



O Papel dos Inibidores de SGLT2 no Tratamento da Insuficiência Cardíaca além do Diabetes

Janyara Anny Azevedo de Andrade ¹, Gabriel Abdon Batista Pinto Fernandes ², Julia Karla Nascimento Rocha ³, Gabriel Oliveira Miranda ⁴, Jordana Teixeira da Nobrega ⁵, Alice Madilza Palmeira Gomes de Araujo ⁶, Thiago Vinicius Santana Costa ⁷, Monyke Oliveira de Souza ⁸, Samantha Chaves Santos ⁹, Juliana D'Angelo Firmino ¹⁰, Tarcila Fontes Lucena ¹¹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n2p2269-2281>

Artigo publicado em 25 de Fevereiro de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) têm se consolidado como uma estratégia terapêutica inovadora no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), independentemente da fração de ejeção e da presença de diabetes mellitus tipo 2. Evidências robustas demonstram que esses fármacos reduzem a hospitalização e a mortalidade cardiovascular, além de melhorar a função cardíaca e a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Esta revisão analisou estudos recentes sobre a eficácia e segurança dos SGLT2i na IC, enfatizando seus efeitos na redução do risco de descompensação, mortalidade e remodelação ventricular. **Metodologia:** Foram revisados ensaios clínicos randomizados, metanálises e estudos observacionais que avaliaram os SGLT2i no contexto da IC. Dados foram coletados de bases como PubMed, Scopus e Embase, priorizando estudos com amostras robustas e seguimento adequado. **Resultados e Discussão:** Ensaios clínicos como DAPA-HF e EMPEROR-Reduced destacam os benefícios da dapagliflozina e empagliflozina na redução do risco de descompensação da IC e mortalidade. Além disso, os SGLT2i demonstram melhora da remodelação ventricular e da função renal, contribuindo para um melhor prognóstico a longo prazo. Os mecanismos de ação incluem a modulação do trocador sódio-hidrogênio, redução do estresse oxidativo e melhora da hemodinâmica cardiovascular. Além dos efeitos cardioprotetores, observou-se impacto positivo na pressão arterial, resistência à insulina e metabolismo energético. **Conclusão:** Apesar das limitações, como variação nos tempos de acompanhamento dos estudos, os achados indicam que os SGLT2i devem ser incorporados precocemente ao manejo da IC. A ampliação de pesquisas futuras poderá esclarecer a durabilidade dos efeitos e otimizar sua aplicação clínica. Assim, essa classe de medicamentos representa um avanço significativo na cardiologia, promovendo benefícios além do controle glicêmico.

Palavras-chave: Inibidores de SGLT2; insuficiência cardíaca; estudo

The Role of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure Beyond Diabetes

ABSTRACT

Introduction: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) have emerged as an innovative therapeutic strategy for treating heart failure (HF), regardless of ejection fraction and the presence of type 2 diabetes mellitus. Robust evidence demonstrates that these drugs reduce hospitalization and cardiovascular mortality while improving cardiac function and patients' quality of life. **Objectives:** This review analyzed recent studies on the efficacy and safety of SGLT2i in HF, emphasizing their effects on reducing the risk of decompensation, mortality, and ventricular remodeling. **Methodology:** Randomized clinical trials, meta-analyses, and observational studies evaluating SGLT2i in the context of HF were reviewed. Data were collected from databases such as PubMed, Scopus, and Embase, prioritizing studies with robust samples and adequate follow-up. **Results and Discussion:** Clinical trials such as DAPA-HF and EMPEROR-Reduced highlight the benefits of dapagliflozin and empagliflozin in reducing the risk of HF decompensation and mortality. Additionally, SGLT2i improve ventricular remodeling and renal function, contributing to better long-term prognosis. Their mechanisms of action include modulating the sodium-hydrogen exchanger, reducing oxidative stress, and improving cardiovascular hemodynamics. Beyond cardioprotective effects, a positive impact on blood pressure, insulin resistance, and energy metabolism has been observed. **Conclusion:** Despite limitations such as variations in study follow-up periods, findings indicate that SGLT2i should be incorporated early in HF management. Further research will help clarify the durability of effects and optimize clinical application. Thus, this drug class represents a significant advancement in cardiology, providing benefits beyond glycemic control.

