

ARTIGO ORIGINAL

IMPACTO DOS INIBIDORES DE SGLT2 NO TRATAMENTO DA SÍNDROME CARDIORRENAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**IMPACT OF SGLT2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF CARDIORENAL SYNDROME: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW**Sofia Peruzzo Bittencourt ¹Fernando Tureck ²DOI: <https://doi.org/10.63845/xt0xmg25>**RESUMO**

Introdução: A Síndrome Cardiorrenal (SCR) é caracterizada pela interação patológica entre coração e rins, em que a disfunção de um órgão agrava a do outro, resultando em pior prognóstico, aumento da morbimortalidade e redução da sobrevida. Diante das limitações das terapias convencionais, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) emergem como uma alternativa terapêutica promissora, com efeitos benéficos sobre a função cardíaca e renal. **Objetivo:** Analisar o impacto dos SGLT2i no tratamento da SCR. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados PubMed e LILACS. Foram incluídos sete estudos publicados entre 2022 e 2025, desenvolvidos em países como Bélgica, Alemanha, China, Japão, Espanha e Estados Unidos, abordando o uso dos SGLT2i em pacientes com SCR. **Resultados e Discussão:** Os estudos demonstraram redução significativa das hospitalizações por insuficiência cardíaca, melhora da congestão venosa renal, preservação da taxa de filtração glomerular e diminuição da mortalidade cardiovascular. Um estudo de modelagem econômica com 13,1 milhões de beneficiários do Medicare revelou que a dapagliflozina reduziu mortes, internações e casos de falência renal, além de gerar economia substancial aos sistemas de saúde. Os resultados foram consistentes entre diferentes populações e delineamentos, reforçando a eficácia e segurança dos SGLT2i. **Conclusão:** O uso dos SGLT2i representa um avanço significativo no manejo da SCR, proporcionando benefícios clínicos, hemodinâmicos e econômicos, e consolidando-se como uma estratégia essencial na terapêutica.

Descritores: Descompensação cardíaca; Inibidores do SGLT2; Síndrome cardiorrenal.

ABSTRACT

Introduction: Cardiorenal Syndrome (CRS) is characterized by the pathological interaction between the heart and kidneys, in which dysfunction of one organ worsens the function of the other, resulting in a poorer prognosis, increased morbidity and mortality, and reduced survival. Given the limitations of conventional therapies, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) emerge as a promising

¹ Acadêmica do curso de medicina da Universidade do Contestado, Mafra, Santa Catarina, Brasil.

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo. Professor do curso de medicina da Universidade do Contestado, Mafra, Santa Catarina, Brasil.

therapeutic alternative, with beneficial effects on cardiac and renal function. **Objective:** To analyze the impact of SGLT2i in the treatment of cardiorenal syndrome. **Methodology:** This is an integrative literature review conducted in the PubMed and LILACS databases. Seven studies published between 2022 and 2025 were included, developed in countries such as Belgium, Germany, China, Japan, Spain, and the United States, addressing the use of SGLT2i in patients with CRS. **Results and Discussion:** The studies demonstrated a significant reduction in hospitalizations for heart failure, improvement in renal venous congestion, preservation of glomerular filtration rate, and a decrease in cardiovascular mortality. An economic modeling study with 13.1 million Medicare beneficiaries revealed that dapagliflozin reduced deaths, hospitalizations, and cases of kidney failure, in addition to generating substantial savings for healthcare systems. The results were consistent across different populations and study designs, reinforcing the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors. **Conclusion:** The use of SGLT2 inhibitors represents a significant advancement in the management of Cardiorenal Syndrome, providing clinical, hemodynamic, and economic benefits, and establishing itself as an essential strategy in therapy.

Keywords: Heart failure; SGLT2 inhibitors; cardiorenal syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Cardiorrenal (SCR) é caracterizada pela interação patológica e bidirecional entre coração e rins, na qual a disfunção de um órgão precipita ou agrava a do outro¹. Essa interdependência resulta de mecanismos hemodinâmicos, neuro-hormonais, inflamatórios e oxidativos que comprometem a perfusão tecidual e a função excretora renal, gerando um ciclo de retroalimentação de deterioração funcional^{2,3}. Clinicamente, manifesta-se por retenção hídrica, congestão venosa sistêmica, edema periférico, aumento da pressão venosa central, dispneia e elevação progressiva da creatinina sérica^{1,4}.

A síndrome é classificada em cinco tipos, conforme o órgão primariamente afetado e a cronicidade da lesão: cardiorrenal aguda (tipo 1), cardiorrenal crônica (tipo 2), renocárdica aguda (tipo 3), renocárdica crônica (tipo 4) e secundária a doenças sistêmicas (tipo 5)¹. Essa categorização auxilia na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e na escolha terapêutica mais adequada⁴.

A SCR está associada a pior prognóstico e elevada mortalidade, tanto em pacientes com insuficiência cardíaca quanto com doença renal crônica, sendo considerada um importante preditor de desfechos adversos cardiovasculares e renais^{1,4}. Estudos demonstram que a presença concomitante de disfunção renal reduz significativamente a sobrevida em portadores de insuficiência cardíaca, aumentando o risco de hospitalizações repetidas e necessidade de terapia renal substitutiva^{2,3}.

