



## ***O Papel dos Inibidores de SGLT2 no Tratamento de Doenças Cardiometabólicas: Uma Revisão***

João Vitor Cardoso Nascif<sup>1</sup>, Letícia Tavares Deladio Silva<sup>1</sup>, Victoria Soares Souto<sup>1</sup>, Thaís Ciotto Cardoso<sup>1</sup>, Jenifer Samara De Oliveira<sup>1</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1658-1672>

Artigo recebido em 20 de Agosto e publicado em 10 de Outubro

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe terapêutica inovadora no tratamento de doenças cardiometabólicas, oferecendo benefícios que vão além do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2. Este estudo teve como objetivo revisar as evidências atuais sobre o papel dos inibidores de SGLT2 no manejo de doenças cardiometabólicas, explorando seus mecanismos de ação, eficácia clínica e implicações terapêuticas. Realizamos uma revisão sistemática da literatura utilizando bases de dados eletrônicas até abril de 2023, selecionando estudos relevantes que abordavam os efeitos desses medicamentos em desfechos cardiovasculares e renais. Os resultados indicam que os inibidores de SGLT2 proporcionam benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores, hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crônica. Mecanismos como modulação hemodinâmica, melhoria do metabolismo energético do miocárdio, redução do estresse oxidativo e influência positiva na função mitocondrial foram identificados como fatores que contribuem para esses efeitos benéficos. Estudos também sugerem a eficácia desses agentes em populações não diabéticas e em combinação com outras terapias cardiometabólicas, ampliando seu potencial terapêutico. A discussão destaca a importância de compreender os múltiplos mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 atuam, enfatizando a necessidade de pesquisas adicionais para explorar seu uso em diferentes populações e condições clínicas. Apesar dos benefícios promissores, limitações como a falta de dados em certas populações e preocupações de segurança a longo prazo são reconhecidas. Concluímos que os inibidores de SGLT2 representam um avanço significativo no tratamento de doenças cardiometabólicas, com potencial para melhorar desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Recomenda-se a continuidade de estudos para otimizar seu uso e integrar esses agentes nas diretrizes clínicas atuais.

**Palavras-chave:** Terapia Cardiometabólica; Mecanismos de Ação; Benefícios Cardiovasculares; Proteção Renal; Inibidores de SGLT2.

# The Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Cardiometabolic Diseases: A Review

## ABSTRACT

Sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors have emerged as an innovative therapeutic class in the treatment of cardiometabolic diseases, offering benefits beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes. This study aimed to review the current evidence on the role of SGLT2 inhibitors in managing cardiometabolic diseases, exploring their mechanisms of action, clinical efficacy, and therapeutic implications. We conducted a systematic literature review using electronic databases up to April 2023, selecting relevant studies that addressed the effects of these medications on cardiovascular and renal outcomes. The results indicate that SGLT2 inhibitors provide significant benefits in reducing major adverse cardiovascular events, hospitalizations for heart failure, and the progression of chronic kidney disease. Mechanisms such as hemodynamic modulation, improvement of myocardial energy metabolism, reduction of oxidative stress, and positive influence on mitochondrial function were identified as contributing factors to these beneficial effects. Studies also suggest the efficacy of these agents in non-diabetic populations and in combination with other cardiometabolic therapies, expanding their therapeutic potential. The discussion highlights the importance of understanding the multiple mechanisms by which SGLT2 inhibitors act, emphasizing the need for further research to explore their use in different populations and clinical conditions. Despite the promising benefits, limitations such as the lack of data in certain populations and long-term safety concerns are acknowledged. We conclude that SGLT2 inhibitors represent a significant advancement in the treatment of cardiometabolic diseases, with the potential to improve clinical outcomes and patients' quality of life. Continued studies are recommended to optimize their use and integrate these agents into current clinical guidelines.

**Keywords:** Cardiometabolic Therapy; Mechanisms of Action; Cardiovascular Benefits; Renal Protection; SGLT2 Inhibitors.

