



O USO DE INIBIDORES DO SGLT2 NO TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Letícia Grolla Matos¹, Alana Neves da Costa¹, Bianca Teixeira Souza¹, Eduarda Negrini de Souza¹, Fernanda Dardengo Gava¹, Sthephany Pereira Peixoto¹, Yasmin Oliveira Gil de Almeida¹ e Wilson da Silva Gonçalves Junior².

ARTIGO DE REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Este artigo aborda o uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca. Introdução: Pacientes com IC e diabetes mellitus (DM) apresentaram redução das hospitalizações por IC após uso de SGLT2, melhora no controle glicêmico e, conseqüentemente, do estado de saúde. Entretanto, são incertos os mecanismos biológicos do SGLT2 ao se tratar de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Objetivo: identificar as evidências disponíveis sobre a utilização de inibidores de SGLT2 para tratamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Métodos: Baseado na investigação bibliográfica de artigos com os descritores "SGLT2" e "Insuficiência Cardíaca". Os dados foram obtidos sem limitação de idioma a partir do MEDLINE via PubMed, Lilacs e SciELO. Resultados: Foram encontrados estudos como DECLARE-TIMI 5814, EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, CANVAS, EMPEROR-PRESERVED e DELIVER, pelo qual SGLT2 se mostrou eficaz na diminuição de hospitalizações e mortes cardiovasculares oriundos da IC, sendo os pacientes portadores ou não de DM. Concomitantemente, observou-se correlação com a melhora dos sintomas, da eficiência cardíaca e do débito cardíaco. Conclusões: Ainda são necessários estudos sobre mecanismos do SGLT2, contudo, apresentou-se benéfico para IC associada ou não a DM, apresentando redução de internações por IC e mortalidade cardiovascular, aumento da qualidade de vida e melhor prognóstico, com segurança, boa tolerância e baixa taxa de efeitos adversos.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, inibidores do SGLT2, Diabetes Mellitus.

THE USE OF SGLT2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEART FAILURE

ABSTRACT

This article addresses the use of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure. Objective: Patients with IC and diabetes mellitus (DM) had a reduction in hospitalizations for IC after using SGLT2, improved glycemic control and, consequently, improved health status. However, the biological mechanisms of SGLT2 in treating left ventricular ejection fraction are uncertain. Methods: Based on bibliographic research of articles with the descriptors "SGLT2" and "Heart Failure". Data were obtained without language limitations from MEDLINE via PubMed, Lilacs and SciELO. Results: Studies such as DECLARE-TIMI 5814, EMPEROR-REDUCED, DAPA-HF, CANVAS, EMPEROR-PRESERVED and DELIVER were found, whereby SGLT2 proved to be effective in reducing hospitalizations and cardiovascular deaths from HF, whether patients have or not from DM. Concomitantly, there was an improvement in symptoms, cardiac efficiency and cardiac subsidy. Conclusions: Studies on the mechanisms of SGLT2 are still needed, however, benefits are shown for HF associated or not with DM, providing a reduction in hospitalizations due to HF and cardiovascular mortality, an increase in quality of life and a better prognosis, with safety, good tolerance and low rate of adverse effects.

Keywords: Heart failure, SGLT2 inhibitors, Diabetes Mellitus.

Instituição afiliada – ¹ Discente da Faculdade Multivix, Cachoeiro de Itapemirim – ES; ² Médico formado pela Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ e docente na Faculdade Multivix, Cachoeiro de Itapemirim – ES.

Dados da publicação: Artigo recebido em 07 de Novembro e publicado em 17 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p5681-5692>

Autor correspondente: *Letícia Grolla Matos* leticiaqrolla@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada por uma clínica de sinais e sintomas como dispneia, fadiga, limitação aos esforços e congestão pulmonar, devido ao enchimento ventricular ou ejeção sanguínea diminuída, sendo grande causa de morbidade e mortalidade da população (Zinman et al., 2015). A IC pode ser classificada quanto a sua fração de ejeção (FE), sendo preservada, moderada ou reduzida (Murphy; Ibrahim; Januzzi, 2020). Utilizam-se os parâmetros da New York Heart Association (NYHA), para classificá-la quanto a gravidade dos sintomas, desde assintomáticos (NYHA I) àqueles com sintomas em repouso (NYHA IV) (Cherney et al., 2020).

