INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: IMPACTO SOBRE HOSPITALIZAÇÕES E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR — UMA REVISÃO INTEGRATIVA

SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE: IMPACT ON HOSPITALIZATIONS AND CARDIOVASCULAR MORTALITY — AN INTEGRATIVE REVIEW

Ayla Carolline Prado Lima[1], Graziela Duailibe Lira[1], Hericlys Mateus de Freitas[1], Marcus Vinícius Magalhães de Melo[1], Hugo Almeida Campos[1], Raphael Navarro Aquilino[2].

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Palmas. Email: Ahugoc12@gmail.com; **2.** Professor do curso de Medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Palmas. Email: navarro.med@icloud.com.

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) permanece como importante causa de internação hospitalar no Brasil, com mortalidade intra-hospitalar em ascensão. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), inicialmente desenvolvidos como antidiabéticos, passaram a integrar a terapia de base da IC. **Objetivo:** Analisar o impacto dos iSGLT2 sobre hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC, independentemente da presença de diabetes mellitus. **Método:** Revisão integrativa nas bases PubMed/MEDLINE e BVS/LILACS, com descritores DeCS/MeSH combinados por operadores booleanos, abrangendo os últimos dez anos e restrita a ensaios clínicos randomizados de desfecho. **Resultados:** Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 20.725 participantes. A redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da IC variou de 18% a 26%, com efeito homogêneo em todo o espectro de fração de ejeção. A redução das hospitalizações por IC foi consistente e estatisticamente significativa em todos os ensaios, enquanto o efeito sobre a mortalidade cardiovascular isolada foi heterogêneo, alcançando significância estatística em apenas um dos quatro ensaios. **Conclusão:** Os iSGLT2 reduzem de forma consistente as hospitalizações por IC, enquanto o benefício sobre a mortalidade cardiovascular isolada é de menor magnitude e menos uniforme entre os ensaios individuais.
Palavras-chave: Insuficiência cardíaca. Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose. Hospitalização. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) remains a major cause of hospital admission in Brazil, with rising in-hospital mortality. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), initially developed as antidiabetic agents, have become part of baseline HF therapy. **Objective:** To analyze the impact of SGLT2i on HF hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with HF, regardless of the presence of diabetes mellitus. **Method:** Integrative review in PubMed/MEDLINE and BVS/LILACS, using DeCS/MeSH descriptors combined with boolean operators, covering the last ten years and restricted to randomized outcome trials. **Results:** Four randomized controlled trials were included, totalling 20,725 participants. The reduction of the composite outcome of

cardiovascular death or worsening HF ranged from 18% to 26%, with a homogeneous effect across the whole ejection fraction spectrum. The reduction in HF hospitalizations was consistent and statistically significant in all trials, whereas the effect on cardiovascular mortality alone was heterogeneous, reaching statistical significance in only one of the four trials. **Conclusion:** SGLT2i consistently reduce HF hospitalizations, whereas the benefit on cardiovascular mortality alone is smaller in magnitude and less uniform across individual trials.
Keywords: Heart failure. Sodium-glucose transporter 2 inhibitors. Hospitalization. Mortality.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum de diversas cardiopatias e uma das principais causas de internação hospitalar no país. Um estudo de tendência temporal com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde analisou 2.851.437 internações em homens e 2.749.424 em mulheres entre 2000 e 2021. As taxas de internação caíram: de 6,7% a 8,1% ao ano nos homens, de 7,5% a 8,3% nas mulheres. A mortalidade durante a internação, no entanto, subiu: de 1,8% a 3,6% ao ano em homens e de 3,1% a 3,5% em mulheres.[1] Há menos internações, mas cada uma tende a ser mais grave, o que reforça a necessidade de terapias capazes de prevenir descompensações. Esse cenário dá ao tema relevância científica e social direta: saber qual classe terapêutica de fato reduz os desfechos mais custosos da IC, hospitalização e morte, muda a prática clínica e a qualidade de vida de milhares de pacientes.

O tratamento da IC com fração de ejeção reduzida consolidou-se, historicamente, em torno de três classes: bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueadores e antagonistas mineralocorticoides. Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) entraram nesse cenário de forma inesperada: criados como hipoglicemiantes, acabaram demonstrando benefício cardiovascular reprodutível e hoje integram as diretrizes nacional[2] e europeia[3] como terapia de base, com recomendação Classe I e nível de evidência A em todo o espectro de fração de ejeção.

Apesar dessa recomendação consolidada, poucos trabalhos de graduação comparam diretamente os quatro grandes ensaios que sustentam essa evidência, DAPA-HF,[4] EMPEROR-Reduced,[5] EMPEROR-Preserved[6] e DELIVER,[7] quanto a uma distinção específica: a redução das hospitalizações por IC é uniforme entre eles, mas o efeito sobre a mortalidade cardiovascular isolada varia bastante de um estudo para outro. Essa lacuna é relevante porque a comunicação simplificada de que a classe reduz mortalidade não encontra respaldo uniforme quando os ensaios são analisados individualmente, o que pode gerar expectativas desalinhadas com a evidência disponível.

