

Os efeitos da utilização dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) em arritmias cardíacas: revisão integrativa de literatura

Mikael da Silva Silveira *

Curso em Medicina, Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, Brasil

Histórico do artigo

Recebido em 18/11/2023

Aceito em 01/10/2024

Palavras-chave:

iSGLT2; arritmias cardíacas; efeitos

Keywords:

iSGLT2; cardiac arrhythmias; effects

RESUMO

As arritmias cardíacas representam uma das principais causas de morte súbita no mundo. Estudos com inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) - originalmente uma classe de antidiabéticos - também demonstraram benefícios cardiovasculares. Este estudo possui o objetivo de revisar artigos que demonstrem os efeitos do uso dos iSGLT2 em arritmias cardíacas. Foram localizados 270 artigos inicialmente artigos nas plataformas *PubMed* e *Lilacs* após a busca das palavras-chave em língua inglesa: “*isgl2*”, “*sgl2 inhibitor*”, “*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*”, “*cardiac arrhythmia*” e “*arrhythmia*”. Posteriormente foi adotado um filtro restrito para os artigos publicados nos últimos quatro anos e, em seguida, restringiu-se ao tipo de estudo e, finalmente, houve a leitura de títulos e resumos e artigos na íntegra, restando 11 artigos selecionados para a revisão integrativa. A utilização de iSGLT2 apresenta resultados em relação aos efeitos em arritmias, prevenindo e reduzindo eventos arrítmicos de caráter atrial ou ventricular, podendo ser potenciais novas opções terapêuticas em determinadas condições clínicas que possam desencadear uma arritmia ou em arritmias propriamente ditas. Todavia, ressalta-se que os pacientes incluídos nos estudos podem apresentar uma heterogeneidade de comorbidades, como hipertensão, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e obesidade, que são fatores de risco independentes para arritmias cardíacas. Concomitante a isso, pacientes com múltiplas comorbidades geralmente estão em uso de vários medicamentos, o que pode interagir com os iSGLT2. Esses tratamentos simultâneos podem ter seus próprios efeitos sobre as arritmias, dificultando o isolamento dos efeitos atribuíveis exclusivamente aos iSGLT2. Com isso, mais estudos, sejam populacionais ou laboratoriais, são necessários para elucidar estes fármacos como atuantes — de forma positiva ou negativa — em arritmias cardíacas. A despeito de ser um grande entrave, deve-se pensar em soluções para identificar os efeitos da classe sem a interferência de outros fármacos ou comorbidades que possam ter efeito em uma determinada arritmia.

The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (iSGLT2) use on cardiac arrhythmias: integrative review

ABSTRACT

Cardiac arrhythmias represent one of the main causes of sudden death globally. Studies with sodium-glucose cotransporter 2 (iSGLT2) inhibitors - originally a class of antidiabetics - are also demonstrating cardiovascular benefits. This study aims to review articles that demonstrate the effects of using iSGLT2 on cardiac arrhythmias. Methods: 270 articles were initially located on the *PubMed* and *Lilacs* platforms after searching for keywords in English: “*isgl2*”, “*sgl2 inhibitor*”, “*glucose-sodium cotransporter 2 inhibitor*”, “*cardiac arrhythmia*” and “*arrhythmia*”. Subsequently, a restricted filter was adopted for articles published in the last four years and then restricted to the type of study and, finally, titles and abstracts and articles in the complete, resulting in 11 articles selected for the integrative review. The use of iSGLT2 demonstrates results in relation to the effects on arrhythmias, preventing and reducing arrhythmic events of atrial or ventricular nature, and may be potential new therapeutic options in certain clinical conditions that may trigger an arrhythmia or arrhythmias themselves. However, it is noteworthy that the patients included in the studies may have a heterogeneity of comorbidities, such as hypertension, heart failure, chronic kidney disease, and obesity, which are independent risk factors for cardiac arrhythmias. Concomitantly, patients with multiple comorbidities are usually using multiple medications, which can interact with iSGLT2. These concurrent treatments may have their own effects on arrhythmias, making it difficult to isolate the effects attributable exclusively to iSGLT2. Therefore, further studies, whether population or laboratory, are needed to elucidate these drugs as acting — positively or negatively — in cardiac arrhythmias. Despite being a major obstacle, solutions should be thought of to identify the effects of the class without the interference of other drugs or comorbidities that may have an effect on a arrhythmia.

* Autor correspondente: mikaelasilveiramss@gmail.com (Silveira M.S.)

1. Introdução

As arritmias cardíacas são brevemente definidas como alterações de ritmo e (ou) da frequência cardíaca que não se justificam a nível fisiológico (1), e geralmente são originadas devido a anormalidades no sistema especializado de geração e condução do estímulo elétrico cardíaco. O sistema é composto principalmente pelo nó sinoatrial (NSA), nodo atrioventricular (NAV), feixe de His e fibras de Purkinje, que em associação aos cardiomiócitos regulam a atividade elétrica cardíaca normal (2-5).

1.1 Potencial de ação celular

O princípio para o funcionamento deste sistema se dá pela geração dos potenciais de ação, que ocorre devido a mudanças rápidas nos potenciais de membrana oriundas de canais iônicos celulares de Na^+ e Ca^{2+} — responsáveis pela entrada da corrente de íons — e de K^+ — responsável pela saída (4-6); e, então, é transmitido para as células especializadas de condução e posteriormente, através das junções gap, fazem a distribuição da corrente para as demais células cardíacas, sobretudo as ventriculares (5,7). O fluxo iônico é regulado por diferentes tipos de canais iônicos que produzem correntes específicas, essenciais para a manutenção do ritmo cardíaco. As correntes de sódio (I_{Na}) são responsáveis pela fase 0 do potencial de ação, desencadeando a rápida despolarização das células cardíacas. Já as correntes de cálcio tipo L ($I_{\text{Ca-L}}$) e tipo T ($I_{\text{Ca-T}}$) têm um papel fundamental na fase 2 do potencial de ação, promovendo a entrada prolongada de cálcio e, assim, sustentando a despolarização e auxiliando na contração cardíaca (8,9). As correntes de potássio (I_{K}) são diversas e incluem a corrente rápida de retificação (I_{Kr}), a corrente lenta de retificação (I_{Ks}) e a corrente de retificação interna (I_{K1}), que juntas contribuem para a repolarização celular durante as fases 3 e 4 do potencial de ação, garantindo a restauração do potencial de repouso e a preparação das células para um novo ciclo de despolarização (8,10). A integração precisa e coordenada dessas correntes é essencial para o fluxo unidirecional do estímulo elétrico e a manutenção de um ritmo cardíaco regular (5,6). Uma das principais diferenças entre o sistema especializado de condução e as células cardíacas normais é a presença de correntes automáticas, como a corrente de despolarização lenta (I_{f}), também conhecida como corrente *funny*, que é proeminente nas células do NSA. Essa corrente é responsável pela despolarização espontânea durante a fase 4 do potencial de ação, permitindo que o NSA atue como o marcapasso natural do coração, regulando a frequência cardíaca em resposta às necessidades fisiológicas (11,12). Em contraste, os cardiomiócitos normais, que compõem a maior parte do músculo cardíaco, não apresentam essa corrente automática e, portanto, dependem do estímulo gerado pelas células do sistema de condução para iniciar a despolarização. Outra distinção significativa é a menor densidade de canais de sódio nas células de condução, particularmente nas células do NSA e NAV, resultando em uma fase 0 do potencial de ação mais lenta em comparação com as células contráteis ventriculares. Essa característica contribui para a condução mais lenta do impulso elétrico através do nó atrioventricular, permitindo um intervalo de tempo adequado entre a contração dos átrios e dos ventrículos, o que é essencial para a eficiência do bombeamento cardíaco (13,14). As células de condução também exibem diferentes perfis de canais de cálcio e potássio, que modulam a duração e a amplitude do potencial de ação em cada fase. Por exemplo, a corrente de cálcio tipo L ($I_{\text{Ca-L}}$) é essencial não apenas para sustentar a despolarização prolongada nas células de condução, mas também para iniciar a liberação de cálcio intracelular nos cardiomiócitos contráteis, o que desencadeia a contração muscular (9,15). Já as correntes de potássio, como I_{Kr} e I_{Ks} , desempenham um