Os inibidores de SGLT2 (Sodium glucose linked transporter 2 inhibitor) representam um grande avanço terapêutico. Esses medicamentos são exemplificados pela Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina e Sotagliflozina e pertencem à classe de anti-hiperglicemiantes orais. São usados para tratamento de diabetes melitus tipo 2, mas também englobam outras doenças, incluindo a insuficiência cardíaca. Os inibidores de SGLT2 reduzem a reabsorção de glicose ao bloquear o receptor SGLT2 no túbulo proximal, aumentando a glicosúria e melhorando o controle glicêmico. Também observou-se que diabéticos que utilizam inibidores de SGLT2 apresentaram uma diminuição nos índices de hospitalização causada por IC (Zinman et al., 2015).

Os mecanismos da medicação que atuam para proteger a estrutura e função do ventrículo esquerdo e postergar a evolução de IC ainda são incertos (Lytvyn et al., 2017). Apesar disso, nota-se que pacientes com insuficiência cardíaca demonstraram melhora do estado de saúde (sintomas, função e qualidade de vida) (Zinman et al., 2015). Diante disso, o propósito deste estudo é avaliar as evidências disponíveis sobre a utilização de inibidores da SGLT2 no tratamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão literária exploratória. Para a busca dos artigos a serem utilizados, foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados como o Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via



PubMed, a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e a Scientific Electronic Library Online (SciELO). Para a seleção da bibliografia, foram considerados os seguintes descritores: "SGLT2" e "Insuficiência Cardíaca".

As buscas foram realizadas no mês de junho de 2023. Foram encontrados 24 artigos, dos quais foi realizada leitura e foram selecionados 18 artigos. Como critérios de inclusão, utilizaram-se artigos publicados nos últimos 6 anos (2017 a 2023), que abordassem o tema e que estivessem disponíveis em formato digital. Não houve limitação de idioma.

RESULTADOS

A análise dos estudos revelou resultados consistentes e promissores. No estudo DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019) com dapagliflozina, observou-se uma gama de efeitos positivos sobre fatores de risco cardiovasculares, incluindo reduções significativas na hemoglobina glicada, peso corporal e pressões arteriais sistólica e diastólica. A dapagliflozina também demonstrou uma notável redução na mortalidade por causas cardiovasculares e na hospitalização causada por IC, embora não tenha obtido uma taxa menor que o placebo no desfecho MACE.

Os estudos envolvendo a empagliflozina corroboraram esses achados. Tanto o estudo EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015) quanto o EMPEROR-PRESERVED (Anker et al., 2021) destacaram uma redução consistente do peso e da pressão arterial, sem efeitos adversos na frequência cardíaca. A empagliflozina também exibiu um perfil de risco cardiovascular favorável, apresentando menor risco de mortalidade por causa cardiovascular, morte por qualquer causa e hospitalização por IC. Também nota-se uma melhora na remodelação do ventrículo esquerdo ao melhorar a energia miocárdica. Tais benefícios ocorreram tanto em pacientes diabéticos quanto sem diabetes (DM).

O estudo CANVAS (Neal et al., 2017) investigou a canagliflozina e revelou uma diminuição nas mortes cardiovasculares, infartos do miocárdio não fatais e acidentes vasculares cerebrais não fatais. Embora tenha havido menos efeitos adversos graves, houve um risco elevado de amputação de membros inferiores nos pacientes medicados com canagliflozina.

Os estudos DAPA-HF (McMurray et al., 2019) e EMPEROR-REDUCED (Packer et

al., 2020) ressaltaram a eficácia cardioprotetora da dapagliflozina e empagliflozina em pessoas com FE reduzida. Houve grande diminuição nos desfechos de hospitalização causada por IC e morte cardiovascular, inclusive em pacientes sem diabetes, destacando seu potencial cardioprotetor amplo. A empagliflozina também revelou queda no risco de morte cardiovascular e benefícios na função renal.

No estudo DELIVER (Solomon et al., 2022), a dapagliflozina também mostrou impacto positivo, resultando em risco menor de agravamento da insuficiência cardíaca e de morte cardiovascular, além de alívio dos sintomas e efeitos adversos.