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado que os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) representam uma das principais inovações terapêuticas no manejo da Síndrome Cardiorrenal (SCR)^{5,6}. Embora inicialmente desenvolvidos para o controle glicêmico, seus efeitos vão além da glicose, abrangendo redução da sobrecarga de volume, melhora hemodinâmica e modulação inflamatória^{5,6}. Além disso, exercem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios que protegem o endotélio e o miocárdio, favorecendo a perfusão tecidual e reduzindo o estresse oxidativo^{7,8}.

Entre os fármacos dessa classe, dapagliflozina e empagliflozina destacam-se como os mais estudados e clinicamente relevantes no contexto da síndrome cardiorrenal^{9,10}. A dapagliflozina, avaliada

no estudo DAPA-HF, demonstrou redução significativa nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, inclusive em pacientes sem diabetes, evidenciando seu efeito cardiorrenoprotetor independente do controle glicêmico^{6,10}. Já a empagliflozina, analisada no estudo EMPA-REG OUTCOME, mostrou redução expressiva da mortalidade cardiovascular e dos desfechos renais, consolidando-se como um dos pilares terapêuticos na proteção cardiorrenal^{5,9}. Dessa forma, os inibidores do SGLT2 configuram-se como agentes multifuncionais, atuando de maneira integrada sobre coração e rins, com benefícios clínicos robustos e sustentados^{6,7,8}.

Diante desse contexto, este estudo tem como objetivo analisar o impacto dos inibidores do SGLT2 no tratamento da síndrome cardiorrenal, buscando identificar os principais desfechos clínicos e laboratoriais associados ao seu uso, verificar quais fármacos têm sido mais estudados e avaliar as evidências quanto à eficácia e segurança dessa classe terapêutica.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa em questão consiste em uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo responder à pergunta norteadora: “Qual é o impacto dos inibidores do SGLT2 no tratamento da síndrome cardiorrenal?”. Dentre os métodos de revisão, a revisão integrativa é a mais ampla, pois permite a inclusão simultânea de pesquisa experimental e quase experimental proporcionando uma compreensão mais completa do tema de interesse¹¹.

A pergunta de pesquisa norteadora foi elaborada com base no acrônimo PCC (população, conceito e contexto), onde P corresponde a pacientes adultos, C corresponde a utilização dos inibidores do SGLT2 e C corresponde a síndrome cardiorrenal.

A seleção dos artigos para a revisão foi elaborada a partir da busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e LILACS. Os descritores utilizados durante a pesquisa estão apresentados no Quadro 1.

Inicialmente, os resultados foram exportados para a plataforma Rayyan, onde foram identificados e excluídos os artigos duplicados. Em seguida, a triagem foi realizada a partir da leitura de títulos e resumos; e, posteriormente, leitura integral dos artigos elegíveis para verificar se atenderam aos critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão compreenderam: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados não randomizados, estudos de coorte prospectivos, estudos transversais, relatos de caso, estudos de caso-controle e estudos pré-clínicos que avaliem o uso de inibidores do SGLT2 (gliflozinas) como intervenção terapêutica em adultos diagnosticados com síndrome cardiorrenal e artigos publicados entre 1º de janeiro de 2015 e 30 de setembro de 2025. Os critérios de exclusão compreenderam: estudos duplicados, artigos opinativos, revisões, estudos que não avaliem os inibidores do SGLT2 como intervenção principal, cartas ao editor, editoriais, comentários, teses, dissertações, resumos de congressos ou artigos sem metodologia clara e estudos que foram conduzidos em animais.

Os artigos selecionados foram analisados por meio de instrumento padronizado, contemplando informações sobre autores, ano, país, objetivos, metodologia, população, intervenções e principais resultados. Posteriormente, os dados foram tabulados e sintetizados de forma descritiva, a fim de integrar as evidências disponíveis sobre o impacto dos inibidores do SGLT2 na síndrome cardiorenal. Por tratar-se de revisão integrativa da literatura, sem envolvimento direto de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A busca nas bases de dados resultou em 2.185 registros, sendo 1.528 provenientes da PubMed e 657 da LILACS. Após a identificação inicial, 30 estudos foram removidos por duplicidade entre as plataformas. Em seguida, 2.155 artigos foram submetidos à triagem por meio da leitura de títulos e resumos, etapa na qual 2.135 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Assim, 20 artigos seguiram para a leitura completa e avaliação detalhada, culminando na seleção final de 7 estudos que compuseram a amostra desta revisão. O fluxograma a seguir ilustra, de forma sistematizada, todas as etapas do processo de seleção dos artigos.

Entre os sete estudos selecionados para compor esta revisão integrativa, observou-se uma distribuição temporal concentrada entre os anos de 2022 e 2025, sendo um artigo publicado em 2022, dois em 2023, dois em 2024 e dois em 2025. Quanto ao local de desenvolvimento das pesquisas, destaca-se a diversidade internacional dos estudos, com um desenvolvido na Bélgica, um na Alemanha, dois na China, um nos Estados Unidos, um no Japão e um na Espanha. Todos os trabalhos estavam disponíveis em língua inglesa e apresentaram abordagens metodológicas relevantes ao tema proposto. Os principais achados de cada artigo encontram-se sintetizados no Quadro 2, que apresenta detalhadamente os resultados individuais de cada estudo incluído.