Este estudo tem como objetivo analisar o impacto dos inibidores de SGLT2 sobre hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC, independentemente da presença de diabetes mellitus.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa da literatura, norteada pela seguinte pergunta: qual o impacto dos inibidores de SGLT2 sobre hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes com IC, independentemente da presença de diabetes mellitus? A questão foi estruturada pela estratégia PICO, considerando população (adultos com IC, em qualquer faixa de fração de ejeção), intervenção (dapagliflozina ou empagliflozina), comparação (placebo associado à terapia otimizada) e desfechos (hospitalização por IC e morte cardiovascular).

A busca foi realizada em agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), utilizando os descritores controlados DeCS/MeSH “Heart Failure”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Hospitalization” e “Mortality”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR conforme a seguinte estratégia: (“Heart Failure”[MeSH] OR “heart failure”[tiab]) AND (“Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”[MeSH] OR dapagliflozin[tiab] OR empagliflozin[tiab]) AND (hospitalization[tiab] OR “cardiovascular death”[tiab] OR mortality[tiab]).

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos primários, do tipo ensaio clínico randomizado de desfecho; publicações dos últimos dez anos (2016 a 2026); texto completo disponível na íntegra em meio eletrônico; idiomas português, inglês ou espanhol; população de adultos com IC; intervenção com dapagliflozina ou empagliflozina comparada a placebo associado à terapia otimizada; e relato de hospitalização por IC e/ou mortalidade cardiovascular como desfecho. Foram excluídos estudos secundários: revisões, metanálises e diretrizes; estudos conduzidos exclusivamente em populações com diabetes mellitus sem IC; estudos com outras gliflozinas; investigações restritas à IC aguda ou ao choque cardiogênico; análises post hoc e de subgrupo de ensaios já incluídos; publicações duplicadas entre as bases; e editoriais, cartas ao editor, comentários e resumos de congresso.

Restringir a síntese a estudos primários evita um problema específico: incluir ao mesmo tempo os ensaios e as revisões que os agregam faria o mesmo conjunto de dados pesar duas vezes. Por isso, metanálises, diretrizes de sociedades de cardiologia e estudos epidemiológicos nacionais entraram apenas como literatura de apoio, usada para contextualizar e discutir os achados, sem compor o corpus analítico desta revisão.

A seleção seguiu duas etapas independentes: leitura de títulos e resumos, depois leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis. Depois de excluídas as duplicatas entre bases, os estudos secundários e as análises post hoc dos próprios ensaios, quatro ensaios clínicos randomizados atenderam integralmente aos critérios de elegibilidade e compuseram a síntese final. Por tratar-se de revisão de literatura baseada em dados de domínio público, não houve necessidade de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Os quatro ensaios clínicos randomizados incluídos totalizaram 20.725 participantes. Suas características e principais desfechos estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características e desfechos dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo (ano)	FEVE	n	Desfecho primário HR (IC95%)	Hospitalização por IC HR (IC95%)	Morte CV HR (IC95%)
DAPA-HF (2019)[1]	≤ 40%	4.744	0,74 (0,65–0,85)	0,70 (0,59–0,83)[a]	0,82 (0,69–0,98)
EMPEROR-Reduced (2020)[2]	≤ 40%	3.730	0,75 (0,65–0,86)	0,70 (0,58–0,85)[b]	0,92 (0,75–1,12)
EMPEROR-Preserved (2021)[3]	> 40%	5.988	0,79 (0,69–0,90)	0,73 (0,61–0,88)[b]	0,91 (0,76–1,09)
DELIVER (2022)[4]	> 40%	6.263	0,82 (0,73–0,92)	0,79 (0,69–0,91)[c]	0,88 (0,74–1,05)

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CV: cardiovascular. [a]Primeiro evento de piora da IC; [b]Total de hospitalizações por IC; [c]Piora da insuficiência cardíaca.
Fonte: elaborada pelos autores a partir das referências 4 a 7.

Na IC com fração de ejeção reduzida, o DAPA-HF testou dapagliflozina em 4.744 pacientes: redução de 26% no desfecho composto de piora da IC ou morte cardiovascular, ao longo de 18,2 meses de seguimento mediano, com número necessário para tratar (NNT) de 21. O EMPEROR-Reduced avaliou empagliflozina em 3.730 pacientes e chegou a um resultado parecido: redução de 25%, NNT de 19.[5] Dois ensaios independentes, com moléculas diferentes e populações semelhantes, convergiram na magnitude do efeito, o que deu robustez ao efeito de classe e ajudou a consolidar os iSGLT2 como o quarto pilar terapêutico nesse fenótipo.