Instituição afiliada – UNIFENAS - BH

Autor correspondente: João Vitor Cardoso Nascif [jvnascif43@gmail.com](mailto:jvnascif43@gmail.com)

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





## **INTRODUÇÃO**

As doenças cardiometabólicas, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e insuficiência renal crônica, representam um desafio significativo para a saúde pública global devido à sua alta prevalência e impacto nos sistemas de saúde. Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) emergiram como uma classe inovadora de medicamentos que não apenas melhoram o controle glicêmico em pacientes diabéticos, mas também oferecem benefícios cardiovasculares e renais substanciais (Deedwania, 2021; Brown et al., 2020). Originalmente desenvolvidos para reduzir a reabsorção renal de glicose, esses agentes têm mostrado potencial além do manejo da hiperglicemia, influenciando positivamente os desfechos cardiometabólicos.

Estudos clínicos e meta-análises têm demonstrado consistentemente os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares maiores e progressão da doença renal (Zelniker et al., 2019; Škrabić et al., 2022). Por exemplo, a meta-análise realizada por Zelniker et al. (2019) destacou a eficácia desses medicamentos tanto na prevenção primária quanto secundária de eventos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2. Além disso, a pesquisa de Brown et al. (2020) expandiu o entendimento sobre o papel desses inibidores na proteção cardiorenal, reforçando sua importância no tratamento integrado de doenças cardiometabólicas.

Os mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 conferem benefícios cardiovasculares e renais são multifacetados e ainda estão sendo explorados. Evidências sugerem que esses efeitos podem estar relacionados a melhorias na hemodinâmica cardíaca, redução do estresse oxidativo e modulação favorável do metabolismo energético do miocárdio (Verma & McMurray, 2018; Lopaschuk & Verma, 2020). Estudos pré-clínicos também indicam que esses medicamentos podem influenciar a função mitocondrial, contribuindo para a proteção cardíaca (Maejima, 2020). Compreender esses mecanismos é crucial para otimizar o uso clínico dos inibidores de

SGLT2 e potencialmente desenvolver novas terapias direcionadas.

Diante desse contexto, esta revisão tem como objetivo sintetizar as evidências atuais sobre o papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento de doenças cardiometabólicas. Exploraremos os mecanismos subjacentes aos seus efeitos cardioprotetores, analisaremos os dados clínicos mais recentes e discutiremos as implicações terapêuticas para a prática clínica. Ao consolidar o conhecimento existente, pretendemos fornecer uma compreensão abrangente que possa orientar profissionais de saúde na tomada de decisões informadas sobre o manejo de pacientes com doenças cardiometabólicas (Velliou *et al.*, 2023; Gronda *et al.*, 2022).

## **METODOLOGIA**

Esta revisão foi realizada com o objetivo de compilar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento de doenças cardiometabólicas. Para garantir a abrangência e a relevância dos estudos incluídos, foi desenvolvida uma estratégia de busca estruturada, conforme descrito a seguir.

### **Estratégia de Busca e Fontes de Dados**

A busca por estudos relevantes foi conduzida nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. A pesquisa abrangeu publicações desde o início dos registros até abril de 2023. Foram utilizados termos de busca em inglês e português para aumentar a sensibilidade da busca.

Os termos de busca empregados incluíram combinações dos seguintes descritores e seus equivalentes em inglês, utilizando operadores booleanos ("AND", "OR"):

- **População/Condição:** "doenças cardiometabólicas", "doenças cardiovasculares", "insuficiência cardíaca", "diabetes tipo 2", "doença renal crônica".
- **Intervenção:** "inibidores de SGLT2", "cotransportador sódio-glicose tipo 2", "dapagliflozina", "empagliflozina", "canagliflozina".



- **Resultados:** "tratamento", "terapia", "benefícios cardiovasculares", "proteção renal", "mortalidade", "eventos cardiovasculares".