Nos últimos anos, a literatura científica tem destacado de forma crescente os efeitos cardiorenoprotetores dos inibidores do SGLT2, o que tem transformado o manejo da insuficiência cardíaca e da disfunção renal associada^{5, 10}. Evidências provenientes de grandes ensaios clínicos e estudos observacionais demonstram reduções consistentes nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e na progressão da doença renal, mesmo entre indivíduos sem diabetes mellitus^{19,20}. Esses achados têm motivado investigações em diferentes contextos clínicos e populações, buscando compreender os mecanismos pelos quais os SGLT2i promovem melhora hemodinâmica, equilíbrio volêmico e estabilidade funcional renal^{21,22}. Nesse cenário, torna-se relevante discutir os resultados encontrados nos estudos incluídos nesta revisão, à luz das evidências internacionais, para identificar convergências, diferenças e possíveis implicações clínicas^{17,23}.

De acordo com Beles et al.¹², dos 1.333 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 50%, aproximadamente 86,5% eram elegíveis para dapagliflozina e 97,9% para empagliflozina. A dapagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular e

eventos renais em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e doença renal crônica, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2¹². Os autores ainda ressaltam que os SGLT2i foram os primeiros agentes a demonstrar benefício simultâneo em mortalidade e hospitalização na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, conforme observado nos estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER¹². Esses achados estão em consonância com os resultados do estudo DAPA-HF, em que a dapagliflozina reduziu em 26% o risco relativo combinado de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, apresentando benefício tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos¹⁰. De forma semelhante, o ensaio EMPEROR-Reduced demonstrou que a empagliflozina promoveu uma redução de 25% nos desfechos compostos de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, além de retardar o declínio da taxa de filtração glomerular, reforçando o impacto positivo dessa classe na função cardíaca⁶.

Em relação à função renal, os resultados descritos por Beles et al.¹² são sustentados por evidências de grandes ensaios clínicos que confirmam o potencial nefroprotetor dos SGLT2i. No estudo EMPA-REG OUTCOME, a empagliflozina reduziu em 39% o risco de progressão da doença renal crônica e da necessidade de terapia renal substitutiva⁹. De modo análogo, no estudo DAPA-CKD, a dapagliflozina diminuiu em 44% o risco de falência renal sustentada, destacando sua eficácia mesmo em indivíduos sem diabetes mellitus tipo 2¹⁹. Reforçando essa evidência, a meta-análise conduzida por Butler et al.²⁴ confirmou que o uso dos SGLT2i está associado à redução significativa da mortalidade e à desaceleração da progressão da disfunção renal, consolidando o papel dessa classe como protetora da função cardíaca e renal. Em conjunto, essas evidências indicam que os SGLT2i exercem ação multifatorial sobre o coração e os rins, atuando por vias hemodinâmicas, metabólicas e anti-inflamatórias que promovem estabilidade cardiorrenal e redução da mortalidade, em consonância com os achados de Beles et al.¹².

O estudo de Liu et al.¹⁴ evidenciou que os inibidores do SGLT2 exercem efeitos cardiorrenais significativos mesmo em estágios avançados da síndrome cardiorrenal. Em uma amostra de pacientes com SCR estágio 4 o uso contínuo desses agentes resultou em redução de 27,4% nos eventos cardiovasculares maiores, especialmente por menor risco de morte cardiovascular (–12,4%) e queda de 32,7% nas readmissões por insuficiência cardíaca. Paralelamente, observou-se redução de 11,5% nos eventos renais maiores e de 11,3% na mortalidade global, demonstrando que o benefício clínico se estende tanto à função cardíaca quanto à renal. Esses achados corroboram os resultados de Beles et al.¹², que também reportaram redução expressiva da mortalidade cardiovascular e melhora da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente do diabetes mellitus tipo 2, sugerindo que o efeito dos SGLT2i transcende o controle glicêmico.

Do ponto de vista fisiopatológico, os resultados de Liu et al. se alinham aos mecanismos descritos por Heerspink et al.¹⁹ e Packer et al.⁶, que associam a ação cardiorrenal protetora dos SGLT2i à redução da pressão intraglomerular, natriurese, restauração do feedback túbulo-glomerular e melhora da eficiência energética miocárdica. Além disso, a redução de HbA1c, pressão arterial e proteína C

reativa observada por Liu et al. reforça o potencial anti-inflamatório e antioxidante descrito por Gao et al.⁷, que relacionam esses efeitos à reprogramação metabólica e à ativação da autofagia celular. Assim, o conjunto das evidências confirma que os SGLT2i promovem melhora simultânea da função cardíaca e renal, reduzindo mortalidade e hospitalizações em pacientes de alto risco e consolidando-se como agentes de impacto clínico e fisiológico relevante no manejo da síndrome cardiorrenal.