DISCUSSÃO

O estudo DECLARE-TIMI 58 estimou os efeitos cardiovasculares e renais da dapagliflozina em uma população que possuía ou que estavam sob risco de doença aterosclerótica. Os pacientes elegíveis ficaram por 4-8 semanas recebendo placebo e foram realizados exames de sangue e urina. Após esse período, os pacientes ainda elegíveis, passaram a receber 10 mg de dapagliflozina diariamente ou placebo correspondente. Foram obtidos efeitos favoráveis da dapagliflozina sobre fatores de risco cardiovasculares. Os pacientes apresentaram níveis mais baixos de hemoglobina glicada, foi constatada uma diferença na perda de peso de 1,8 kg (IC 95%, 1,7 a 2,0), redução da pressão arterial sistólica de 2,7 mmHg (IC 95%, 2,4 a 2,0), e da pressão arterial diastólica de 0,7 mmHg (IC 95%, 0,6 a 0,9). A dapagliflozina apresentou também uma redução de hospitalização devido IC e morte por causa cardiovascular maior do que o placebo (4,9% vs. 5,8%; taxa de risco 0,83; IC 95%, 0,73 a 0,95; P = 0,005) (Wiviott et al., 2019).

Outro estudo realizado foi sobre a empagliflozina (Zinman et al., 2015) em que foram analisados os efeitos da empagliflozina comparados ao placebo, na morbidade e mortalidade por causas cardiovasculares, em pacientes que possuem DM com risco elevado de eventos cardiovasculares. Os pacientes qualificados foram submetidos a um período de uso do placebo de duas semanas, e então passaram a receber 10 mg ou 25 mg de empagliflozina ou placebo uma vez no dia. Em comparação com o placebo, a empagliflozina apresentou um risco baixo de mortes por causas cardiovasculares (taxa de risco 0,62; IC 95%, 0,49 a 0,77; P<0,001), de morte por qualquer causa (taxa de risco,



0,68; IC 95%, 0,57 a 0,82, $P < 0,001$) e de hospitalização causada por insuficiência cardíaca (taxa de risco 0,65; IC 95%, 0,50 a 0,85; $P = 0,002$). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos na ocorrência de infarto agudo do miocárdio, sendo relatado 4,8% em pacientes que receberam empagliflozina e 5,4% com placebo, além de acidente vascular cerebral em 3,5% e 3,0% dos pacientes, respectivamente. Foi realizada uma comparação entre as doses da empagliflozina (10 mg e 25 mg) e o placebo sobre os eventos cardiovasculares. As taxas de risco foram as mesmas, e também não ocorreram efeitos significativos da dose individual (Zinman et al., 2015).

Em contrapartida, se obteve um benefício da empagliflozina nas mortes por causas cardiovasculares em todos os grupos. Durante o estudo, com a utilização da empagliflozina ocorreram pequenas reduções no peso, circunferência da cintura, nível de ácido úrico e pressão arterial, sem aumento da frequência cardíaca e pequenos aumentos no LDL e HDL. Já no desfecho secundário, não se obteve diferença significativa, e os grupos exibiram taxas semelhantes de hospitalização causada por angina instável. Eventos adversos graves ou que levaram a descontinuação do medicamento foram praticamente iguais entre empagliflozina e placebo. A urosepse foi relatada por 0,4% no grupo da empagliflozina e 0,1% no grupo placebo, enquanto a infecção genital obteve uma maior porcentagem com a empagliflozina. Os eletrólitos não tiveram alterações significativas em ambos. O hematócrito apresentou valores maiores com a empagliflozina (alterações médias $[\pm DP]$ $4,8 \pm 5,5\%$ no grupo que utilizou 10 mg de empagliflozina, $5,0 \pm 5,3\%$ no grupo que utilizou 25 mg de empagliflozina e $0,9 \pm 4,7\%$ no placebo) (Zinman et al., 2015).

O programa CANVAS (Neal et al., 2017) teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da canagliflozina, outro inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2. Os pacientes que participaram desse estudo eram homens e mulheres que apresentavam DM tipo 2, com 30 anos de idade ou mais, e um histórico de doença aterosclerótica sintomática, ou pacientes com 50 anos ou mais, com fatores de risco para doenças cardiovasculares. Os pacientes foram divididos de forma aleatória tanto entre o grupo placebo quanto da canagliflozina a respeito da dose a qual seria ministrada, sendo de 100 mg ou 300 mg. O desfecho primário foi infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou mortes por causas cardiovasculares. Enquanto os desfechos secundários incluíram morte por qualquer causa, sejam elas

cardiovasculares, progressão de albumina e hospitalização devido IC.