papel crucial na repolarização dessas células, modulando o tempo de recuperação e a refratariedade do tecido cardíaco (15).

1.2. Arritmias cardíacas

As arritmias cardíacas, um grupo heterogêneo de distúrbios eletrofisiológicos, podem ser amplamente categorizadas em duas grandes vertentes: as bradiarritmias e as taquiarritmias. Bradiarritmias são caracterizadas por uma redução não-fisiológica da frequência cardíaca, frequentemente resultante de falhas na condução ou na geração do impulso elétrico no sistema de condução cardíaca. Essas anomalias podem ser atribuídas a disfunções no nó sinoatrial, bloqueios atrioventriculares ou outras alterações na condução elétrica que comprometem o ritmo cardíaco (16-18). Por outro lado, as taquiarritmias envolvem um aumento patológico da frequência ou do ritmo cardíaco, originado de fenômenos como automatismo anômalo, reentrada ou atividade desencadeada, onde o estímulo elétrico é gerado ou conduzido de maneira anormal, ultrapassando os limites fisiológicos (16-20). Clinicamente, as arritmias podem se manifestar através de uma ampla gama de sinais e sintomas, variando de sutis a potencialmente fatais. Sintomas como sudorese, palpitações, cansaço, tontura e desconforto torácico são frequentemente relatados por pacientes com arritmias menos graves. Contudo, em casos de arritmias mais severas, como a taquicardia ventricular sem pulso (TVSP) e a fibrilação ventricular (FV), o comprometimento hemodinâmico é significativo, podendo resultar em lipotimia, síncope e, sem intervenção imediata, evoluir para parada cardíaca e morte súbita (19-22). O diagnóstico preciso das arritmias é fundamental para a estratificação de risco e manejo adequado. A eletrocardiografia (ECG) é o método diagnóstico de escolha, permitindo a identificação de alterações específicas no ritmo cardíaco e na morfologia das ondas, que são cruciais para diferenciar entre os vários tipos de arritmias (19,23). Além disso, a avaliação clínica através do exame físico, incluindo a checagem dos pulsos periféricos e a ausculta cardíaca, complementa o diagnóstico (24). A anamnese direcionada, com ênfase nos sintomas apresentados e no histórico cardiovascular, é igualmente importante para contextualizar os achados eletrocardiográficos e guiar a abordagem terapêutica (25). O tratamento pode ser realizado com medicamentos, cardiodesfibrilador implantável (CDI), marca-passo (MP), ablação por radiofrequência e choque (desfibrilação ou cardioversão), variando de acordo com a arritmia em questão. No que tange o tratamento farmacológico, as drogas atuam em variadas fases do potencial de ação das células cardíacas, desempenhando diferentes funções consoante o *locus* atuante (1,5,26). Todavia, algumas destas drogas também possuem efeitos adversos – inclusive pró arrítmicos, fortalecendo a busca por fármacos com menos efeitos indesejados e com igual ou superior efetividade. O quadro 1 mostra grande parte dos fármacos antiarrítmicos utilizados e suas respectivas arritmias em que atuam, além do mecanismo de ação buscado pelas drogas e sua classe pertencente, de acordo com a classificação de Vough Williams, adaptada por Lei et al. (27).

Quadro 1 – Exemplos de fármacos antiarrítmicos utilizados na prática clínica

Classe	Sub-classe	Alvo farmacológico	Exemplos de fármacos	Principais aplicações clínicas	Principais mecanismo(s) terapêutico(s) provável(is)
0 - Bloqueadores de canais controlados por nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização					
0	Não há	Bloqueio de corrente do marcapasso mediado pelo canal HCN (<i>I_f</i>)	Ivabradina	Angina estável e insuficiência cardíaca crônica com frequência cardíaca ≥ 70 bpm; Novas aplicações potenciais para taquiarritmias	Redução na automaticidade do nodo sinoatrial (NSA)
I - Bloqueadores de canais de Na⁺ dependentes de voltagem					
I	Ia	Redução no pico <i>I_{Na}</i>	Quinidina, ajmalina, disopiramida	Taquiarritmias supraventriculares, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular	Redução da automaticidade ventricular/atrial ectópica; Redução da condução por via acessória;
	Ib	Redução no pico <i>I_{Na}</i> e na geração de potencial de ação	Lidocaína, mexiletina	Taquiarritmias ventriculares	Redução da automaticidade ventricular ectópica
	Ic	Redução no pico da <i>I_{Na}</i> e geração de potencial de ação	Propafenona, flecainida	Taquiarritmias supraventriculares; Taquiarritmias ventriculares	Redução da automaticidade ventricular/atrial ectópica
	I Ia	Redução da corrente tardia de Na ⁺	Ranolazina	Angina estável, taquicardia ventricular	Redução na atividade desencadeada induzida por repolarização precoce
II - Inibidores e ativadores autonômicos					
II	IIa	Inibidores não seletivos dos receptores β -adrenérgicos e β 1-adrenérgicos seletivos	Não seletivos: carvedilol; Seletivos: atenolol,	Taquicardia sinusal ou outros tipos de taquicardia, incluindo supraventricular	Redução na automaticidade nodal e ectópica
	IIb	Ativadores não seletivos de receptores β -adrenérgicos	Isoproterenol	Aceleração das taxas de ritmo de escape ventricular em casos de bloqueio atrioventricular (BAV)	Aumento da automaticidade ventricular de escape
	IIc	Inibidores do receptor muscarínico M ₂	Atropina, anisodamina, hioscina, escopolamina	Bradycardia sinusal sintomática leve ou moderada	Aumento da automaticidade do NSA
	IId	Ativadores do receptor muscarínico M ₂	Carbacol, pilocarpina, metacolina, digoxina	Taquicardia sinusal ou taquiarritmias supraventriculares	Redução na automaticidade do NSA
	IIe	Ativadores do receptor de adenosina A ₁	Adenosina	Interrupção aguda de taquicardia do nodo atrioventricular (NAV) e taquicardias ventriculares (TVs) desencadeadas mediadas por AMPc	