### **Critérios de Inclusão e Exclusão**

Para a seleção dos estudos, foram aplicados os seguintes critérios:

#### *Critérios de Inclusão:*

- **Tipo de Estudos:** ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.
- **Idioma:** publicações em inglês ou português.
- **Período:** estudos publicados até abril de 2023.
- **Conteúdo:** estudos que investigaram os efeitos dos inibidores de SGLT2 no tratamento de doenças cardiometabólicas, incluindo seus mecanismos de ação e benefícios clínicos.

#### *Critérios de Exclusão:*

- Estudos pré-clínicos sem aplicação direta em humanos.
- Artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor e resumos de congressos.
- Estudos duplicados ou com dados insuficientes para a análise.

### **Seleção e Extração de Dados**

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, dois revisores independentes avaliaram os títulos e resumos identificados para verificar a elegibilidade com base nos critérios estabelecidos. Em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado para a decisão final. Na segunda etapa, os textos completos dos artigos selecionados foram analisados para confirmar a inclusão.

Os dados extraídos de cada estudo incluíram:

- Informações bibliográficas (autores, ano de publicação).
- Desenho do estudo e tamanho da amostra.



- Características da população estudada.
- Detalhes sobre a intervenção com inibidores de SGLT2.
- Principais resultados e conclusões relacionadas aos desfechos cardiometabólicos.

### **Análise dos Dados**

Os dados coletados foram sintetizados de forma narrativa, destacando os principais achados de cada estudo e identificando padrões e discrepâncias nos resultados. Foi dada ênfase aos estudos que apresentaram evidências robustas sobre os mecanismos de ação e os benefícios clínicos dos inibidores de SGLT2 em pacientes com doenças cardiometabólicas.

## **RESULTADOS**

### **Mecanismos de Ação dos Inibidores de SGLT2 nos Benefícios Cardiovasculares e Renais**

Os inibidores de SGLT2 têm demonstrado benefícios significativos na redução de eventos cardiovasculares e na proteção renal, atribuídos a uma variedade de mecanismos de ação além do controle glicêmico. Verma e McMurray (2018) destacaram que esses fármacos reduzem a reabsorção de glicose e sódio nos túbulos proximais renais, o que leva a efeitos natriuréticos e diuréticos osmóticos leves. Essa modulação hemodinâmica contribui para a redução da pré-carga e pós-carga cardíaca, melhorando a função ventricular e reduzindo o estresse sobre o miocárdio.

Além disso, Lopaschuk e Verma (2020) exploraram como os inibidores de SGLT2 influenciam o metabolismo energético do miocárdio. Ao promoverem um estado de cetose leve, eles aumentam a disponibilidade de corpos cetônicos, que são substratos energéticos mais eficientes para o coração em comparação com a glicose ou ácidos graxos livres. Esse mecanismo pode melhorar a função cardíaca, especialmente em condições de insuficiência cardíaca, onde a eficiência energética é comprometida. A modulação metabólica pode, portanto, ser um componente-chave dos efeitos cardioprotetores observados com esses medicamentos.



Estudos pré-clínicos também forneceram insights sobre os efeitos dos inibidores de SGLT2 na função mitocondrial. Maejima (2020) demonstrou que esses medicamentos podem melhorar a biogênese mitocondrial e reduzir o estresse oxidativo em cardiomiócitos. A melhora na função mitocondrial pode ser um fator crucial na prevenção da apoptose celular e na preservação da integridade miocárdica em pacientes com doenças cardiometabólicas. Esses efeitos mitocondriais podem contribuir para a redução da progressão da insuficiência cardíaca.

Olgar e Turan (2019) investigaram os efeitos da dapagliflozina em cardiomiócitos de ratos com síndrome metabólica resistente à insulina. Os resultados indicaram que a dapagliflozina modula positivamente transportadores de zinco, o que está associado à redução do estresse oxidativo e melhora da função celular. Esses achados sugerem que os benefícios cardíacos dos inibidores de SGLT2 podem estar parcialmente relacionados à regulação de íons metálicos essenciais na fisiologia cardíaca, ampliando a compreensão dos mecanismos de ação desses fármacos.