O estudo de Wallbach et al.¹⁵ apresenta evidências clínicas diretas sobre o impacto dos inibidores do SGLT2 na redução da congestão venosa renal, um dos mecanismos centrais da síndrome cardiorrenal¹⁵. Em 64 pacientes com doença renal crônica e risco cardiorrenal acompanhados por seis meses, o uso de SGLT2i resultou em redução significativa do índice de impedância venosa ($-0,13$; $p < 0,01$) e melhora do fluxo venoso intrarrenal ($p = 0,03$), com melhora hemodinâmica em 88% dos casos e fluxo venoso contínuo em 25% dos pacientes, indicando descompressão renal efetiva¹⁵. Esses achados sugerem que os SGLT2i favorecem o escoamento venoso e a diminuição da pressão intrarrenal, o que melhora a perfusão cortical e previne o agravamento da lesão tubular¹⁵.

A congestão venosa é reconhecida como um componente-chave na fisiopatologia da síndrome cardiorrenal, e sua redução representa não apenas melhora sintomática, mas também interrupção do ciclo de retroalimentação entre congestão, inflamação e disfunção endotelial⁶. Essa observação é coerente com os mecanismos descritos por Packer et al.⁶ e Gao et al.⁷, que relacionam o alívio da pressão venosa e o aumento da oxigenação tecidual à redução da ativação inflamatória, do estresse oxidativo e da rigidez.

Além disso, o efeito de descompressão venosa renal observado por Wallbach et al.¹⁵ sugere uma ação direta sobre a hemodinâmica renal, possivelmente mediada por redução do volume intersticial e melhora da complacência vascular, o que contribui para estabilizar a função renal e reduzir a sobrecarga cardíaca¹⁵. Dessa forma, o estudo reforça que a melhora cardiorrenal promovida pelos SGLT2i não decorre apenas de efeitos sistêmicos, mas também de mecanismos locais de redistribuição do fluxo sanguíneo e drenagem venosa, capazes de explicar a rápida melhora funcional observada em pacientes com síndrome cardiorrenal^{6,7,15}.

O ensaio clínico de Cao et al.¹⁶ demonstrou de forma consistente que a empagliflozina exerce efeitos simultâneos sobre a função cardíaca, renal e metabólica em pacientes idosos com síndrome cardiorrenal tipos II e IV. Em 200 indivíduos com idade ≥ 65 anos e diabetes tipo 2, o uso de empagliflozina 10 mg/dia durante um ano promoveu redução dos níveis de glicemia, HbA1c, creatinina sérica, microalbuminúria e NT-proBNP, associada ao aumento da fração de ejeção ventricular esquerda e à redução do diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo¹⁶. Esses resultados reforçam a capacidade dos SGLT2i de melhorar a função ventricular e preservar a função renal em um grupo de maior vulnerabilidade clínica, corroborando as observações de Beles et al.¹², que relataram redução da mortalidade cardiovascular e dos eventos renais em pacientes com insuficiência cardíaca, e de Liu et al.¹⁴, que identificaram reduções expressivas nas readmissões por insuficiência cardíaca e na mortalidade global em estágios avançados de síndrome cardiorrenal. Além disso, o efeito hemodinâmico de

descompressão venosa descrito por Wallbach et al.¹⁵ e Yokouchi et al.¹⁷ sugere que a melhora funcional decorre também da redução da congestão intrarrenal e da melhora da drenagem venosa, contribuindo para a estabilidade hemodinâmica observada nesses pacientes.

Outro ponto de destaque é o perfil de segurança favorável, sem aumento significativo de efeitos adversos, o que, conforme apontado por Cao et al.¹⁶, sustenta o uso dos SGLT2i em populações mais idosas e com múltiplas comorbidades. Dessa forma, a empagliflozina promove proteção cardiorrenal abrangente, com melhora funcional e metabólica, redução de eventos cardiovasculares e manutenção da segurança terapêutica em um grupo de alto risco.

O estudo japonês de Yokouchi et al.¹⁷ evidenciou que o uso contínuo de inibidores do SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e diabetes tipo 2 reduziu significativamente o declínio anual da taxa de filtração glomerular, de $-5,78$ para $-0,43$ mL/min/1,73m²/ano ($p = 0,006$), sem necessidade de ajustes nas doses de diuréticos de alça, demonstrando preservação funcional renal mesmo sem intensificação diurética¹⁷. Além disso, o estudo mostrou redução do diâmetro da veia cava inferior e aumento de sua colapsabilidade respiratória, parâmetros que refletem menor congestão venosa e melhor estabilidade hemodinâmica¹⁷. Esses resultados são consistentes com os achados de Wallbach et al.¹⁵, que também observaram melhora do fluxo venoso intrarrenal e redução do índice de impedância venosa após o uso de SGLT2i, reforçando o papel dessa classe na descompressão renal e no controle da congestão sistêmica¹⁵. De forma complementar, Beles et al.¹² e Liu et al.¹⁴ relataram que o tratamento com SGLT2i reduziu a mortalidade cardiovascular, os eventos renais e as hospitalizações por insuficiência cardíaca, indicando que a melhora hemodinâmica observada por Yokouchi et al.¹⁷ se traduz em benefício clínico direto. Achados semelhantes foram relatados em ensaios multicêntricos como o DAPA-CKD, que demonstrou redução sustentada da progressão da doença renal¹⁹, e o EMPEROR-Reduced, que evidenciou menor taxa de hospitalizações por insuficiência cardíaca e preservação da função renal⁶. Revisões recentes também sustentam esse efeito cardiorrenal integrado: Brown et al.²⁵ destacaram que os SGLT2i promovem estabilidade hemodinâmica e manutenção da perfusão renal, enquanto Green e McCullough²⁶ apontaram melhora da função renal associada à redução da pressão venosa central. Assim, os resultados de Yokouchi et al.¹⁷ corroboram amplamente a literatura ao demonstrar que o uso prolongado dos inibidores do SGLT2 está associado a melhor drenagem venosa, estabilidade clínica e preservação da função renal em pacientes com síndrome cardiorrenal.