Foram obtidas algumas diferenças entre o grupo da canagliflozina e do placebo em relação ao peso corporal, pressão arterial sistólica e diastólica, sendo, respectivamente, $-1,60$ kg (IC 95%, $-1,70$ a $-1,51$) de peso corporal; $-3,93$ mmHg (IC 95%, $-4,30$ a $-3,56$) de pressão arterial sistólica; $-1,39$ mmHg (IC 95%, $-1,61$ a $-1,17$) de pressão arterial diastólica. No grupo canagliflozina se teve um nível de HDL e LDL maior, (HDL $2,05$ mg por decilitro; IC 95%, $1,77$ a $2,33$, e o LDL $4,68$ mg por decilitro; IC de 95%, $3,64$ a $5,73$). Comparando os eventos de resultado primário, o grupo placebo teve um maior número do que a canagliflozina, $31,5$ contra $26,9$ participantes com um evento por 1.000 pacientes-ano (risco proporção, $0,86$; IC 95%, $0,75$ a $0,97$; $P = 0,02$ para superioridade) (Neal et al., 2017).

Os participantes do grupo canagliflozina apresentaram menos efeitos adversos graves ($104,3$ vs $120,0$ participantes com um evento por 1.000 pacientes-ano; taxa de risco, $0,93$; IC 95%, $0,87$ a $1,00$). Ocorreu um risco maior de amputação de dedos dos pés, pés ou pernas no grupo canagliflozina ($6,3$ vs. $3,4$ participantes com amputação por 1.000 pacientes-ano, correspondendo a taxa de risco $1,97$; IC 95%, $1,41$ a $2,75$). Apesar disso, os pacientes portadores de DM que apresentavam risco de doença cardiovascular demonstraram um risco significativamente menor de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e mortes por causas cardiovasculares após o uso da canagliflozina (Neal et al., 2017).

Logo após a fase de verificação quanto a segurança dos Inibidores dos Cotransportadores Sódio-Glicose 2 (SGLT2) referente a eventos cardiovasculares, diversos estudos surgiram para provar que os mesmos não somente eram seguros para o sistema cardíaco, mas iam além, trazendo melhoras expressivas, como a queda dos riscos de causas cardiovasculares, independente da presença de diabetes. Um desses estudos foi o DAPA-HF, em que os pacientes recebiam diariamente 10 mg de Dapagliflozina ou placebo, além da terapia recomendada com beta-bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidor de neprililina e antagonista de receptor de mineralocorticóide. Foi demonstrado que o desfecho primário (hospitalização ou uma visita urgente por IC necessitando de uma terapia intravenosa) ou mortes por causas cardiovasculares, foram menores no grupo



dapaglifozina. Além disso, utilizar dapaglifozina foi tão eficaz em 55% dos pacientes sem DM2 quanto naqueles com diabetes, evidenciando seu papel cardioprotetor (McMurray et al., 2019).

Outro estudo semelhante foi o EMPAROR-REDUCED, em que os achados com a empaglifozina foram semelhantes aos efeitos da dapaglifozina no estudo DAPA-HF, porém enriquecido com uma gama de pacientes com níveis de FE acentuadamente reduzido e níveis aumentados de peptídeos natriuréticos em comparação ao DAPA-HF. Em ambos houve expressiva redução nas hospitalizações devido insuficiência cardíaca. Além do estudo demonstrar uma queda de 8% no risco de morte de causa cardiovascular ao utilizar empaglifozina, houve também redução do declínio da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), com risco reduzido de desfecho renal composto. Dessa forma, foi demonstrada a capacidade da empaglifozina influenciar favoravelmente a função renal em diabéticos, portadores de IC e naqueles com ambas as condições (Packer et al., 2020).

A partir desses estudos em pessoas com fração de ejeção reduzida, houve a necessidade de abranger as pesquisas com outro perfil de pacientes. Dessa forma surgiu o estudo DELIVER, elaborado com critérios mais amplos que os usados em estudos anteriores, envolvendo frações de ejeção que haviam aumentado para mais de 40% no momento da inscrição. Nesses pacientes ficou evidenciado que a dapaglifozina resultou em risco reduzido de desfecho composto primário (agravamento da insuficiência cardíaca ou morte de origem cardiovascular) e em menor carga de sintomas e de efeitos adversos (Solomon et al., 2022).

Ainda, faz-se necessário mencionar as contribuições do estudo EMPEROR-PRESERVED, realizado com pacientes com insuficiência cardíaca NYHA classe II a IV e FE superior a 40% distribuídos aleatoriamente para receber empaglifozina (10 mg 1 vez por dia) ou placebo, além da terapia usual. Foi observado que a empaglifozina levou a um risco relativo 21% menor no composto de mortes de origem cardiovascular ou hospitalização devido insuficiência cardíaca, abrangendo pessoas diabéticas ou não. Além disso, observou-se uma menor quantidade de hospitalizações devido IC e um tempo mais longo até a primeira hospitalização. O benefício demonstrado nesse ensaio é semelhante ao mencionado no EMPAROR-REDUCED, o que sugere que os efeitos



da inibição dos SGLT2 nos eventos de insuficiência cardíaca não variam significativamente com o seu fenótipo (Anker et al., 2021).