Gronda et al. (2022) revisaram os múltiplos mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 exercem efeitos benéficos no eixo cardiorrenal. Além dos efeitos hemodinâmicos e metabólicos, eles destacaram a redução da inflamação sistêmica e a melhoria na função endotelial como contribuintes importantes para os benefícios observados. Compreender esses mecanismos é fundamental para otimizar o uso terapêutico desses agentes e potencialmente identificar novas indicações clínicas, reforçando a importância de abordagens multidisciplinares no manejo das doenças cardiometabólicas.

### **Eficácia Clínica dos Inibidores de SGLT2 na Redução de Eventos Cardiovasculares e Progressão da Doença Renal**

Grandes ensaios clínicos e meta-análises têm consolidado a eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e na lentificação da progressão da doença renal crônica em pacientes com diabetes tipo 2. Zelniker et al. (2019) conduziram uma meta-análise abrangente que incluiu dados de



diversos estudos e encontraram que os inibidores de SGLT2 reduzem significativamente o risco de MACE, hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos renais adversos. Esses resultados reforçam o papel desses medicamentos como uma opção terapêutica de primeira linha em pacientes com alto risco cardiovascular.

Em um estudo focado em pacientes com insuficiência cardíaca, Adingupu *et al.* (2019) demonstraram que a empagliflozina melhora a função microvascular coronariana e a contratilidade cardíaca em modelos de camundongos pré-diabéticos. Esses achados pré-clínicos suportam as evidências clínicas de que os inibidores de SGLT2 podem beneficiar pacientes com comprometimento cardíaco, independentemente do status glicêmico. A melhora na função microvascular pode contribuir para a redução de isquemias silenciosas e disfunção ventricular.

Brown *et al.* (2020) expandiram o escopo dos benefícios dos inibidores de SGLT2 além do controle glicêmico, enfatizando sua função na proteção cardiorenal. Eles destacaram que esses medicamentos são eficazes na redução da mortalidade cardiovascular e na prevenção da progressão para insuficiência renal terminal, o que tem implicações significativas para a prática clínica. A implementação desses agentes na terapia padrão pode, portanto, melhorar os desfechos a longo prazo em pacientes com doenças cardiometabólicas.

Estudos recentes também exploraram o impacto dos inibidores de SGLT2 na prevenção de arritmias. Gao *et al.* (2022) revisaram evidências que sugerem que esses agentes podem reduzir a incidência de arritmias, incluindo fibrilação atrial, em pacientes com diabetes tipo 2. A modulação favorável do ambiente eletrofisiológico cardíaco pelos inibidores de SGLT2 pode ser um mecanismo subjacente a esses efeitos, oferecendo uma proteção adicional contra eventos cardíacos adversos.

Škrabić *et al.* (2022) focaram nos benefícios renais dos inibidores de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica. Eles concluíram que esses medicamentos não apenas reduzem a albuminúria, mas também preservam a taxa de filtração glomerular, retardando a progressão da doença renal. Esses efeitos renoprotetores ampliam o papel terapêutico dos inibidores de SGLT2 em populações de alto risco, destacando a importância de seu uso precoce e contínuo no manejo da doença renal diabética.



## **Papel dos Inibidores de SGLT2 em Populações Específicas e Combinações Terapêuticas**

A eficácia dos inibidores de SGLT2 tem sido investigada em diferentes subpopulações, incluindo pacientes com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e aqueles em risco de arritmias. Velliou et al. (2023) discutiram a farmacologia clínica dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, destacando que esses agentes melhoram os desfechos clínicos independentemente da presença de diabetes, o que amplia seu potencial terapêutico. Essa descoberta é particularmente relevante, pois indica que o benefício desses medicamentos pode ser estendido a pacientes não diabéticos com disfunção cardíaca.

Zhang et al. (2023) realizaram uma meta-análise que avaliou o papel dos inibidores de SGLT2 na prevenção de fibrilação atrial. Os resultados indicaram uma redução significativa no risco de desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes tratados com esses medicamentos. Esse achado é particularmente relevante, dado o impacto das arritmias nos desfechos cardiovasculares e na qualidade de vida dos pacientes. A prevenção de arritmias pode, portanto, ser um benefício adicional dos inibidores de SGLT2.