O estudo espanhol de León-Román et al.¹⁸ reforçou a aplicabilidade clínica dos inibidores do SGLT2 no manejo da síndrome cardiorrenal ao demonstrar redução expressiva das hospitalizações por insuficiência cardíaca, de 50% para 22,2% ($p = 0,002$), após o aumento do uso desses fármacos de 48,2% para 71,7% em seis meses ($p = 0,008$)¹⁸. A melhora clínica observada foi acompanhada de estabilidade da função renal e de melhora dos marcadores de congestão venosa, indicando que a otimização do tratamento com SGLT2i se associa a controle sintomático mais efetivo e redução da recorrência hospitalar¹⁸. Esses achados complementam os resultados de Beles et al.¹² e Liu et al.¹⁴, que também

evidenciaram redução de mortalidade cardiovascular e eventos renais, sugerindo que os benefícios descritos por León-Román et al.¹⁸ refletem um efeito clínico integrado sobre desfechos cardiorrenais.

De forma coerente, Cao et al.¹⁶ demonstraram que a empagliflozina reduziu NT-proBNP e eventos cardiovasculares maiores em idosos com síndrome cardiorrenal, sustentando a consistência dos resultados entre diferentes populações. Por fim, estudos de maior escala, como o EMPEROR-Reduced e o DAPA-CKD, já haviam mostrado reduções semelhantes em hospitalizações e progressão da disfunção renal, confirmando que o benefício observado por León-Román é reprodutível e clinicamente relevante^{6,19}. Assim, o estudo espanhol reforça que o uso ampliado dos inibidores do SGLT2 representa uma estratégia terapêutica eficaz para reduzir hospitalizações e preservar a função renal, consolidando o papel dessa classe como componente essencial no tratamento contemporâneo da síndrome cardiorrenal.

O estudo de Chang et al.¹³ acrescentou uma perspectiva fundamental ao demonstrar o impacto clínico e econômico dos inibidores do SGLT2 em escala populacional, utilizando um modelo de simulação baseado em 13,1 milhões de beneficiários do Medicare diagnosticados com síndrome cardiorrenal e metabólica¹³. A análise projetou que o uso de dapagliflozina poderia prevenir 450.355 mortes, 513.751 hospitalizações por insuficiência cardíaca e 285.041 casos de falência renal ao longo de quatro anos, representando redução substancial da carga de morbimortalidade em nível nacional¹³. Além disso, o estudo estimou economia direta de US\$ 99,3 bilhões, demonstrando que os maiores benefícios econômicos foram observados em pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes tipo 2, grupos reconhecidos por apresentarem risco elevado e alto custo assistencial¹³. Esses resultados ampliam os achados clínicos previamente relatados em estudos como Beles et al.¹², que identificaram redução de mortalidade cardiovascular e eventos renais, e Liu et al.¹⁴, que evidenciaram menor mortalidade global e redução das readmissões por insuficiência cardíaca, reforçando que os benefícios observados em coortes clínicas se mantêm quando avaliados em larga escala populacional^{12,14}.

De forma complementar, o impacto econômico demonstrado por Chang et al.¹³ é consistente com os resultados de León-Román et al.¹⁸, que documentaram redução expressiva das hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora dos marcadores de congestão venosa após o uso ampliado de SGLT2i, sugerindo que intervenções que reduzem internações também contribuem para diminuição significativa de custos assistenciais¹⁸. Do mesmo modo, estudos como o de Cao et al.¹⁶ mostraram redução de eventos cardiovasculares maiores e melhora funcional cardíaca e renal em idosos, indicando que o benefício clínico dos SGLT2i se estende a subgrupos de maior vulnerabilidade, o que reforça a relevância dos dados populacionais de Chang et al.¹³. Os achados econômicos também dialogam com os resultados de Wallbach et al.¹⁵ e Yokouchi et al.¹⁷, que demonstraram melhora da congestão venosa e preservação da função renal, elementos que provavelmente contribuem para a redução de eventos clínicos de alto custo observada em Chang et al.¹³

Os resultados do estudo norte-americano também se alinham às conclusões de grandes ensaios controlados, como o DAPA-CKD e o EMPEROR-Reduced, que demonstraram redução da progressão da doença renal, das hospitalizações e da mortalidade com o uso de SGLT2i, indicando que os efeitos clínicos observados em ambientes controlados são replicáveis em escala populacional^{6,19}. Além disso, revisões recentes de Brown et al.²⁵ e Green e McCullough²⁶ reforçam que os SGLT2i constituem uma intervenção custo-efetiva e de alto valor clínico, pois combinam melhora de desfechos cardiorrenais com redução significativa de custos em sistemas de saúde. Dessa forma, o estudo de Chang et al.¹³ complementa e expande os achados da literatura ao demonstrar que os inibidores do SGLT2 não apenas melhoram a evolução clínica de pacientes com síndrome cardiorrenal, mas também reduzem mortalidade, internações e gastos em saúde em escala nacional, reforçando a relevância dessa classe como estratégia terapêutica de alto impacto clínico e econômico.