III - Bloqueadores e abridores de canais K ⁺					
III	IIIa	Bloqueadores não seletivos de canais K ⁺	Amiodarona, dronedarona	Taquicardia ventricular; taquiarritmias com síndrome de WPW; FA com condução atrioventricular por via acessória; Fibrilação ventricular e contração ventricular prematura; Taquiarritmias supraventriculares	Aumento do tempo de recuperação do potencial de ação
		Bloqueadores rápidos da corrente de K ⁺	Dofetilida, ibutilida, sotalol		
IV – Moduladores de canais de Ca ²⁺					
IV	IVb	Bloqueadores de canais SR RyR2-Ca ²⁺	Flecainida, propafenona	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	Redução na atividade desencadeada induzida por pós-despolarizações tardias (PDTs)

Fonte: Adaptado de Lei et al. (2018).

1.3. Epidemiologia das arritmias cardíacas

As arritmias cardíacas representam um grave problema de saúde pública em ascensão global, contribuindo significativamente para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Entre as arritmias mais prevalentes, a fibrilação atrial (FA) se destaca, com uma estimativa de mais de 46 milhões de casos globalmente em 2016 (28). Projeções indicam que esse número pode alcançar entre 92 e 102 milhões de indivíduos até 2060, especialmente em regiões como Ásia, Europa e Estados Unidos (29,30). Esse aumento está relacionado ao envelhecimento da população, ao aumento da prevalência de fatores de risco como hipertensão, obesidade e diabetes, e às melhorias nas técnicas de diagnóstico (31,32). No entanto, além da FA, outras arritmias também contribuem significativamente para a carga global de doenças. As taquicardias ventriculares (TV) e a fibrilação ventricular (FV) são particularmente preocupantes devido ao seu potencial para evoluir rapidamente para parada cardíaca, exigindo intervenção imediata. Essas arritmias ventriculares estão frequentemente associadas a doenças cardíacas estruturais, como infarto do miocárdio e cardiomiopatias, e são as principais causas de morte súbita cardíaca (19,20). A incidência de morte súbita cardíaca permanece alta globalmente, com estimativas sugerindo que ocorra em até 1 a 2 casos por 1.000 habitantes anualmente, com as arritmias ventriculares sendo responsáveis pela maioria desses eventos (33). As bradiarritmias, como o bloqueio atrioventricular (BAV) e a disfunção do nó sinoatrial, também representam um risco significativo, especialmente em populações idosas. Essas condições podem levar a síncope, insuficiência cardíaca e, em casos extremos, morte súbita. O manejo das bradiarritmias geralmente envolve a implantação de marcapassos permanentes para restaurar um ritmo cardíaco adequado, melhorando a qualidade de vida e a sobrevivência dos pacientes (34,35). O diagnóstico de arritmias, incluindo FA, TV, FV e bradiarritmias, depende fortemente da eletrocardiografia (ECG) e de monitoramentos mais prolongados, como o Holter e dispositivos implantáveis, como o CDI e o marcapasso, que permitem a detecção contínua de arritmias assintomáticas e intermitentes. Tecnologias emergentes, como *wearables* e aplicativos móveis, têm ampliado o alcance do diagnóstico, possibilitando a identificação precoce e intervenção oportuna (36,37). Além do impacto direto na saúde dos indivíduos, as arritmias impõem um fardo econômico substancial aos sistemas de saúde globalmente. O manejo dessas condições, que inclui terapias farmacológicas, intervenções invasivas como ablações e

implante de dispositivos, e tratamento de complicações, representa uma parcela significativa dos custos em saúde cardiovascular (38,39). Assim, estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz são essenciais para mitigar o impacto dessas arritmias na saúde pública global.

1.4. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) são uma classe de fármacos originalmente desenvolvidos como antidiabéticos, cuja principal ação é inibir a reabsorção de glicose no túbulo proximal dos rins, promovendo a glicosúria e, consequentemente, a redução dos níveis plasmáticos de glicose (40).

Além de sua eficácia no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), os iSGLT2 demonstraram benefícios adicionais, como perda de peso e redução da pressão arterial, sem aumentar o risco de hipoglicemia (41,42). Entretanto, embora os iSGLT2 sejam geralmente bem tolerados, alguns efeitos adversos são associados ao seu uso. O aumento da glicosúria pode levar a um risco maior de infecções do trato urinário e genitais, especialmente em mulheres. Outro efeito adverso importante é a depleção de volume, que pode resultar em hipotensão, especialmente em pacientes idosos ou aqueles com função renal comprometida (43). Em alguns estudos, a canagliflozina foi associada a um aumento no risco de fraturas ósseas e amputações, embora esse risco não tenha sido observado de forma consistente com outros iSGLT2 como dapagliflozina e empagliflozina (42). Além disso, como esses fármacos aumentam a excreção de glicose, há um risco teórico de cetoacidose diabética, embora raro, que pode ocorrer mesmo em pacientes com níveis normais de glicose plasmática (44).

Estudos clínicos de grande porte, como o EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58, evidenciaram que os iSGLT2 não só reduzem eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), como também diminuem a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca, tanto em pacientes diabéticos quanto em não diabéticos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer) (45-50). Esses resultados levaram à ampliação do uso dos iSGLT2, como dapagliflozina e empagliflozina, para o tratamento da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes, sendo atualmente recomendados nas diretrizes internacionais para o manejo da ICFer (51,52). Recentemente, a atenção se voltou para o potencial dos iSGLT2 na prevenção de arritmias cardíacas, um campo ainda em fase de exploração. Estudos sugerem que os iSGLT2 podem exercer efeitos antiarrítmicos por meio de múltiplos mecanismos, incluindo a redução do remodelamento cardíaco, tanto estrutural quanto elétrico (53). Este remodelamento é um fator-chave na gênese e perpetuação de diversas arritmias, como a fibrilação atrial e as taquiarritmias ventriculares (54,55). Acredita-se que os iSGLT2 possam influenciar o equilíbrio iônico intracelular e a homeostase do cálcio, modulando a excitabilidade celular e a propagação do impulso elétrico (56). Além disso, os iSGLT2 parecem ter um papel na regulação do sistema nervoso autônomo, com impacto na variabilidade da frequência cardíaca e na redução da atividade simpática, fatores conhecidos por contribuírem para a estabilidade elétrica do miocárdio (57). Estudos experimentais e clínicos preliminares têm mostrado uma menor incidência de episódios arrítmicos em pacientes tratados com iSGLT2, sugerindo um benefício adicional desses fármacos na prevenção de arritmias, especialmente em pacientes com comorbidades como DM2 e insuficiência cardíaca (58-60). No entanto, apesar dos resultados encontrados, o mecanismo exato pelo qual os iSGLT2 exercem esses efeitos antiarrítmicos ainda não é completamente compreendido. A presente revisão tem como objetivo compilar e discutir os achados recentes sobre o uso

de iSGLT2 em pacientes com arritmias cardíacas, comparando os resultados com aqueles obtidos em pacientes tratados com outras classes de fármacos, placebo ou sem tratamento adversário.