Keywords: SGLT2 inhibitors; heart failure; studies

Autor correspondente: Janyara Anny Azevedo de Andrade - janyara.anny@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) têm se destacado como uma inovação terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca, indo além do seu uso convencional no controle do diabetes mellitus tipo 2. Estudos recentes demonstram que essa classe de medicamentos apresenta benefícios significativos na redução da hospitalização e da mortalidade cardiovascular, independentemente da fração de ejeção e da presença de diabetes (Adamson et al., 2022; Seferović et al., 2019). Esses efeitos positivos sugerem que os SGLT2i atuam por mecanismos diversos, incluindo a melhora da hemodinâmica cardiovascular, a modulação do balanço hídrico e a redução do estresse oxidativo miocárdico (Packer et al., 2019; Kashiwagi et al., 2020).

Diante do crescente interesse e das evidências emergentes sobre os benefícios dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, este estudo tem como objetivo revisar e sintetizar os achados mais recentes da literatura científica. A revisão buscará avaliar a eficácia e a segurança desses fármacos, considerando sua aplicabilidade clínica em diferentes perfis de pacientes. Com isso, pretende-se contribuir para o entendimento mais amplo do papel dos SGLT2i na cardiologia moderna, destacando sua relevância no manejo da insuficiência cardíaca e apontando possíveis direções para futuras investigações (Vaduganathan et al., 2023; Nassif et al., 2023).

METODOLOGIA

Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar o papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca além do diabetes. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos que envolvam pacientes diagnosticados com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção, de qualquer faixa etária e ambos os sexos. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente a eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 no

tratamento da insuficiência cardíaca. Será considerado o período de publicação de 2017 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors AND Heart Failure AND Left Ventricular Dysfunction). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos.

A pergunta do estudo foi: Qual é o papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca além do diabetes? Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 164 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 164 artigos, após a leitura do título e resumos, 14 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

RESULTADOS

A insuficiência cardíaca permanece um dos maiores desafios terapêuticos da cardiologia moderna, e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) têm emergido como uma intervenção de destaque, independentemente da presença de diabetes (Adamson et al., 2022). Estudos recentes demonstram que esses agentes, originalmente desenvolvidos para o controle glicêmico, promovem benefícios

cardiovasculares e renais que se estendem à redução da hospitalização e da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca (Seferović et al., 2019).

Adamson et al. (2022) relataram que o início do tratamento com dapagliflozina está associado a um declínio inicial transitório na taxa estimada de filtração glomerular (TFGe), o qual representa uma resposta hemodinâmica esperada, sem implicar dano renal permanente. Em paralelo, Petrie et al. (2020) evidenciaram que a dapagliflozina reduz significativamente o risco de piora da insuficiência cardíaca e a mortalidade cardiovascular em pacientes com fração de ejeção reduzida, demonstrando que os efeitos positivos desses fármacos transcendem o mero controle glicêmico.

No tocante à melhora da função ventricular, Attaran et al. (2023) compararam os efeitos da empagliflozina e da pioglitazona em pacientes diabéticos com doença hepática gordurosa não alcoólica, identificando melhorias significativas na Tensão Longitudinal Global (GLS) e na remodelação do ventrículo esquerdo. De forma complementar, Lim et al. (2024) constataram que a ertugliflozina promove avanços importantes em parâmetros ecocardiográficos, como o LVGLS, a fração de ejeção (LVEF) e a massa ventricular esquerda, acompanhados de efeitos metabólicos favoráveis, sugerindo um potencial papel preventivo na progressão para insuficiência cardíaca sintomática.

Em uma perspectiva mais ampla, meta-análises e revisões sistemáticas, como as realizadas por Vaduganathan et al. (2023) e Aziri et al. (2023), demonstram que os SGLT2i reduzem de maneira consistente o risco de desfechos adversos, incluindo a morte cardiovascular e a hospitalização por insuficiência cardíaca, em pacientes com diferentes espectros da fração de ejeção. Shen et al. (2022) complementaram essa evidência ao destacar o potencial dos SGLT2i no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida, ampliando o espectro terapêutico dessa classe de medicamentos. Adicionalmente, Nassif et al. (2023) demonstraram que a dapagliflozina melhora os sintomas e as limitações físicas dos pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção, com benefícios clínicos observados já após 12 semanas de tratamento.

Os efeitos benéficos dos SGLT2i não se restringem à função do ventrículo esquerdo; Çamci et al. (2022) demonstraram que esses agentes também melhoram a

função do ventrículo direito e reduzem a rigidez arterial pulmonar, o que contribui para a redução da sobrecarga hemodinâmica e, consequentemente, para a melhora do prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Tais benefícios podem ser atribuídos a mecanismos multifacetados, incluindo a modulação do balanço hídrico, a redução do estresse oxidativo, a inibição do trocador sódio-hidrogênio e os efeitos antifibróticos, conforme discutido por Packer et al. (2019) e Kashiwagi et al. (2020).