Os estudos avaliados demonstraram de forma consistente que os inibidores do SGLT2 possuem perfil de segurança favorável, sem aumento significativo de eventos adversos durante o acompanhamento clínico¹². Em pacientes idosos com síndrome cardiorrenal, a empagliflozina mostrou-se bem tolerada, sem elevação de efeitos indesejáveis mesmo após um ano de tratamento contínuo¹⁶. De modo semelhante, o acompanhamento de pacientes com síndrome cardiorrenal em unidade especializada evidenciou estabilidade clínica e ausência de novos eventos adversos, reforçando a segurança dessa classe terapêutica¹⁸. Em indivíduos com doença renal crônica avançada, o uso de SGLT2i não foi associado a complicações adicionais, confirmando a tolerabilidade adequada em populações de maior risco¹⁵. Achados compatíveis foram observados também em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e diabetes, nos quais o tratamento não implicou maior incidência de eventos clínicos negativos e manteve preservada a função renal¹⁷.

Esses dados convergem com os resultados dos ensaios DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, que registraram baixas taxas de descontinuação por efeitos adversos e predomínio de eventos leves, como infecções geniturinárias de fácil manejo^{6, 10}. Ensaios adicionais, como DAPA-CKD e EMPA-REG OUTCOME, confirmaram que eventos graves, incluindo cetoacidose euglicêmica e hipotensão sintomática, foram raros e associados a condições predisponentes específicas^{5,19}. Revisões amplas reforçam essa interpretação ao demonstrar que a maioria dos efeitos adversos relacionados aos SGLT2i é incomum, de baixa gravidade e compatível com uso prolongado, consolidando a segurança global dessa classe^{24,27}. Assim, a literatura atual indica que os inibidores do SGLT2 apresentam excelente relação risco-benefício, sustentando sua utilização em diferentes cenários clínicos da síndrome cardiorrenal²⁶.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão evidenciam que os inibidores do SGLT2 representam um avanço consistente no manejo da síndrome cardiorrenal, com benefícios observados de forma convergente em diferentes contextos clínicos e metodológicos. Nos estudos incluídos, essa classe demonstrou impacto

favorável tanto na função cardíaca quanto na função renal, reduzindo marcadores de gravidade como NT-proBNP, estabilizando a taxa de filtração glomerular e diminuindo eventos cardiovasculares e renais em populações de variados perfis de risco. Além disso, evidências provenientes de ensaios clínicos multicêntricos reforçam que os efeitos dos SGLT2i se estendem a pacientes com fração de ejeção reduzida ou preservada, independentemente da presença de diabetes, ampliando seu alcance terapêutico.

A partir da análise comparativa dos estudos avaliados, observa-se que os SGLT2i exercem benefícios sobre parâmetros hemodinâmicos relevantes, incluindo redução da congestão venosa, melhora do fluxo venoso intrarrenal e diminuição de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Esses achados reforçam que a utilização dessa classe farmacológica contribui para interromper o ciclo de disfunção cardiorrenal, favorecendo a estabilidade clínica e redução da progressão da doença. Adicionalmente, evidências de modelagem populacional indicam que os efeitos positivos dos SGLT2i transcendem o benefício individual, sendo capazes de reduzir mortalidade, eventos graves e custos assistenciais em larga escala, o que destaca o potencial dessa classe como intervenção de alto valor clínico e econômico.

Assim, os SGLT2i mostram-se uma estratégia promissora e potencialmente eficaz no manejo da síndrome cardiorrenal, com benefícios clínicos e renais observados de forma consistente nos estudos analisados. Entretanto, esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, por tratar-se de uma revisão integrativa, não foi realizada avaliação formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos nem análise estruturada de risco de viés, o que limita a capacidade de mensurar a robustez das evidências disponíveis. Além disso, os estudos selecionados apresentaram considerável heterogeneidade quanto ao delineamento metodológico, população avaliada, tipos de síndrome cardiorrenal estudados e desfechos analisados, dificultando comparações diretas entre os resultados. Dessa forma, embora os resultados apontem para benefícios clínicos relevantes dos inibidores do SGLT2, os achados devem ser interpretados com cautela, sendo necessários novos ensaios clínicos e estudos prospectivos especificamente desenhados para pacientes com síndrome cardiorrenal.