2. Métodos

Este estudo é uma revisão integrativa de literatura que objetiva compilar dados recentes sobre a utilização dos iSGLT2 em arritmias cardíacas, através apresentação de estudos que demonstrem os efeitos do uso destes fármacos nesta condição patológica. A estratégia de busca envolveu artigos publicados na base de dados do *PubMed* e do *Lilacs*, sem restrições de sexo ou idade. Em uma primeira etapa, realizou-se a seguinte filtragem conforme os termos booleanos AND e OR, com os seguintes termos de língua inglesa: “isglt2”, “sglt2 inhibitor”, “sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor”, “cardiac arrhythmia”, “arrhythmia”. Após a pesquisa, foram dispostos 270 artigos inicialmente. Posteriormente, com o objetivo de selecionar os estudos mais recentes acerca da temática estudada, optou-se por adotar um filtro restrito para os artigos publicados nos últimos quatro anos em relação ao mês de busca para a elaboração do presente artigo — indo de setembro de 2019 a setembro de 2023 — e restaram 241 artigos. Em seguida, restringiu-se ao tipo de estudo, permitindo estudos etiológicos, estudos clínicos, ensaios clínicos, estudos diagnósticos, estudos prognósticos, estudos de incidência, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, restando 146 artigos. Por fim, foi aplicado o filtro “texto completo”, e manteve-se o número de 146 artigos. Dessa forma, foram incluídos, nessa ordem: 1) artigos publicados nos últimos 4 anos, 2) artigos que respeitam os tipos de estudos supracitados e 3) artigos completos. Foram critérios para exclusão: 1) artigos publicados antes de setembro de 2019, 2) artigos que não se enquadram nos tipos de estudos acima citados e 3) artigos incompletos/não finalizados. Em uma segunda etapa, após a leitura de títulos e também de resumos, foram descartados 123 artigos (duplicados e que não se adequavam ao tema), e 23 foram selecionados para a análise na íntegra. Após a leitura dos artigos, com base nos critérios de inclusão e exclusão, houveram 12 remoções e 11 trabalhos foram selecionados para esta revisão. O processo está ilustrado na figura 1.

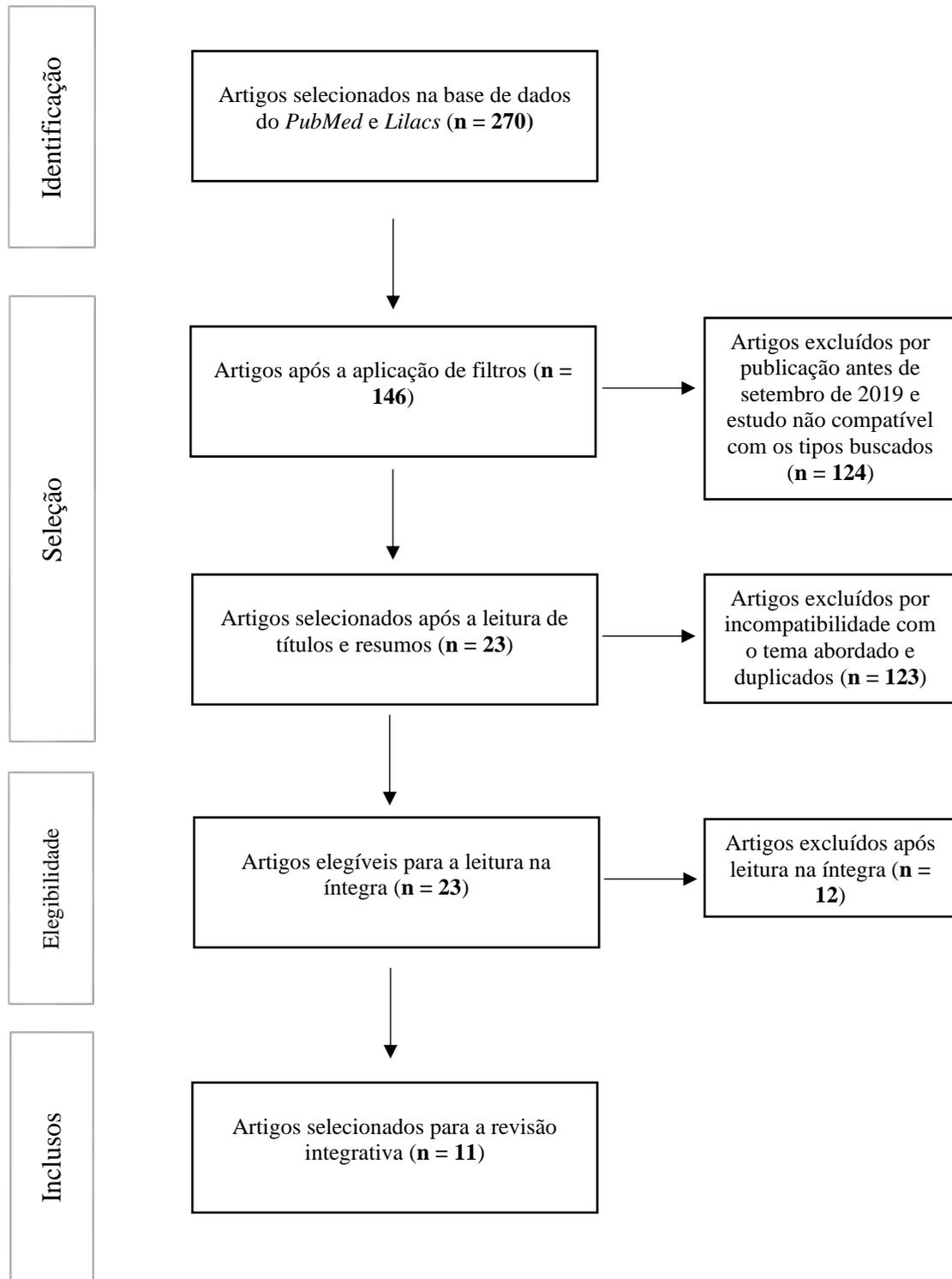


Figura 1 - Fluxograma dos artigos selecionados e excluídos da revisão integrativa.