O benefício também apareceu em frações de ejeção mais altas. O EMPEROR-Preserved, com 5.988 pacientes de FEVE acima de 40%, mostrou redução de 21% no desfecho primário;[6] o DELIVER, com 6.263 pacientes, mostrou 18%.[7] É um achado relevante: pela primeira vez, uma classe farmacológica trouxe benefício consistente para uma população que, historicamente, ficou sem terapia eficaz, o que levou à recomendação Classe I, nível A, para dapagliflozina ou empagliflozina na IC com fração de ejeção levemente reduzida e preservada.[3]

Mas o achado central desta revisão é outro: a dissociação entre os dois desfechos. A hospitalização por IC caiu de forma homogênea e estatisticamente significativa nos quatro ensaios, com hazard ratios entre 0,70 e 0,79 — nenhum intervalo de confiança cruza a unidade

(Tabela 1). Já a mortalidade cardiovascular isolada não seguiu o mesmo padrão: significativa no DAPA-HF (HR 0,82; IC95% 0,69–0,98),[4] não no EMPEROR-Reduced (HR 0,92; IC95% 0,75–1,12),[5] não no EMPEROR-Preserved (HR 0,91; IC95% 0,76–1,09)[6] e não no DELIVER (HR 0,88; IC95% 0,74–1,05).[7] Como literatura de apoio, registra-se que a metanálise pré-especificada de DELIVER e EMPEROR-Preserved (12.251 participantes com FEVE acima de 40%) reduziu o desfecho composto em 20% (HR 0,80; IC95% 0,73–0,87), a primeira hospitalização por IC em 26% (HR 0,74; IC95% 0,67–0,83) e a morte cardiovascular em 12% (HR 0,88; IC95% 0,77–1,00), esta última no limite da significância estatística.[8]

Algumas hipóteses ajudam a explicar essa dissociação. A mortalidade cardiovascular é um desfecho mais raro que a hospitalização, o que reduz o poder estatístico de cada ensaio isolado para detectá-la; a significância só aparecer na análise agregada é compatível com um efeito real, porém pequeno. Há também uma diferença de população: no EMPEROR-Reduced, os pacientes tinham IC mais avançada, fração de ejeção mais baixa e peptídeos natriuréticos mais elevados, cenário em que o potencial de reduzir mortalidade costuma ser menor. E as definições de desfecho variam entre os protocolos (alguns contam o primeiro evento, outros o total de eventos recorrentes), o que dificulta comparar os estudos diretamente.

Os mecanismos propostos para o benefício cardiovascular dos iSGLT2 vão além da ação hipoglicemiante: natriurese com redução das pressões de pré e pós-carga ventricular, mudanças no metabolismo energético e na bioenergética do cardiomiócito, alterações na produção de citocinas.[9] Coerentemente, os quatro ensaios mostraram efeito parecido em pacientes com e sem diabetes mellitus[4-7] — reforçando que a classe funciona como terapia cardiovascular e cardiorrenal, não apenas antidiabética.

A aplicabilidade desses achados ao Brasil merece ponderação. A participação latino-americana nos ensaios foi limitada, e o perfil de quem é atendido pelo Sistema Único de Saúde (admissões mais tardias, maior gravidade, a julgar pelos dados nacionais de tendência[1]) pode diferir das populações randomizadas. Esta revisão tem limitações. Duas bases de dados podem ter deixado estudos relevantes de fora. Incluir só ensaios clínicos randomizados garante homogeneidade metodológica, mas exclui evidência de mundo real e registros observacionais. O desenho integrativo não comporta metanálise dos dados primários. E o seguimento dos ensaios foi relativamente curto para caracterizar desfechos de sobrevida a longo prazo.

CONCLUSÃO

Os inibidores de SGLT2 reduzem, de forma consistente, as hospitalizações por insuficiência cardíaca em todo o espectro de fração de ejeção — efeito homogêneo entre os

ensaios, com ou sem diabetes mellitus. Já o efeito sobre a mortalidade cardiovascular isolada é mais modesto e menos uniforme: significância estatística em apenas um dos quatro ensaios, e na análise agregada.

Esses achados sustentam os iSGLT2 como terapia de base na IC e apontam para uma comunicação mais precisa do benefício esperado, centrada, sobretudo, em prevenir descompensações e internações. Com a mortalidade intra-hospitalar em ascensão no Brasil, incorporar essa classe de forma sistemática ganha relevância assistencial adicional. Ainda faltam estudos com seguimento mais longo e maior representatividade latino-americana para entender o impacto da classe sobre a mortalidade cardiovascular em contextos de menor acesso e maior gravidade clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Girardi JM, Girardi IA, Nascimento ACS, Silva DML, Soares LVG, Dias SAL, et al. Tendência temporal das internações hospitalares por insuficiência cardíaca no Brasil. Arq Bras Cardiol. 2025;122(6):e20240505. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12133065/

2. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Atualização de Tópicos Emergentes da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;116(6):1174-212. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8288520/

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44(37):3627-39. Disponível em: https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/37/3627/7246292

4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1911303

5. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022190

6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107038

7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286

8. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022;400(10354):757-67. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041474/

9. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. Arq Bras Cardiol. 2021;116(2):355-358. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33656089/