A combinação de inibidores de SGLT2 com outros agentes terapêuticos também tem sido explorada. Defronzo (2017) discutiu a terapia combinada com agonistas do receptor GLP-1, sugerindo que a sinergia entre essas classes pode oferecer controle glicêmico aprimorado e benefícios cardiovasculares adicionais. Essa abordagem combinada pode ser especialmente útil em pacientes com controle glicêmico inadequado ou com alto risco cardiovascular, potencializando os efeitos benéficos de ambos os medicamentos.

Hecking e Jenssen (2019) consideraram o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com diabetes pós-transplante, uma população com necessidades terapêuticas complexas. Eles ressaltaram que, apesar das preocupações iniciais com o risco de infecções e desidratação, os inibidores de SGLT2 podem ser benéficos quando usados

com cautela e monitoramento adequado. A terapia com esses agentes pode contribuir para o manejo glicêmico sem aumentar significativamente o risco de rejeição ou complicações renais.

Por outro lado, Dasari et al. (2022) investigaram os efeitos de canagliflozina e dapagliflozina na atenuação do estresse oxidativo e apoptose em cardiomiócitos, via inibição do SGLT1. Esses resultados sugerem que os benefícios cardiovasculares dos inibidores de SGLT2 podem ser ampliados por sua ação sobre o SGLT1, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. A dualidade de ação sobre SGLT1 e SGLT2 pode representar uma estratégia promissora no tratamento de doenças cardiometabólicas.

## **CONCLUSÃO**

Os resultados desta revisão destacam o papel multifacetado dos inibidores de SGLT2 no tratamento de doenças cardiometabólicas, indo além do controle glicêmico tradicionalmente associado ao manejo do diabetes tipo 2. A evidência acumulada sugere que esses agentes proporcionam benefícios cardiovasculares e renais significativos, o que tem importantes implicações clínicas para a gestão de pacientes com alto risco cardiovascular e renal.

Uma das contribuições mais notáveis é a compreensão dos mecanismos de ação dos inibidores de SGLT2 que transcendem a redução da glicemia. Estudos como os de Verma e McMurray (2018) e Lopaschuk e Verma (2020) elucidam como esses medicamentos influenciam positivamente a hemodinâmica cardíaca e o metabolismo energético do miocárdio, melhorando a eficiência cardíaca e reduzindo o estresse oxidativo. Essa modulação metabólica e hemodinâmica pode explicar os benefícios observados na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e na progressão da insuficiência cardíaca, conforme evidenciado por Zelniker et al. (2019) e Brown et al. (2020).

Além disso, a aplicação dos inibidores de SGLT2 em populações não diabéticas



abre novas fronteiras terapêuticas. A pesquisa de Takasu (2022) em modelos não diabéticos de cardiomiopatia sugere que os efeitos cardioprotetores desses agentes podem ser aproveitados em condições além do diabetes tipo 2. Isso é reforçado pelos achados de Velliou *et al.* (2023), que discutem a eficácia desses medicamentos em pacientes com insuficiência cardíaca independente do status glicêmico. Tal expansão de uso pode revolucionar a abordagem terapêutica de diversas doenças cardiovasculares, porém requer mais estudos clínicos para consolidar sua segurança e eficácia nessas novas indicações.

No entanto, apesar dos benefícios promissores, existem limitações e desafios que devem ser considerados. A maioria dos estudos clínicos se concentra em populações específicas, muitas vezes excluindo pacientes com comorbidades complexas ou em estágios avançados de insuficiência renal. Além disso, questões relacionadas à segurança a longo prazo, como o risco de infecções urinárias e cetoacidose euglicêmica, ainda precisam ser plenamente compreendidas e monitoradas na prática clínica (Hecking & Jenssen, 2019). É essencial que futuras pesquisas abordem essas lacunas, incluindo estudos em populações mais diversificadas e análises de segurança a longo prazo.