3. Resultados

Os trabalhos selecionados estão dispostos no quadro 2.

Quadro 2 – Trabalhos selecionados para a revisão

Autor (ano)	Objetivo(s)	Métodos	Resultados principais	Conclusão
Courtain J. et al. (2021) (61)	Examinar o efeito da dapagliflozina na incidência de arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (ICFER).	Análise <i>post hoc</i> do DAPA-HP, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado em pacientes com ICFeR, que avaliou a eficácia e a segurança da dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia, em comparação com o placebo.	Os participantes designados para receber dapagliflozina tiveram uma taxa mais baixa de qualquer arritmia ventricular grave, parada cardíaca ressuscitada ou morte súbita, o que ocorresse primeiro [taxa de risco (TR) 0,79 (IC 95% 0,63–0,99), P =0,037].	A dapagliflozina reduziu o risco de qualquer arritmia ventricular grave, parada cardíaca ou morte súbita quando adicionada à terapia convencional em pacientes com ICFeR.
Kishima H. et al. (2022) (62)	Examinar os efeitos do iSGLT2 na fibrilação atrial após ablação por cateter (AC).	Estudo prospectivo, randomizado e controlado comparou o efeito supressor do iSGLT2 <i>versus</i> inibidores da dipeptidil peptidase-4 na recorrência de FA após AC.	FA recorrente foi detectada em 24 (34,3%) de 70 pacientes, e a taxa de recorrência de FA foi maior no grupo anagliptina do que no grupo tofogliflozina (15 de 32 pacientes [47%] vs 9 de 38 pacientes [24%]; P = 0,0417).	Em comparação com a anagliptina, a tofogliflozina alcançou maior supressão da recorrência de FA após AC em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.
Sfairopoulos D. et al. (2022) (63)	Investigar os efeitos dos iSGLT2 na incidência de fibrilação atrial (FA) e/ou flutter atrial (FLA) em paciente com ICFeR.	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que incluíram pacientes com ICFeR, examinando relatos de eventos adversos graves de fibrilação atrial (FA) e/ou flutter atrial (FLA) de acordo com a alocação randomizada para iSGLT2 ou placebo.	Comparado ao placebo, o tratamento com iSGLT2 foi associado a uma redução significativa no risco de FA [risco relativo (RR) 0,62, intervalo de confiança de 95% IC 0,44–0,86; P = 0,005] e FA/AFL (RR 0,64, IC 95% 0,47–0,87; P = 0,004).	A terapia com iSGLT2 foi associada a uma redução significativa no risco de FA e FLA em pacientes com ICFeR. Esses resultados reforçam o valor do uso do iSGLT2 nesses pacientes.
Yin Z. et al. (2022) (64)	Investigar a associação do tratamento com iSGLT2 com desfechos de arritmia em ensaios clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca (IC).	Identificar ensaios clínicos randomizados apropriados de intervenções com iSGLT2. Os desfechos incluíram FA, flutter atrial (FLA), FA/FLA, fibrilação ventricular (FV), taquicardia ventricular (TV), FV/TV e bradicardia.	Em comparação com o placebo, o iSGLT2 reduziu a incidência de FA em 37% [razão de risco (RR) 0,63; Intervalo de confiança (IC) de 95% 0,45-0,87; p < 0,05] e FA/AFL em 34% (RR 0,66; IC 95% 0,49-0,90; p < 0,05).	O iSGLT2 pode reduzir o risco de arritmias cardíacas, particularmente a FA. Nosso estudo fornece fortes evidências para recomendar o uso de iSGLT2 em pacientes com IC.

Autor (ano)	Objetivo(s)	Métodos	Resultados principais	Conclusão
Fernandes G. et al. (2021) (65)	Avaliar a associação de iSGLT2 com arritmias em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou IC.	Buscar ensaios duplo-cegos randomizados que compararam o iSGLT2 com placebo ou controle ativo para adultos com DM2 ou IC.	A terapia com iSGLT2 foi associada a uma redução significativa no risco de arritmias atriais incidentes e morte súbita cardíaca em comparação com o controle.	Os iSGLT2 estão associados a riscos significativamente reduzidos de arritmias atriais incidentes e morte súbita cardíaca em pacientes com DM2.
Dago M. et al. (2022) (66)	Examinar os efeitos da incubação de dapagliflozina e empagliflozina em cardiomiócitos humanos saudáveis.	Uma semana após o descongelamento, as células iCell Cardiomyocytes2® foram incubadas com drogas e posteriormente utilizadas para registros atuais. iCell2 são cardiomiócitos humanos altamente purificados derivados de células hiPSC através de protocolos otimizados de diferenciação e purificação.	Demonstrado que a incubação com dapagliflozina e empagliflozina aumentam significativamente a I_{Na} e a I_{K1} em cardiomiócitos humanos saudáveis através de um mecanismo desconhecido que está atualmente sob análise.	Proposto que a empagliflozina e a dapagliflozina possam representar uma nova classe de medicamentos, com um mecanismo de ação antiarrítmico ainda pouco explorado.
Kadosaka T. et al. (2023) (67)	Examinar os efeitos antiarrítmicos do tratamento com empagliflozina (EMPA) em cardiomiócitos diabéticos, com foco especial no manejo de Ca^{2+} .	Realizamos ecocardiografia e estudos hemodinâmicos e estudamos eletrofisiologia, manipulação de Ca^{2+} e expressão proteica em camundongos C57BLKS/J-lepr db/db e seus heterozigotos magros não diabéticos irmãos de ninhada.	A empagliflozina atenuou a indutibilidade da arritmia ventricular ao normalizar o manejo intracelular do Ca^{2+} , e especulamos que esse efeito era, pelo menos em parte, devido à inibição da O-GlcNAcilação através da supressão da captação de glicose nos cardiomiócitos.	A empagliflozina atenuou a ocorrência de arritmia ventricular.
Gong Y. et al. (2022) (68)	efeitos do tratamento crônico com o inibidor duplo de SGLT-1 e 2, sotagliflozina (Sto), sobre as arritmias ventriculares e seus mecanismos subjacentes após infarto do miocárdio (IM).	O infarto do miocárdio (IM) foi induzido por ligadura da artéria coronária anterior esquerda em camundongos machos com 6-8 semanas de idade, que foram dosados com sotagliflozina (Sto) na dose de 30 mg/kg/dia durante 4 semanas após a cirurgia.	Diminuiu a duração do potencial de ação. A Sto reduziu a incidência de arritmias ventriculares. Além disso, Sto melhorou significativamente os níveis de expressão de canais iônicos e CX43 e melhorou a expressão anormal de proteínas de manipulação de Ca^{2+} após IM.	A sotagliflozina melhorou a remodelação do VE e reduziu a incidência de arritmias ventriculares pós-infarto do miocárdio, que foi regulada pela modulação da via de sinalização TLR4/CaMKII.