Dentro desta análise, houveram fortes evidências que respaldam e fomentam o uso de inibidores de SGLT2 como terapia fundamental e preponderante em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, independente da presença concomitante de diabetes mellitus tipo 2 ou da FE do ventrículo esquerdo. Também foi constatado que esses medicamentos, além de não serem prejudiciais, possuem efeitos cardioprotetores e melhora da função renal, posicionando-se como uma terapia promissora.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A IC possui taxas de morbidade e mortalidade elevadas, mesmo na presença de tratamento médico ideal. Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, apesar de não terem seu mecanismo de ação na insuficiência cardíaca bem explicado, têm demonstrado diversos benefícios no seu tratamento. A reversão do remodelamento cardíaco, melhora da contratilidade do miocárdio e, principalmente, aumento da qualidade de vida e melhor prognóstico dos pacientes, representado pela redução, principalmente, das internações devido IC, foram demonstrados com a utilização desses medicamentos (Santos-Gallego et al., 2021). Tais benefícios foram demonstrados independentemente do agente utilizado (empagliflozina, dapagliflozina ou canagliflozina), da FE cardíaca, ou da presença de diabetes mellitus (Butler et al., 2020). Além disso, os inibidores de SGLT2 demonstraram segurança, boa tolerância e baixa taxa de efeitos adversos (Damman, 2020). Portanto, os estudos evidenciam grande benefício do uso dos inibidores de SGLT2 para todos os pacientes com insuficiência cardíaca, e apontam como fundamental a adoção dessa classe como uma das bases do tratamento na IC (Marx; Müller-Wieland, 2023).

REFERÊNCIAS

ANKER, Stefan D. et al. **Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction**. New England Journal of Medicine, 27 ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>.



BHATT, Deepak L.; VERMA, Subodh; BRAUNWALD, Eugene. **The DAPA-HF Trial: A Momentous Victory in the War against Heart Failure**. Cell Metabolism, v. 30, n. 5, p. 847-849, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.10.008>.

BUTLER, Javed et al. **Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis**. ESC Heart Failure, v. 7, n. 6, p. 3298-3309, dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.13169>.

CHERNEY, David Z. I. et al. **Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial**. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 8, n. 7, p. 582-593, jul. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30162-5).

DAMMAN, Kevin et al. **Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF)**. European Journal of Heart Failure, v. 22, n. 4, p. 713-722, 7 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>.

LYTVYN, Yuliya et al. **Response by Lytvyn et al to Letter Regarding Article, “Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials”**. Circulation, v. 137, n. 18, p. 1984-1985, maio 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033238>.

MARX, Nikolaus; MÜLLER-WIELAND, Dirk. **SGLT2 inhibitors in heart failure and type 2 diabetes: from efficacy in trials towards effectiveness in the real world**. European Heart Journal, 8 jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad282>.

MCMURRAY, John J. V. et al. **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 21 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303>.

METRA, Marco et al. **Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure**. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 8, p. 716-726, 22 ago. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801291>.

MURPHY, Sean P.; IBRAHIM, Nasrien E.; JANUZZI, James L. **Heart Failure With Reduced Ejection Fraction**. JAMA, v. 324, n. 5, p. 488, 4 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10262>.

NEAL, Bruce et al. **Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes**. New England Journal of Medicine, v. 377, n. 7, p. 644-657, 17 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>.

PACKER, Milton et al. **Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure**. New England Journal of Medicine, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 8 out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>.

SANTOS-GALLEGO, Carlos G. et al. **Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction**. Journal of the American College of Cardiology, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>.

SOLOMON, Scott D. et al. **Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved**



Ejection Fraction. New England Journal of Medicine, 27 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286>.

SPERTUS, John A. et al. **The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial.** Nature Medicine, v. 28, n. 4, p. 809-813, 28 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01703-8>.

VERMA, Subodh; MCMURRAY, John J. V. **SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review.** Diabetologia, v. 61, n. 10, p. 2108-2117, 22 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>.

WIVIOTT, Stephen D. et al. **Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** New England Journal of Medicine, v. 380, n. 4, p. 347-357, 24 jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>.

ZINMAN, Bernard et al. **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes.** New England Journal of Medicine, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 26 nov. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>.