Outro aspecto a ser considerado é a interação dos inibidores de SGLT2 com outras terapias cardiometabólicas. A combinação com agonistas do receptor GLP-1, conforme discutido por DeFronzo (2017), mostra potencial para aprimorar o controle glicêmico e oferecer benefícios cardiovasculares adicionais. No entanto, a complexidade das interações farmacológicas e os custos associados podem limitar a implementação ampla dessas estratégias combinadas. Portanto, a individualização da terapia, considerando as características e necessidades específicas de cada paciente, é fundamental para maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Em conclusão, os inibidores de SGLT2 representam um avanço significativo no tratamento de doenças cardiometabólicas, oferecendo benefícios além do controle glicêmico tradicional. A compreensão aprofundada de seus mecanismos de ação e a



evidência de eficácia clínica sustentam seu papel emergente como uma opção terapêutica valiosa. No entanto, é crucial abordar as limitações atuais por meio de pesquisas adicionais e vigilância contínua na prática clínica. Ao fazê-lo, poderemos otimizar o uso desses agentes e melhorar os desfechos para pacientes com doenças cardiometabólicas.

## REFERÊNCIAS

VERMA, S.; McMURRAY, J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*, v. 61, p. 2108-2117, 2018.

OLGAR, Y.; TURAN, B. A sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor dapagliflozin comparison with insulin shows important effects on Zn<sup>2+</sup>-transporters in cardiomyocytes from insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 97, n. 6, p. 528-535, 2019.

BROWN, E. et al. The expanding role of SGLT2 inhibitors beyond glucose-lowering to cardiorenal protection. *Annals of Medicine*, v. 53, p. 2072-2089, 2020.

ADINGUPU, D. et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin improves coronary microvascular function and cardiac contractility in prediabetic ob/ob<sup>-/-</sup> mice. *Cardiovascular Diabetology*, v. 18, 2019.

DEEDWANIA, P. SGLT2 Inhibitors: The Dawn of a New Era in Cardio-Metabolic Therapeutics. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, v. 21, p. 1-4, 2021.

ZELNIKER, T. A. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, v. 393, p. 31-39, 2019.

ZHANG, H. D. et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2023.



DEFRONZO, R. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes*, v. 19, 2017.

LIOUDAKI, E. et al. The role of sodium-glucose co-transporter (SGLT)-2 inhibitors in heart failure management and implications for the kidneys. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, v. 23, n. 3, p. 82, 2022.

TAKASU, T. The Role of SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin on Cardiac Hypertrophy and microRNA Expression Profiles in a Non-diabetic Rat Model of Cardiomyopathy. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 45, n. 9, p. 1321-1331, 2022.

GRONDA, E. et al. Mechanisms of action of SGLT2 inhibitors and their beneficial effects on the cardiorenal axis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 100, n. 2, p. 93-106, 2022.

GAO, J. et al. Benefits of SGLT2 inhibitors in arrhythmias. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 9, 2022.

VELLIOU, M. et al. Clinical pharmacology of SGLT-2 inhibitors in heart failure. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 16, p. 149-160, 2023.

ZHAO, M.; LI, N.; ZHOU, H. SGLT1: A Potential Drug Target for Cardiovascular Disease. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 17, p. 2011-2023, 2023.

LOPASCHUK, G.; VERMA, S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors. *JACC: Basic to Translational Science*, v. 5, p. 632-644, 2020.

HECKING, M.; JENSSEN, T. Considerations for SGLT2 inhibitor use in post-transplantation diabetes. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, 2019.

DASARI, D. et al. Canagliflozin and Dapagliflozin Attenuate Glucolipototoxicity-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Cardiomyocytes via Inhibition of Sodium-Glucose Cotransporter-1. *ACS Pharmacology & Translational Science*, v. 5, n. 4, p. 216-225, 2022.



ŠKRABIĆ, R. *et al.* SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*, v. 10, 2022.

GALLO, L.; WRIGHT, E.; VALLON, V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diabetes & Vascular Disease Research*, v. 12, p. 78-89, 2015.

MAEJIMA, Y. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 6, 2020.