Autor (ano)	Objetivo(s)	Métodos	Resultados principais	Conclusão
Lee C et al. (2021) (69)	Determinar se a dapagliflozina atenuava arritmias através da modulação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK)/conexina43 induzida por radicais livres após infarto do miocárdio.	Após a ligadura coronária, ratos <i>Wistar</i> machos normoglicêmicos foram randomizados para receber placebo ou dapagliflozina (0,1 mg/kg por dia) durante 4 semanas.	Nossos resultados demonstram que a ativação da via de sinalização AMPK pela dapagliflozina reduziu a produção de EROs e atenuou a redução da expressão de Cx43 em ratos infartados normoglicêmicos.	Sugerimos que a dapagliflozina pode ter a potência de suprimir a arritmia ventricular após IM e pode ser usada como ferramenta terapêutica.
Jhuo S. et al. (2022) (70)	Demonstrar os efeitos dos iSGLT2 na arritmia cardíaca.	Estudo retrospectivo que incluiu pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus (DM) tipo 2 e hipertensão controlada (excluindo pacientes com arritmia e em uso de antiarrítmicos) que receberam os agentes redutores de glicose indicados.	O tratamento de pacientes com DM tipo 2 com inibidores de SGLT2 reduz a probabilidade de arritmia cardíaca total e doenças cardiovasculares relacionadas, como fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio.	A terapia com inibidores de SGLT2 tem efeitos benéficos na arritmia cardíaca e reduz a incidência de fibrilação atrial na prática clínica.
Chen H. et al. (2020) (71)	Avaliar o risco de arritmias de início recente e mortalidade por todas as causas com o uso de inibidores do SGLT2	Estudo de coorte de base populacional, com dois grupos foram selecionados: um com e outro sem iSGLT2.	O grupo do inibidor do SGLT2 foi associado a um menor risco de arritmias de início recente (aHR 0,830; IC 95% 0,751-0,916; P = 0,0002).	Pacientes com DM tipo 2 prescritos com inibidores do SGLT2 foram associados a um menor risco de arritmias de início recente em comparação com aqueles que não tomavam inibidores do SGLT2 na prática do mundo real.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4. Discussão

A busca sobre mais informações acerca da relação entre os iSGLT2 e as arritmias cardíacas começou a ganhar maior relevância a partir do ano de 2022, uma vez que a maioria dos artigos selecionados foram publicados a partir deste ano em diante e a tendência deve ser o aprofundamento e aumento do número de pesquisas sobre o assunto. Quanto aos estudos populacionais, prevaleceu a favor dos efeitos dos iSGLT2 nas arritmias atriais — em especial a fibrilação atrial, que proporcionalmente é a mais prevalente dentre as arritmias cardíacas.

4.1 Estudos populacionais

Estudos (62,63) propuseram analisar a prevalência de fibrilação atrial (FA) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e que foram submetidos a iSGLT2 em comparação a placebo ou outro fármaco. Kishima et al. (62) analisaram, através de estudo prospectivo

randomizado, os efeitos do iSGLT2 (tofogliflozina, neste caso) em comparação a inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) (que também possui propriedade antidiabética) na prevalência de fibrilação atrial (FA) após ablação por cateter. Os resultados foram favoráveis ao iSGLT2, que teve maior supressão na recorrência de FA do que a anagliptina (DPP-4) em pacientes diabéticos. Limitações do estudo foram elencadas pelos autores, como o tamanho reduzido da amostra colotada em um único centro, além da possibilidade de FA assintomática ter sido negligenciada, pois a análise do estudo ateu-se à clínica e aos resultados do monitoramento por holter. Ademais, também foi relatada a possível interferência de drogas antiarrítmicas utilizadas por alguns pacientes nos resultados finais do estudo.

Sfairopoulos et al. (63) investigaram os efeitos dos iSGLT2 na incidência de FA e *flutter* atrial (FLA) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer), através de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados em que pacientes foram submetidos aos fármacos iSGLT2 e placebo; neste estudo, houve redução considerável no risco de incidência de FA/FLA nos pacientes do grupo dos iSGLT2. Todavia, os autores relataram que apenas os eventos de FA/FLA mais severos de acordo com o Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) foram incluídos no estudo, caracterizando uma potencial limitação para o trabalho. Além disso, apenas dois estudos (EMPEROR-Reduced e DAPA-HF) formaram a maior parte dos dados para a análise, causando impacto na influência dos demais estudos na meta-análise realizada.

Jhuo et al. (70) analisaram os efeitos dos iSGLT2 em arritmias cardíacas em pacientes com diabetes mellitus 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica controlada em um estudo retrospectivo, com os pacientes sendo divididos em um grupo com iSGLT2 e um outro sem os fármacos; foi concluído que o tratamento possui efeitos benéficos em prevenir arritmias e reduzir a incidência de FA na prática clínica, ainda que elencadas como limitações: a análise a partir de informações clínicas registradas em prontuário médico, podendo conter viés, e a falta de algumas informações ao longo do estudo, como valores de pressão arterial e índice de massa corporal (IMC).

Chen et al. (71) avaliaram os riscos de arritmias de início recente em pacientes com e sem o uso de iSGLT2, por intermédio de um estudo de coorte, e o grupo iSGLT2 também foi associado a uma menor recorrência de arritmias de início recente; como limitantes, além do curto tempo de análise do estudo (20 meses), o trabalho teve uma alta taxa de mortalidade por arritmias cardíacas, contrapondo a hipótese de efeito da classe mencionada pelos autores. Ademais, não fica clara qual a influência de outras medicações na terapêutica utilizada individualmente pelos participantes do estudo, e dados laboratoriais como números de função renal, glicemia, função hepática e eletrocardiografias não estavam disponíveis para análise; a ausência de informações sobre comorbidades influenciam diretamente neste e nos demais estudos, pois podem exercer uma influência variável nas arritmias e nos efeitos dos fármacos conforme a gravidade.

Fernandes et al. (65) também estudaram os impactos de iSGLT2 na incidência de arritmias, em pacientes com DM2 ou IC; foram selecionados ensaios clínicos randomizados que compararam o placebo com canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina ou ertugliflozina, e foram anexados a riscos reduzidos de arritmias atriais e morte súbita cardíaca. Porém, assim como no estudo de Sfairopoulos et al. (63), apenas FA/FLA mais severas foram consideradas para análise.

Yin et al. (64) realizaram uma meta-análise que almejou investigar os efeitos dos iSGLT2 em pacientes com IC com um sem diabetes mellitus tipo II; o grupo dos antidiabéticos reduziu em 37% a incidência de FA e FA/FLA em 34%. Como principal limitação, também houve grande influência dos estudos EMPEROR e DAPA-HP, compondo 90% dos dados da meta-análise. Apesar dos autores relatarem que ambos os

estudos mencionados anteriormente possuem uma alta confiabilidade, eles acabam influenciando em uma possível subestimação ou superestimação dos resultados finais da meta-análise.