REFERÊNCIAS

1. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. **Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.** 2019 Apr 16;139(16):e840-e878. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
2. Savira F, Magaye R, Liew D, Reid C, Kelly DJ, Kompa AR, et al. **Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. Br J Pharmacol.** 2020 Jul;177(13):2906-2922. doi: 10.1111/bph.15065.
3. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. **J Am Coll Cardiol.** 2008 Nov 4;52(19):1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

4. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. **Cardiorenal syndrome--current understanding and future perspectives.** Nat Rev Nephrol. 2014 Jan;10(1):48-55. doi: 10.1038/nrneph.2013.250.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.** N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P. **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
7. Gao YM, Feng ST, Wen Y, Tang TT, Wang B, Liu BC. **Cardiorenal protection of SGLT2 inhibitors-Perspectives from metabolic reprogramming.** EBioMedicine. 2022 Sep;83:104215. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104215.
8. Wang M, Zuo L. **Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors in Patients with Chronic Kidney Disease and Concomitant Hypertension.** Cardiorenal Med. 2025;15(1):496-509. doi: 10.1159/000545622.
9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. **Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes.** N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
10. 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 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
11. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto contexto - enferm. 2008 Oct;17(4):758-64. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
12. Beles M, Masuy I, Verstreken S, Bartunek J, Dierckx R, Heggermont W, et al. **Cardio-renal-metabolic syndrome: clinical features and dapagliflozin eligibility in a real-world heart failure cohort.** ESC Heart Fail. 2023 Aug;10(4):2269-2280. doi: 10.1002/ehf2.14381.
13. Chang RC, Miller RL, Kwon KW, Huang JC. **Cost Offset of Dapagliflozin in the US Medicare Population with Cardio-Kidney Metabolic Syndrome.** Adv Ther. 2024 Aug;41(8):3247-3263. doi: 10.1007/s12325-024-02919-5.
14. Liu T, Fan Z, Li Y, Xiao B, He C. **Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Stage 4 Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: A Propensity Score-Matched Study.** J Am Heart Assoc. 2025 Aug 19;14(16):e040382. doi: 10.1161/JAHA.124.040382.
15. Wallbach M, Ajrab J, Bayram B, Pieper D, Schäfer AK, Lüders S, et al. **Effects of SGLT2 inhibitors on parameters of renal venous congestion in intrarenal Doppler ultrasonography.** Clin Kidney J. 2024 Aug 14;17(9):sfæ234. doi: 10.1093/ckj/sfæ234.

16. Cao M, Lin Q, Lin L, Zhang W, Zhang L. **Efficacy and safety of empagliflozin in patients over 65 with type 2 diabetes mellitus complicating cardiorenal syndromes type II and IV.** J Med Biochem. 2025 Jul 4;44(4):905-914. doi: 10.5937/jomb0-54743.
17. Yokouchi G, Horio T, Matsumoto N, Fukuda K, Yoshimura R, Fujiwara R, et al. **Renoprotective effect of chronic treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its associated factors in Japanese patients with chronic heart failure and diabetes.** Int J Cardiol Heart Vasc. 2022 Nov 26;43:101152. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101152.
18. León-Román J, Azancot MA, Marouco C, Patricio-Liebana M, Zamora JI, Ramos Terrades N, et al. **A New Era in the Management of Cardiorenal Syndrome: The Importance of Cardiorenal Units.** Cardiorenal Med. 2025;15(1):174-183. doi: 10.1159/000543294.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. **Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.** N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
20. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. **Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure.** N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
21. 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. 2020 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
22. 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 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
23. Guedes CNPF, Roselli BCS, Barros SOM, Peixoto MC. **Impacto dos inibidores de SGLT2 na redução dos riscos cardiovasculares e renais em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2.** Rev. DELOS.2025;18(71):e6843. <https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/view/6843>
24. Butler J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, et al. **Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis.** ESC Heart Fail. 2020 Dec;7(6):3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169. Erratum in: ESC Heart Fail. 2021 Jun;8(3):2362. doi: 10.1002/ehf2.13338.
25. Brown E, Wilding JPH, Alam U, Barber TM, Karalliedde J, Cuthbertson DJ. **The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection.** Ann Med. 2021 Dec;53(1):2072-2089. doi: 10.1080/07853890.2020.1841281.
26. Green JB, McCullough PA. **Roles for SGLT2 Inhibitors in Cardiorenal Disease.** Cardiorenal Med. 2022;12(3):81-93. doi: 10.1159/000524906.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. **SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a**

systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.

QUADROS

Quadro 1. Descritores da pesquisa

BASE DE DADOS	CHAVE DE BUSCA
LILACS	("Cardio-Renal Syndrome" or "Síndrome cardiorenal" or "Syndrome, Renocardiac" or "Renocardiac Syndrome" or "Reno Cardiac Syndrome" or "Cardiorenal Syndromes" or "heart decompensation" or "venous congestion") AND ("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" or "Gliflozins" or "Empagliflozin" or "treatment" or "drug therapy" or "therapy")
PUBMED	("Cardio-Renal Syndrome" or "Síndrome cardiorenal" or "Syndrome, Renocardiac" or "Renocardiac Syndrome" or "Reno Cardiac Syndrome" or "Cardiorenal Syndromes" or "heart decompensation" or "venous congestion") AND ("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" or "Gliflozins" or "Empagliflozin" or "treatment" or "drug therapy" or "therapy")

Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 2. Resultados dos artigos incluídos na revisão integrativa

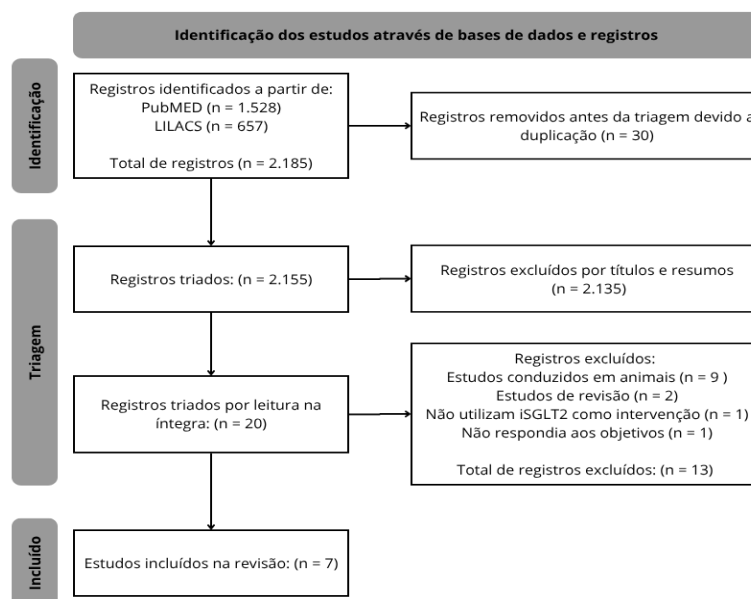
Autor	Ano	Local do estudo	Desenho de estudo	Principais resultados em relação ao impacto dos inibidores do SGLT2 no tratamento da síndrome cardiorenal
Beles et al. ¹²	2023	Bélgica	Estudo retrospectivo	Em 1333 pacientes com IC (LVEF <50%), 57% tinham DRC e 37% DM2; ambas associadas a maior mortalidade e readmissões (HR DRC = 2,05; HR DM2 = 1,49). A dapagliflozina reduziu morte cardiovascular e eventos renais, independente do DM2, e mostrou benefício também na ICFeP (EMPEROR-Preserved e DELIVER).
Chang et al. ¹³	2024	Estados Unidos	Estudo de modelagem econômica	Em 13,1 milhões de beneficiários do Medicare com síndrome cardiorenal e metabólica, a dapagliflozina reduziu 450.355 mortes, 513.751 hospitalizações por IC e 285.041 casos de falência renal em 4 anos, gerando economia de US\$ 99,3 bilhões e maior benefício em pacientes com IC, DRC e DM2.
Liu et al. ¹⁴	2023	China	Estudo observacional retrospectivo	Em 812 pares de pacientes com síndrome cardiorenal e metabólica estágio 4, os SGLT2i reduziram eventos cardiovasculares maiores em 27,4%, morte cardiovascular em 12,4%, readmissão por IC em 32,7%, eventos renais em 11,5% e mortalidade geral em 11,3%, além de melhorar HbA1c, PA e PCR.
Wallbach et al. ¹⁵	2024	Alemanha	Estudo observacional prospectivo	Em 64 pacientes com DRC e risco cardiorenal tratados com SGLT2i por 6 meses, houve redução do índice de impedância venosa (-0,13; p < 0,01) e melhora do fluxo venoso intrarrenal (p = 0,03); 88% com congestão prévia melhoraram e 25% obtiveram fluxo contínuo, sugerindo efeito direto dos SGLT2i na descompressão renal.
Cao et al. ¹⁶	2025	China	Ensaio clínico prospectivo e intervencional.	Em 200 pacientes ≥65 anos com DM2 e síndrome cardiorenal tipos II e IV, a empagliflozina 10 mg/dia por 1 ano reduziu glicemia, HbA1c, creatinina, microalbuminúria e NT-proBNP, aumentou a fração de ejeção, reduziu o diâmetro diastólico e diminuiu eventos cardiovasculares maiores (1% vs. 7%;

				p=0,033), sem aumento de efeitos adversos.
Yokouchi et al. ¹⁷	2022	Japão	Coorte retrospectiva observacional	Em 50 pacientes japoneses com IC crônica e DM2, o uso contínuo de SGLT2i reduziu o declínio anual do eGFR de – 5,78 para –0,43 mL/min/1,73m ² /ano (p=0,006), sem mudança nas doses de diuréticos, com menor diâmetro e maior colapsabilidade da veia cava inferior, indicando redução da congestão venosa renal.
León – Román et al. ¹⁸	2025	Espanha	Coorte retrospectiva observacional.	Em 54 pacientes com síndrome cardiorenal, o uso de SGLT2i aumentou de 48,2% para 71,7% em 6 meses (p=0,008) e reduziu hospitalizações por IC de 50% para 22,2% (p=0,002), com melhora dos marcadores de congestão venosa e sem piora da função renal, indicando efeito descongestionante e estabilidade hemodinâmica.

Fonte: Elaborado pelos autores.

FIGURAS

Figura 1. Fluxograma das etapas do processo de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores.