuição de mortes de etiologia CV também se mostrou relevante, situando-se de forma consistente na casa dos 14% a 20% em diversos estudos, a exemplo do DAPA-HF e do EMPEROR-Reduced, particularmente em populações com fração de ejeção reduzida. No entanto, é importante salientar que os benefícios, ainda que mais pronunciados em IC-FER, também se estenderam a pacientes com fração de ejeção preservada, a exemplo do estudo EMPEROR-Preserved, que evidenciou uma menor incidência de desfechos compostos de morte CV e hospitalização.

Nesse sentido, a análise dos estudos selecionados evidenciou que o uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) promoveu uma redução significativa da mortalidade geral e cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença concomitante de diabetes mellitus tipo 2. Os resultados demonstraram consistência em relação à diminuição do risco relativo de morte, especialmente nos estudos que avaliaram pacientes com fração de ejeção reduzida.

Conforme ilustrado na figura 1, todos os estudos, exceto Ceriello *et al.* (2021), apresentam razões de risco (HR) inferiores a 1,0, indicando benefício clínico dos iSGLT2 sobre os desfechos de mortalidade. Além disso, diversos intervalos de confiança (IC 95%) não cruzam a linha de referência (HR = 1,0), o que confere significância estatística aos achados.

A robustez desses dados reforça o potencial dos iSGLT2 como agentes cardioprotetores, corroborando as diretrizes recentes da European Society of Cardiology (ESC) e da American Heart Association (AHA), que recomendam sua incorporação precoce no manejo farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Figura 3: Análise Comparativa dos Efeitos dos iSGLT2 na Morbimortalidade em IC



Fonte: Autoria própria (2025).

3.3.3 Função cardíaca e remodelação

O impacto dos iSGLT2 na remodelação cardíaca foi avaliado por meio de parâmetros como fração de ejeção, volumes ventriculares e biomarcadores de estresse miocárdico (BNP ou NT-proBNP). Ensaios como o PRESERVED-HF Trial (Nassif *et al.*, 2020) e a análise de subgrupos do DELIVER reforçaram melhoras discretas, mas clinicamente relevantes, na fração de ejeção e na classe funcional dos pacientes. Em alguns casos, verificou-se decréscimo dos níveis de NT-proBNP ao longo do seguimento, sugerindo potencial efeito na contenção da progressão da doença. Dentre revisões narrativas mais mecanicistas, Griffin *et al.* (2020) atribui parte desse efeito à modulação hemodinâmica e à melhora do balanço de fluidos — com redução da pressão de enchimento ventricular —, o que atenua o grau de estresse diastólico.

3.3.4 Parâmetros metabólicos

A classe dos iSGLT2 apresenta efeitos que transcendem a regulação glicêmica. Ainda que o controle do perfil glicêmico seja consideravelmente relevante em pacientes diabéticos, alguns estudos (Voorrips *et al.*, 2022; Davies *et al.*, 2022) destacaram benefícios adicionais, como estabilização ou leve redução da pressão arterial sistêmica e redução modesta no peso corporal, aspectos essenciais no manuseio de indivíduos com IC. Ademais, a preservação ou melhora da função renal foi observada em análises específicas, com redução na progressão de albuminúria e desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular.

3.4 Mudanças adicionais ao longo do tempo

Alguns trabalhos relacionaram o uso de iSGLT2 com incremento na capacidade de exercício e melhorias em funcionalidades funcionais (teste de caminhada de 6 minutos, escore KCCQ de qualidade de vida). Tais mudanças tornam-se mais evidentes a partir de 3 a 6 meses de tratamento, persistindo durante o seguimento de até 2 anos em estudos com amostras maiores (Voorrips *et al.*, 2022). Além disso, foi relatada ligeira redução nos níveis de triglicerídeos e colesterol LDL em certos estudos, embora esse benefício metabólico não seja o foco primário de iSGLT2. Já alterações no HDL ou nas características abdominais não foram uniformes entre as pesquisas, pois variações de acordo com as características da amostra e o acompanhamento dietético e de atividade física.

3.5 Comparação de resultados entre os estudos

Embora todos os 16 estudos apontem evidências de melhora tanto em parâmetros clínicos quanto prognósticos, nota-se certa heterogeneidade nos tamanhos de efeito, atribuível a variações metodológicas. Ainda assim, a redução de hospitalizações e de mortalidade constitui consenso majoritário, reforçando o papel dos iSGLT2 como terapia de destaque na IC. De modo geral, observou-se que a empagliflozina e a dapagliflozina, com maior número de evidências robustas, tendem a apresentar magnitudes de benefício semelhantes, enquanto a canagliflozina — menos investigada em ensaios cardiovasculares específicos de IC — também exibe resultados promissores em estudos que abarcaram pacientes com disfunção cardíaca e doença renal crônica concomitante.

3.6 Integração dos principais achados e comparação com a literatura pré-existente

Os estudos que compuseram esta revisão convergem ao apontar redução significativa na taxa de hospitalização por IC em pacientes tratados com iSGLT2, notadamente dapagliflozina e empagliflozina (Packer *et al.*, 2020; Anker *et al.*, 2021; Zannad *et al.*, 2020). Observou-se, ainda, impacto favorável na mortalidade cardiovascular (CV) e, em alguns casos, na mortalidade por todas as causas (Zannad *et al.*, 2020; Kaze *et al.*, 2022). Resultados semelhantes encontram respaldo em outros grandes ensaios clínicos publicados nos últimos anos, como DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, que já figuram em diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de IC-FER. A adição de dados referentes à IC-FEP reforça o potencial desses fármacos mesmo em grupos tradicionalmente menos responsivos às intervenções clássicas, como é o caso de pacientes com fração de ejeção maior que 40%.

Quando confrontados com a literatura pré-existente, esses achados destacam um efeito de classe para os iSGLT2. Ensaios como o DECLARE-TIMI 58, embora direcionado inicialmente à prevenção de eventos em DM2, já sugeriam proteção contra hospitalizações por IC (independentemente de haver doença imposta) (Wiviott *et al.*, 2019). Metanálises e revisões recentes encontraram uma consistência notável nesses resultados, observados tanto em pacientes com quanto sem DM2, evidenciando que a melhora clínica não se restringe apenas ao controle glicêmico (Zannad *et al.*, 2020; KAZE *et al.*, 2022).

Além disso, em comparação com fármacos de outras classes, como agonistas de GLP-1 ou inibidores de DPP-4, os iSGLT2 se mostram superiores na prevenção de desfechos de IC, ainda que o impacto em desfechos ateroscleróticos (por exemplo, infarto agudo do miocárdio) seja mais discreto (Tsai *et al.*, 2023). Assim, a literatura mais atual – incluindo as diretrizes das sociedades cardiológicas – tem rapidamente incorporado as evidências favoráveis a essa classe, posicionando as moléculas dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina como pilares do tratamento em indivíduos com IC, mesmo na ausência de DM2.

3.7 Mecanismos fisiopatológicos e possível contribuição dos iSGLT2

A insuficiência cardíaca é caracterizada por desequilíbrios orgânicos que afetam o débito cardíaco, a perfusão tecidual e o status de volume. Nesse contexto, os iSGLT2, atuam principalmente no túbulo contornado proximal dos néfrons e promovem a redução na reabsorção de glicose e sódio. Na prática, isso se traduz em natriurese e leve diurese osmótica, equilibrando o volume circulante e reduzindo a sobrecarga ventricular (Griffin *et al.*, 2020). Tal

ação atenua os episódios de congestão, contribuindo para menor necessidade de hospitalização por IC.

Outro ponto a ressaltar é a influência benéfica sobre a função endotelial e inflamatória, uma vez que os iSGLT2 parecem modular fatores pró-inflamatórios, reduzindo a atividade do sistema nervoso simpático e consequente estresse oxidativo miocárdico. Essa regulação pode frear a evolução do remodelamento cardíaco (Peikert *et al.*, 2022). Em pacientes com DM2, esses mecanismos se somam ao melhor controle glicêmico, diminuindo complicações micro e macrovasculares. Já em indivíduos sem DM2, a melhora estaria vinculada, sobretudo, à queda da pré-carga, à proteção renal e à estabilidade hemodinâmica, fazendo com que os iSGLT2 sejam vistos como um tipo de “inotrópico metabólico” indireto.

3.8 Relevância clínica e implicações terapêuticas

A IC representa elevado impacto econômico no sistema de saúde, dada sua alta taxa de internações e mortalidade. A capacidade de um fármaco reduzir hospitalizações, retardar a progressão da doença e prolongar a sobrevida é de grande valia para pacientes, médicos e gestores de saúde. Os iSGLT2, ao incidirem positivamente em todos esses domínios, exibem um perfil único dentro do arsenal terapêutico da IC. Ensaio como o EMPEROR-Reduced (Packer *et al.*, 2020) e EMPEROR-Preserved (Anker *et al.*, 2021) alinham-se ao DAPA-HF na construção de evidências que respaldam o uso desses inibidores em praticamente todos os perfis de fração de ejeção. Essa abordagem multialvo (IC com FE reduzida ou preservada, com ou sem DM2) favorece a implementação prática, uma vez que grande parte dos indivíduos acometidos por IC apresenta alguma comorbidade metabólica ou renal.

No manejo clínico, costuma-se combinar iSGLT2 com outras classes consagradas, como inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina-neprilisina (ARNI), betabloqueadores e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM). A literatura atual sinaliza que a adição de um iSGLT2 confere vantagens adicionais, atuando em aspectos não cobertos pelos fármacos tradicionais, como a “descongestão” duradoura, sem ativação neuro-hormonal intensa (Griffin *et al.*, 2020). Nesse contexto, torna-se fundamental uma avaliação minuciosa quanto à função renal basal e às condições hemodinâmicas do paciente, já que, embora robustos, esses resultados ainda requerem individualização terapêutica.

Ademais, há que se considerar aspectos econômicos e de adesão: se, por um lado, os iSGLT2 ainda podem apresentar custos relativamente elevados em alguns sistemas de saúde, por outro, a redução de internações e desfechos fatais pode compensar tal investimento. Essa

balança custo-benefício tem sido favorável em diversas análises econômicas, incentivando a incorporação progressiva desses fármacos aos protocolos assistenciais, inclusive no Brasil.

Em consonância com a Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 10, de 13 de setembro de 2024 (Brasil, 2024), que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a dapagliflozina foi incorporada como opção terapêutica no manejo farmacológico da insuficiência cardíaca. De acordo com o protocolo estabelecido, a dapagliflozina está indicada para pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que se encontrem nas classes funcionais II a IV da New York Heart Association (NYHA), apresentem fração de ejeção ventricular esquerda reduzida ($< 40\%$) e manifestem sintomas clínicos característicos, como dispneia aos esforços, sinais de congestão e piora clínica recente, evidenciada por episódios de internação hospitalar.

3.9 Limitações metodológicas e potenciais fontes de viés

Alguns artigos incluídos apresentam limitações como diferenças na definição de desfechos, heterogeneidade de populações e protocolos de seguimento de curta duração. Enquanto as metanálises reúnem amplo número de pacientes, elas podem sofrer influência de vieses inerentes aos estudos primários, como exclusão de indivíduos muito idosos ou com comorbidades graves não cardiometabólicas. Além disso, a presença de conflitos de interesse em ensaios patrocinados pela indústria farmacêutica é outro aspecto a ser considerado, ainda que a maior parte das publicações analisadas descreva procedimentos de transparência na divulgação de resultados.

3.10 Lacunas de conhecimento e perspectivas de pesquisa

Apesar dos avanços, os mecanismos exatos pelos quais os iSGLT2 melhoram a sobrevida em pacientes sem diabetes tipo 2 permanecem controversos. Embora a natriurese e a redução do volume intravascular sejam reconhecidas como fundamentais, outros fatores – como modulação anti-inflamatória, função endotelial e vias metabólicas – carecem de investigação aprofundada. Subgrupos específicos, como pacientes com doença renal crônica avançada (TFG < 30 mL/min) ou em diálise peritoneal, ainda são pouco representados, limitando a extrapolação dos resultados (Kaze *et al.*, 2022). Além disso, faltam estudos de longo prazo para avaliar se o uso contínuo por 5-10 anos reduz a incidência de remodelamento cardíaco adverso ou a necessidade de transplante. A atenção à insuficiência cardíaca em estágios avançados (NYHA

III-IV) também demanda ensaios específicos, já que a segurança pode variar conforme a gravidade. O uso combinado de iSGLT2 e ARNI abre novas perspectivas, exigindo investigações sobre sinergia, efeitos cumulativos e biomarcadores que reflitam essas interações. Em paralelo, pesquisas futuras devem priorizar a caracterização de fenótipos cardiometabólicos, inflamação tecidual e regulação do eixo adipocinas-citocinas. Esses avanços permitirão direcionar o uso desses fármacos para subpopulações específicas, otimizando resultados clínicos e segurança terapêutica.

3.11 Aplicabilidade dos Resultados e Recomendações Práticas

A consolidação dos dados aqui apresentados sugere fortemente a incorporação de iSGLT2 como parte do tratamento padrão para pacientes com IC, tanto para a redução de hospitalizações quanto para o controle de parâmetros hemodinâmicos. A decisão sobre qual molécula utilizar (dapagliflozina, empagliflozina ou canagliflozina) pode depender de aspectos como função renal basal, status glicêmico e tolerabilidade individual. Em termos de saúde pública, tais achados podem promover redução dos custos hospitalares relacionados a internações por IC, além de potencialmente melhorar a sobrevida e a qualidade de vida. Contudo, para uma implementação efetiva, é fundamental o acompanhamento rigoroso da função renal, o monitoramento de eventos adversos e a adequação do tratamento às diretrizes vigentes, contribuindo para o manejo seguro e eficaz dos pacientes com insuficiência cardíaca.

4 CONCLUSÃO

Os estudos avaliados sobre iSGLT2 no contexto da insuficiência cardíaca (IC) demonstram benefícios expressivos em pacientes com diferentes perfis, incluindo aqueles com fração de ejeção reduzida (IC-FER) ou preservada (IC-FEP). Em geral, há redução das taxas de hospitalização e queda relevante na mortalidade cardiovascular, trazendo vantagens além do controle da glicemia. Os mecanismos oferecidos envolvem controle do balanço de sódio, diminuição do estresse miocárdico e melhoria da função cardiorrenal, o que auxilia no controle dos sintomas e na prevenção de atrasos graves.

Não obstante, o consenso geral aponta que a utilização dos iSGLT2 representa um marco promissor no cuidado integral do paciente com IC, trazendo impactos positivos expressivos na redução de mortalidade, hospitalizações e piora clínica. Diante do alto índice de morbidade associado à IC e de sua prevalência crescente em um contexto de envelhecimento populacional, a adoção dessa classe farmacológica pode configurar um salto qualitativo, aproximando a

prática médica de um modelo mais eficiente, centrado na evidência científica e com foco no desfecho mais importante de todos: a preservação da vida e a manutenção de um estado clínico mais estável.

Assim, é válido concluir que os iSGLT2 têm a potencialidade de redefinir o manejo da insuficiência cardíaca, exigindo, contudo, maior refinamento nas estratégias de individualização terapêutica, na seleção criteriosa de pacientes e no monitoramento rigoroso dos parâmetros de segurança para garantir uma aplicação bem-sucedida dessa inovadora abordagem.

Entretanto, embora a robustez dos resultados seja inegável, há de se ressaltar algumas limitações e lacunas. A heterogeneidade das populações envolvidas em diferentes estudos pode influenciar o grau de benefício observado. A ausência de dados mais específicos sobre subgrupos ultra-especializados (por exemplo, pacientes com cardiomiopatias hereditárias ou idosos extremamente frágeis) indica a necessidade de investigações focalizadas nesse perfil de doentes. Além disso, o real impacto em termos de custos, adesão terapêutica e prática clínica cotidiana requer avaliações de longo prazo e estudos de efetividade comparativa, sobretudo em cenários com recursos limitados.

REFERÊNCIAS

ANKER, S. D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451-1461, 2021.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>. Acesso em: 02 mai. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. **Portaria Conjunta SAES/SECTICS nº 10, de 13 de setembro de 2024**. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 02 mai. 2025.

BRIASOULIS, A.; AL DHAYBI, O.; BAKRIS, G. L. SGLT2 inhibitors and mechanisms of hypertension. **Current Cardiology Reports**, v. 20, p. 1-7, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-018-0943-5>. Acesso em: 02 mai. 2025.

BRUTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. Porto Alegre: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788580556155. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580556155/>. Acesso em: 02 mai. 2025.

CASTELLANA, M. *et al.* Generalizability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors cardiovascular outcome trials to the type 2 diabetes population: a systematic review and meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 19, p. 67, 2020.

CERIELLO, A. *et al.* Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, p. 220, 2021.

DAVIES, M. J. *et al.* Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, p. 159, 2022.

FERRANNINI, E. *et al.* Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 2, p. 499-508, 2014. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/72227>. Acesso em: 02 mai. 2025.

FILIPPAS-NTEKOUAN, S.; FILIPPATOS, T. D.; ELISAF, M. S. SGLT2 inhibitors: are they safe? **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 1, p. 72-82, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2018.1394152>. Acesso em: 02 mai. 2025.

GALLO, G. *et al.* New insight in cardiorenal syndrome: from biomarkers to therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5089, 2023.

GARCIA-ROPERO, A.; BADIMON, J. J.; SANTOS-GALLEGO, C. G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 14, n. 12, p. 1287-1302, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17425255.2018.1551877>. Acesso em: 02 mai. 2025.

GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. **Métodos de Pesquisa**. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009. 120 p. ISBN 978-85-386-0071-8. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf>. Acesso em: 02 mai. 2025.

GRIFFIN, M. *et al.* Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. **Circulation**, v. 142, n. 11, p. 1028-1039, 2020.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall – Tratado de Fisiologia Médica**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788595158696. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/>. Acesso em: 02 mai. 2025.

HASEBE, M. *et al.* Efficacy of antihyperglycemic therapies on cardiovascular and heart failure outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized cardiovascular outcome trials. **Cardiovascular Diabetology**, v. 22, p. 73, 2023.

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. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 17, p. e263-e421, 2022.

- KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia básica e clínica**. Porto Alegre: Grupo A, 2023. E-book. ISBN 9786558040194. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040194/>. Acesso em: 02 mai. 2025.
- KAZE, A. D. *et al.* Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, p. 66, 2022.
- LIANG, B. *et al.* Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the treatment of diabetes with heart failure. **Cardiovascular Diabetology**, v. 21, p. 119, 2022.
- LOSCALZO, J.; FAUCI, A. S.; KASPER, D. L.; *et al.* **Medicina Interna de Harrison**. [S.l.]: Grupo A, 2024. E-book. ISBN 9786558040231. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558040231/>. Acesso em: 02 mai. 2025.
- MARTINS, H. S. *et al.* **Emergências clínicas: abordagem prática**. USP. 10. ed. São Paulo: Manole, 2015.
- MCDONAGH, T. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Heart Journal**, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. Acesso em: 02 mai. 2025.
- NASSIF, M. E. *et al.* The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1954-1960, 2021.
- PACKER, M. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190>. Acesso em: 02 mai. 2025.
- PATORNO, E. *et al.* Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: results from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 3, p. 442-454, 2022. Disponível em: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/dom.14593>. Acesso em: 02 mai. 2025.
- PONIKOWSKI, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)**, v. 74, n. 10, p. 1037-1147, 2016.
- RODRIGUES, L. L. *et al.* Benefício do uso de inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) em pacientes com Diabetes Mellitus 2 e Insuficiência Cardíaca. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 9, p. 1-9, 2020.
- ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436-459, 2018. Disponível em:

<https://abccardiol.org/article/diretriz-brasileira-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-eaguda/>. Acesso em: 02 mai. 2025.

SAEED, M. A.; NARENDHAN, P. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 2493-2505, 2014. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S50963>. Acesso em: 02 mai. 2025.

TORRACO, R. J. Escrevendo revisões integrativas de literatura: usando o passado e o presente para explorar o futuro. **Human Resource Development Review**, v. 15, n. 4, p. 404-428, 2016.

TSAL, P. C. *et al.* Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Cardiovascular Diabetology**, v. 22, p. 89, 2023.

VALLON, V. *et al.* SGLT2 mediates glucose reabsorption in the early proximal tubule. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 22, n. 1, p. 104-112, 2011. Disponível em: https://journals.lww.com/jasn/fulltext/2011/01000/sglt2_mediates_glucose_reabsorption_in_the_early.17.aspx. Acesso em: 02 mai. 2025.

VALLON, V.; VERMA, S. Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function. **Annual Review of Physiology**, v. 83, p. 503-528, 2021. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-physiol-031620-095920>. Acesso em: 02 mai. 2025.

VOORRIPS, S. N. *et al.* Could SGLT2 inhibitors improve exercise intolerance in chronic heart failure? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8631, 2022.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. A revisão integrativa: metodologia atualizada. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WIVIOTT, SD *et al.* Dapagliflozina e resultados cardiovasculares em diabetes tipo 2. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

YAMADA, T. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, p. 14, 2021.

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**, v. 396, n. 10254, p. 819-829, 2020.

ZINMAN, B. *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/>. Acesso em: 02 mai. 2025.

ANEXO A

Contribuciones a Las Ciencias Sociales – **Diretrizes para Autores**

A Contribuciones a Las Ciencias Sociales aceita apenas artigos originais, não publicados em outros periódicos. Aceitamos artigos apresentados em eventos, desde que essas informações sejam disponibilizadas pelos autores.

As normas para formatação e preparação de originais são:

- Máximo de 25 páginas:
 - Idiomas permitidos: Português, Inglês ou Espanhol;
 - Autoria: máximo de 8 autores por artigo:
 - Fonte Times New Roman tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5;
 - As Figuras e Tabelas devem vir correspondentes do texto, editáveis, em fonte 10, tanto para o conteúdo quanto para o título (que deve vir logo acima dos elementos gráficos) e fonte (que deve vir logo abaixo do elemento gráfico).
 - Título em português, inglês e espanhol, no início do arquivo, com fonte 14;
 - Resumo e palavras-chave com espaçamento simples, logo abaixo do título;
 - As referências devem seguir as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).
 - O arquivo submetido não deve conter a identificação dos autores.
 - Para baixar o Template para os autores [click aqui](#)
-