Dentre os estudos populacionais selecionados, o único que avaliou isoladamente o efeito de iSGLT2 (especificamente a dapagliflozina) a incidência de arritmias ventriculares foi de Courtain et al. (61), que realizou uma análise *post hoc* do DAPA-HP, um ensaio clínico randomizado, comparando o iSGLT2 com placebo em pacientes com ICFe; como resultado, o antidiabético reduziu o risco de arritmia ventricular grave, parada cardiorrespiratória (PCR) ou morte súbita em comparação a não utilização do fármaco. Entretanto, assim como em outros estudos discutidos, os autores associaram o iSGLT2 a outros tratamentos (incluindo antiarrítmicos), o que dificulta deduzir qual a real eficácia do fármaco na arritmia; e, apesar de estarem claros os critérios de inclusão e exclusão do estudo, o estadiamento de comorbidades (caso elas estejam presentes) dos participantes não foram mencionadas. Ademais, nem toda morte súbita está relacionada necessariamente a uma arritmia ou distúrbio de condução, sendo este um limitador importante para a análise do efeito do fármaco neste aspecto em específico. Além disso, os autores não tiveram acesso aos períodos em que o CDI foi atuante, podendo caracterizar uma superestimação dos resultados alcançados pelo iSGLT2.

4.2 Estudos em animais

O estudo de Gong et al. (68) desbravou acerca dos efeitos da sotagliflozina nas arritmias ventriculares; para tal, foram realizados testes com camundongos com infarto agudo do miocárdio induzido, e os resultados mostraram redução na incidência de arritmias ventriculares no grupo de camundongos com a sotagliflozina. Outrossim, o artigo mostrou aumento nos níveis de expressão de canais iônicos e de conexina 43 (Cx43), proteína que é sabidamente importante para manter a atividade elétrica cardíaca normal (7,72) e fármacos que modulam esta proteína já estão em fase de testes (27). Lee et al. (69) também tiveram resultado semelhante com a dapagliflozina: através da ativação da via AMPK pelo fármaco, houve redução da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e atenuou a redução da expressão de Cx43 em camundongos infartados com glicemia normal, podendo ter influência na supressão de arritmia ventricular pós-infarto do miocárdio. Kadozaka et al. (67) testaram os efeitos antiarrítmicos em camundongos diabéticos utilizando a empagliflozina e foi comprovado que o iSGLT2 em questão melhorou o rearranjo de Ca^{2+} intracelular e, por conseguinte, diminuiu a ocorrência de arritmias ventriculares nos camundongos testados.

Ainda que positivos, os resultados deste tópico foram demonstrados em camundongos, sendo este, com isso, um tangenciamento da análise dos efeitos do fármaco nas arritmias cardíacas em humanos.

4.3. Estudos em células humanas

Dago et al. (66) realizaram um estudo envolvendo cardiomiócitos humanos sem qualquer tipo de patologia com a incubação de empagliflozina e dapagliflozina nas células cardíacas e qual seria o impacto dos fármacos; em síntese, em ambos os iSGLT2 do estudo aumentaram I_{Na} e I_{K1} nos cardiomiócitos saudáveis testados em mecanismo que não foi detalhado pelos autores. Com isso, os autores propõem que os iSGLT2 possam representar uma nova classe de antiarrítmicos ou, ao menos, se consolidarem como cardioprotetores. Como limitação, os autores mencionaram que tanto dapagliflozina quanto empagliflozina foram testadas em dose única por apenas um momento de tempo,

ainda que os autores argumentem que as doses testadas foram comprovadamente relevantes a nível terapêutico.

5. Conclusão

Esta revisão integrativa de literatura demonstra que a utilização de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) apresenta, em sua maioria, resultados positivos em relação aos efeitos em arritmias cardíacas — em pacientes diabéticos, não diabéticos, camundongos e cardiomiócitos saudáveis, prevenindo e reduzindo eventos arritmicos de caráter atrial ou ventricular, podendo ser potenciais novas opções terapêuticas em determinadas condições clínicas que possam desencadear uma arritmia ou em arritmias propriamente ditas.

Todavia, ressalta-se, como uma das limitações, que os pacientes incluídos nos estudos podem apresentar uma heterogeneidade de comorbidades, como hipertensão, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e obesidade, que são fatores de risco independentes para arritmias cardíacas. A presença de múltiplas comorbidades pode confundir a interpretação dos efeitos dos iSGLT2, dificultando a determinação de quanto do benefício observado pode ser atribuído diretamente aos fármacos em questão e quanto pode ser resultado da interação com outras condições de saúde. Concomitante a isso, pacientes com múltiplas comorbidades geralmente estão em uso de vários medicamentos, o que pode interagir com os iSGLT2. Esses tratamentos simultâneos podem ter seus próprios efeitos sobre as arritmias, dificultando o isolamento dos efeitos atribuíveis exclusivamente aos iSGLT2.

Além disso, a maior parte dos estudos não realizou subanálises detalhadas baseadas em comorbidades específicas. Isso limita a compreensão de como diferentes grupos de pacientes, especialmente aqueles com comorbidades complexas, respondem aos iSGLT2 em termos de risco de arritmias. A falta de dados estratificados impede a identificação de subgrupos que possam se beneficiar mais ou menos desses fármacos. E a gravidade das comorbidades, como o estágio da insuficiência cardíaca ou o controle glicêmico em pacientes com diabetes, pode variar significativamente entre os participantes dos estudos. Isso pode levar a uma variabilidade nos resultados, uma vez que pacientes com comorbidades mais graves podem ter respostas diferentes ao tratamento com iSGLT2.

Ademais, como limitador, a maior parte dos estudos com pacientes contemplam apenas portadores diabetes mellitus II e/ou ICfer e/ou ICfep e arritmias atriais, sobretudo a fibrilação atrial, dificultando a análise dos efeitos da classe de fármacos nas demais comorbidades.

Por fim, os resultados alcançados nos estudos contemplando animais precisam de validação também em humanos, bem como os estudos com células realizados em laboratório.

Com isso, mais estudos, sejam populacionais ou laboratoriais, são necessários para elucidar estes fármacos como atuantes — de forma positiva ou negativa — em arritmias cardíacas. A despeito de ser um grande entrave, deve-se pensar em soluções para identificar os efeitos da classe sem a interferência de outros fármacos ou comorbidades que possam ter efeito em uma determinada arritmia.

6. Referências

1. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2011; 3(1):23-45.
2. van Weerd JH, Christoffels VM. The formation and function of the cardiac

- conduction system. *Development*. 2016; 143(2): 197-10.
3. Desai DS, Hajouli S. *Arrhythmias*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558923/>
 4. Kingma J, Simard C, Drolet B. Overview of Cardiac Arrhythmias and Treatment Strategies. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(6): 844.
 5. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiological Reviews*. 2005; 85(4): 1205-53.
 6. Wei X, Yohannan S, Richards JR. Physiology, Cardiac Repolarization Dispersion and Reserve. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023.
 7. Rohr S. Role of gap junctions in the propagation of the cardiac action potential. *Cardiovascular Research*. 2004; 62(2): 309-22.
 8. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2013.
 9. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415(6868): 198-205.
 10. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012; 33(15): 1870-7.
 11. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev*. 2008; 88(3): 919-82.
 12. Biel M, Schneider A, Wahl-Schott C. Cardiac HCN channels: structure, function, and modulation. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12(5): 206-12.
 13. Verkerk AO, Wilders R, van Borren MM, Peters RJ, Broekhuis E, Lam K, et al. Pacemaker current (I_f) in the human sinoatrial node. *Eur Heart J*. 2007; 28(20): 2472-8.
 14. Schram G, Pourrier M, Melnyk P, Nattel S. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res*. 2002; 90(9):939-50.
 15. January CT, Riddle JM. Early after depolarizations: mechanism of induction and block. A role for L-type Ca²⁺ current. *Circ Res*. 1989; 64(5): 977-990.
 16. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden cardiac death. *Circulation*. 1998; 98(21): 2334-51.
 17. Shen WK, Sheldon RS, Benditt DG, Cohen MI, Forman DE, Goldberger ZD, et al. ACC/AHA/HRS guideline for the evaluation and management of patients with syncope: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017; 136(5): e155-e217.
 18. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *Eur Heart J*. 2020; 41(5): 655-720.
 19. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans D J, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

- Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(14): e60-e122.
20. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38): 2893-962.
 21. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002; 346(12): 877-83.
 22. Fu D. Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2015; 73(2): 291-6.
 23. Elder A, Japp A, Verghese A. How Valuable Is Physical Examination of the Cardiovascular system? *BMJ*. 2016; 354: i3309.
 24. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society 2008 scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation*. 2008; 118(14): 1497-518.
 25. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(4): 854-906.
 26. Roden DM, Darbar D, Kannankeril PJ. Antiarrhythmic drugs. *Cardiovascular medicine*. 2007; 2085-102.
 27. Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. *Circulation* 2018; 138(17): 1879-96.
 28. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circulation Research*. 2020; 127(1): 4-20.
 29. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021; 16(2): 217-21.
 30. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014; 9(1): 113-9.
 31. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9): 1501-17.
 32. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34(35): 2746-51.
 33. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012; 125(4): 620-37.
 34. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(7): e51-e156.

35. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NM, Freedman RA, Gettes LS, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(3): e283-352.
36. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373-498.
37. Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: A report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017; 135(19): 1851-67.
38. Gallagher C, Elliott AD, Wong CX, Rangnekar G, Middeldorp ME, Mahajan R, et al. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2017; 103(24): 1947-53
39. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167(5): 1807-24.
40. Lupsa BC, Inzucchi SE. Use of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: weighing the risks and benefits. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2118-25.
41. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39(7): 1108-14.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644-57.
43. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(2): 356-63.
44. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1687-93.
45. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117-28.
46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347-57.
47. 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.
48. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 13(1): 11-26.
49. Starr JA, Pinner NA, Lisenby KM, Osmonson, A. Impact of SGLT2 inhibitors on

- cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021; 41(6): 526-36.
50. 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.
 51. 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; 384(2): 117-28.
 52. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2018; 39(5): 363-70.
 53. Yang F, Zhang L, Qian LL, Wang RX. Research progress on the effects and mechanisms of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes-associated arrhythmias. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2023; 51(8): 887-91.
 54. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2108-17.
 55. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017; 136(17): 1643-58.
 56. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016; 134(10): 752-72.
 57. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman, DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature medicine*. 2021; 27(11): 1954-60.
 58. 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.
 59. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JW, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2017; 61(3): 722-6.
 60. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *Circulation*. 2017; 136(3): 249-59.
 61. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *European Heart Journal*. 2021; 42(36): 3727-38.
 62. Kishima H, Mine T, Fukuhara E, Kitagaki R, Asakura M, Ishihara M. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on outcomes after catheter ablation for

atrial fibrillation. *Clinical Electrophysiology*. 2022; 8(11), 1393-404.

63. Sfairopoulos D, Liu T, Zhang N, Tse G, Bazoukis G, Letsas K, et al. Association between sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and incident atrial fibrillation/atrial flutter in heart failure patients with reduced ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*. 2023; 28(4): 925-36.
64. Yin Z, Zheng H, Guo Z. Effect of sodium-glucose co-transporter protein 2 inhibitors on arrhythmia in heart failure patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; 9: 902923.
65. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, et al. J. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: a meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021; 18(7): 1098-105.
66. Dago M, Crespo-García T, Cámara-Checa A, Rapún J, Rubio-Alarcón M, Marín M, et al. Empagliflozin and Dapagliflozin Increase Na⁺ and Inward Rectifier K⁺ Current Densities in Human Cardiomyocytes Derived from Induced Pluripotent Stem Cells (hiPSC-CMs). *Cells*. 2022; 11(23): 3707.
67. Kadosaka T, Watanabe M, Natsui H, Koizumi T, Nakao M, Koya T, et al. Empagliflozin attenuates arrhythmogenesis in diabetic cardiomyopathy by normalizing intracellular Ca²⁺ handling in ventricular cardiomyocytes. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*. 2023; 324(3): H341-54.
68. Gong Y, Kong B, Shuai W, Chen T, Zhang J, Huang H. Effect of sotagliflozin on ventricular arrhythmias in mice with myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology*. 2022; 936: 175357.
69. Lee CC, Chen WT, Chen S, Lee TM. Dapagliflozin attenuates arrhythmic vulnerabilities by regulating connexin43 expression via the AMPK pathway in post-infarcted rat hearts. *Biochemical Pharmacology* 2021; 192: 114674.
70. Jhuo SJ, Lin TH, Lin YH, Tsai WC, Liu I-Hsin, Wu BN, et al. Clinical Observation of SGLT2 Inhibitor Therapy for Cardiac Arrhythmia and Related Cardiovascular Disease in Diabetic Patients with Controlled Hypertension. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(2): 271.
71. Chen HY, Huang JY, Siao WZ, Jong GP. The association between SGLT2 inhibitors and new-onset arrhythmias: a nationwide population-based longitudinal cohort study. *Cardiovascular Diabetology*. 2020; 19(1).
72. Danik SB, Liu F, Zhang J, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, et al. Modulation of Cardiac Gap Junction Expression and Arrhythmic Susceptibility. *Circulation Research*. 2004; 95(10): 1035-41.