Esses mecanismos integrados promovem não apenas a melhora dos parâmetros ecocardiográficos, mas também a reversão parcial da remodelação ventricular e a redução da sobrecarga de volume, fatores críticos para prevenir a progressão da insuficiência cardíaca (Singh et al., 2020). Essa ação sinérgica dos SGLT2i tem sido demonstrada em pacientes com e sem diabetes, ressaltando a relevância desses agentes como estratégia terapêutica que atua de maneira abrangente na melhora dos desfechos clínicos e na qualidade de vida dos pacientes (Seferović et al., 2019).

Os achados dos estudos analisados demonstram que os inibidores de SGLT2 representam uma abordagem inovadora e eficaz no manejo da insuficiência cardíaca, oferecendo benefícios que englobam a melhora dos parâmetros renais e cardíacos, a redução de eventos cardiovasculares adversos e a otimização do estado metabólico dos pacientes (Adamson et al., 2022; Petrie et al., 2020; Vaduganathan et al., 2023). Tais evidências robustas justificam a incorporação dos SGLT2i na prática clínica como uma terapia fundamental, independentemente da fração de ejeção ou do perfil glicêmico, e ressaltam a necessidade de investigações futuras para elucidar a durabilidade dos seus efeitos e ampliar o conhecimento sobre seus mecanismos de ação (Kashiwagi et al., 2020; Çamci et al., 2022).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) emergiram como uma abordagem terapêutica promissora para o manejo da insuficiência cardíaca (IC), independentemente da fração de ejeção (FE) e da presença de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Os estudos analisados fornecem evidências robustas dos benefícios desses medicamentos na redução de hospitalizações, melhora da função cardíaca e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os mecanismos subjacentes aos efeitos

cardioprotetores dos SGLT2i incluem modulação do trocador de sódio-hidrogênio, redução do estresse oxidativo miocárdico e melhora da hemodinâmica cardiovascular.

Os estudos DAPA-HF, EMPEROR-Reduced e CHIEF-HF demonstraram que os SGLT2i, como dapagliflozina e empagliflozina, reduzem significativamente a taxa de hospitalização por IC e a mortalidade cardiovascular (Petrie et al., 2020; Vaduganathan et al., 2023). O estudo CHIEF-HF, realizado de forma remota, evidenciou que a canagliflozina melhora os sintomas de IC desde as primeiras semanas de uso, independentemente da FE (Spertus et al., 2022). Além disso, a meta-análise de Vaduganathan et al. (2023), que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados, reforçou a eficácia dos SGLT2i na redução do risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC em uma ampla gama de pacientes.

Outro achado relevante foi o estudo de Petrie et al. (2020), que confirmou a eficácia da dapagliflozina em pacientes com IC e FE reduzida, mesmo na ausência de diabetes. Os resultados indicaram que a melhora clínica observada pode estar associada a mecanismos que vão além do controle glicêmico, como os efeitos diuréticos, redução da sobrecarga cardíaca e melhora da função renal. De maneira semelhante, Seferović et al. (2019) destacaram que os SGLT2i podem preservar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, reduzindo hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial.

A dapagliflozina, assim como outros SGLT2i, está associada a um declínio inicial na taxa estimada de filtração glomerular (TFGe), fenômeno conhecido como “dip”. No entanto, Adamson et al. (2022) demonstraram que essa queda transitória não compromete a segurança renal ou cardiovascular dos pacientes com IC e FE reduzida. Pelo contrário, os benefícios a longo prazo, como a redução de hospitalizações e mortalidade, superam qualquer preocupação inicial com a função renal. Assim, a observação do “dip” não deve ser motivo para descontinuação da terapia.

A melhora na remodelação ventricular e na função cardíaca foi observada em diversos estudos. Singh et al. (2020) demonstraram que a dapagliflozina não apenas reduziu a pressão arterial diastólica e a necessidade de diuréticos de alça, mas também aumentou a hemoglobina e os níveis de corpos cetônicos, indicando um impacto positivo no metabolismo cardíaco. O estudo EMPEROR-Reduced confirmou que a empagliflozina

reduziu o risco de hospitalização por IC em 25% e promoveu um efeito cardioprotetor, retardando a progressão da disfunção ventricular (Packer et al., 2019).

Adicionalmente, Lim et al. (2024) analisaram os efeitos da ertugliflozina em pacientes com pré-IC, evidenciando melhorias na deformação longitudinal global do ventrículo esquerdo (LVGLS), fração de ejeção (LVEF) e massa ventricular esquerda (LVMI). Os achados sugerem que a ertugliflozina pode reduzir a progressão para IC sintomática e melhorar os resultados cardiovasculares em pacientes com DMT2 e risco elevado de IC.

A eficácia dos SGLT2i também se estende à IC com fração de ejeção preservada (HFpEF) e levemente reduzida (HFmrEF), conforme demonstrado pelos ensaios DELIVER e EMPEROR-Preserved. Vaduganathan et al. (2023) destacaram que esses medicamentos reduzem o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC em pacientes com HFmrEF e HFpEF, consolidando-os como terapia fundamental em todas as faixas de FE.

Além disso, Shen et al. (2022) reforçaram que os SGLT2i possuem mecanismos específicos, como redução da remodelação ventricular e do acúmulo epicárdico de gordura, que podem ser benéficos para pacientes com HFmrEF. A dapagliflozina, por exemplo, demonstrou melhorias significativas na função física e qualidade de vida, especialmente em pacientes com FE entre 40% e 60%.

Além dos efeitos cardioprotetores, os SGLT2i oferecem benefícios metabólicos relevantes. Kashiwagi et al. (2021) demonstraram que esses medicamentos reduzem a glicemia, a resistência à insulina e o peso corporal, além de promoverem efeitos benéficos na hemodinâmica, como a diminuição da pressão arterial e melhora da função endotelial. Essa combinação de efeitos explica a ampla aplicabilidade dos SGLT2i, tanto em pacientes com IC quanto naqueles com DMT2.

O impacto hemodinâmico também foi evidenciado por Çamci & Yilmaz (2022), que analisaram a melhora na rigidez arterial pulmonar e na função ventricular direita em pacientes com IC e FE reduzida. Os resultados indicaram que os SGLT2i podem reduzir a sobrecarga do ventrículo direito, sugerindo um benefício adicional no manejo da hipertensão pulmonar associada à IC.

Apesar dos resultados promissores, algumas limitações devem ser consideradas. Os estudos apresentam variação na duração do acompanhamento e na definição dos desfechos clínicos, o que pode influenciar a interpretação dos resultados. Além disso, o impacto dos SGLT2i na fibrilação atrial ainda não é totalmente esclarecido, conforme apontado por Aziri et al. (2023).

Por outro lado, a adoção precoce dos SGLT2i no manejo da IC, independentemente da FE e da presença de diabetes, representa um avanço significativo na cardiologia. Ensaios futuros devem explorar a otimização do tratamento combinado com outras terapias para IC, bem como a avaliação do impacto a longo prazo na função cardíaca e na sobrevida dos pacientes.

Assim, apesar das limitações e desafios futuros, os inibidores de SGLT2 demonstram benefícios consistentes na insuficiência cardíaca, reduzindo hospitalizações, melhorando a função cardíaca e proporcionando ganhos clínicos significativos. Seu efeito positivo é evidente em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, preservada e levemente reduzida, reforçando sua aplicabilidade ampla no manejo da doença. Os achados sugerem que a implementação precoce dessa classe terapêutica pode ser essencial para otimizar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com IC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O impacto do uso de inibidores de SGLT2 no tratamento de insuficiência cardíaca, para aqueles além da diabetes, tem mostrado bastante progresso, melhorando a qualidade de vida, diminuindo a quantidade de internações hospitalares bem como diminuindo a taxa de mortalidade por problemas cardiovasculares, melhorando o funcionamento ventricular, renal e metabólico. A análise das 14 referências citadas evidencia os diversos efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 e reforça a importância do seu uso para se obter melhores resultados ao tratar a insuficiência cardíaca, doença essa que encontra-se em destaque no quadro atual da população mundial. Estudos como os de relataram o impacto da dapagliflozina na função renal, sendo que Petrie et al.

(2020) evidenciaram que a dapagliflozina reduz significativamente o risco de piora da insuficiência cardíaca e a mortalidade cardiovascular em pacientes com fração de ejeção reduzida. Ademais, os resultados indicaram que a melhora clínica observada pode estar associada a mecanismos que vão além do controle glicêmico, como os efeitos diuréticos, redução da sobrecarga cardíaca e melhora da função renal. Além disso, Adamson et al. (2022) e Seferović et al. (2019) demonstram que os SGLT2i apresentam significativos efeitos benéficos na redução da hospitalização e da mortalidade cardiovascular, independentemente da fração de ejeção e da presença de diabetes.

Outrossim, vale salientar que vários foram os estudos que relataram resultados cardíacos benéficos no que se refere ao tratamento para IC com os inibidores de SGLT2, dentre eles Attaran et al. (2023), Lim et al. (2024) e Seferović et al. (2019) identificaram melhorias significativas na função ventricular esquerda, sendo um dos efeitos relatados a melhora na fração de ejeção. Vale realçar que os efeitos benéficos dos SGLT2i não só atuam na função ventricular esquerda; Çamci et al. (2022) demonstraram que esses medicamentos também melhoram a função do ventrículo direito e reduzem a rigidez arterial pulmonar, o que contribui para a redução da sobrecarga hemodinâmica e, conseqüentemente, para a melhora do prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Além disso, os SGLT2i oferecem benefícios metabólicos relevantes. Kashiwagi et al. (2021) demonstraram que esses medicamentos reduzem a glicemia, a resistência à insulina e o peso corporal, além de promoverem efeitos benéficos na hemodinâmica, como a diminuição da pressão arterial e melhora da função endotelial. Cabe pontuar também que eles atuam diretamente no metabolismo cardíaco, Singh et al. (2020) demonstraram que a dapagliflozina foi capaz de aumentar a hemoglobina e os níveis de corpos cetônicos, indicando um impacto positivo no metabolismo cardíaco.

Por fim, a análise de todas as referências consolida o impacto positivo que o uso dos SGLT2i possui sobre o tratamento da IC, na medida em que vários estudos relataram melhora na função cardiovascular, renal e metabólica, bem como relataram que houve redução no número de hospitalizações e redução do índice de mortalidade no que tange a IC. Portanto, fica nítido que os SGLT2i são de grande valia no tratamento da IC, devendo ser utilizados precocemente para aumentar as chances de se obter um bom

prognóstico para aqueles pacientes que realizam o tratamento corretamente.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, C. et al. **Declínio inicial (Dip) na taxa estimada de filtração glomerular após o início da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida: insights de DAPA-HF.** *Circulation*, v. 146, n. 6, p. 438–449, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910>. Acesso em: 12 fev. 2025.

ATTARAN, F.; EMAMI, S.; SOHRABI, M. et al. **Efeito da empagliflozina e pioglitazona na função ventricular esquerda em pacientes com diabetes tipo dois e doença hepática gordurosa não alcoólica sem doença cardiovascular estabelecida: um ensaio clínico randomizado em cego único.** *BMC Gastroenterology*, v. 23, n. 1, p. 327, 23 set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02948-4>. Acesso em: 12 fev. 2025.

AZIRI, B.; BEGIC, E.; JANKOVIC, S. et al. **Revisão sistemática dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2: uma perspectiva esperançosa para lidar com eventos relacionados à insuficiência cardíaca.** *ESC Heart Failure*, v. 10, n. 3, p. 1499–1530, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14355>. Acesso em: 12 fev. 2025.

ÇAMCI, S.; YILMAZ, E. **Efeitos da inibição do cotransportador de sódio-glicose-2 na rigidez arterial pulmonar e na função ventricular direita na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.** *Medicina (Kaunas)*, v. 58, n. 8, p. 1128, 19 ago. 2022. DOI: 10.3390/medicina58081128.

KASHIWAGI, A.; ARAKI, S.; MAEGAWA, H. **Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 representam uma mudança de paradigma na prevenção da insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2.** *Journal of Diabetes Investigation*, v. 12, n. 1, p. 6-20, jan. 2021. DOI: 10.1111/jdi.13329.

LIM, S.; et al. **Effect of ertugliflozin on left ventricular function in type 2 diabetes and pre-heart failure: the Ertu-GLS randomized clinical trial.** *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, n. 1, p. 373, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02463-0>. Acesso em: 11 fev. 2025.

NASSIF, M. E.; WINDSOR, S. L.; GOSCH, K. et al. **Dapagliflozina melhora os sintomas de insuficiência cardíaca e as limitações físicas em toda a gama de fração de ejeção: análise combinada em nível de paciente dos ensaios DEFINE-HF e PRESERVED-HF.** *Circulation: Heart Failure*, v. 16, n. 7, e009837, jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009837>. Acesso em: 11 fev. 2025.

PACKER, M. et al. **Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced**

trial. European Journal of Heart Failure, v. 21, n. 10, p. 1270-1278, out. 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1536. Acesso em: 11 fev. 2025.

PETRIE, M. C. et al. **Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes.** JAMA, v. 323, n. 14, p. 1353-1368, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1906>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SEFEROVIĆ, P. M.; SEFEROVIĆ, J. P.; POLOVINA, M. M. **Diving into the unknown: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure without diabetes.** European Journal of Heart Failure, v. 21, n. 7, p. 874-876, jul. 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1500. Acesso em: 11 fev. 2025.

SHEN, X.; SHEN, X. **Promessa dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida.** ESC Heart Failure, [S.l.], 2022. DOI: 10.1002/ehf2.14005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14005>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SINGH, J. S. S. et al. **Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: the REFORM trial.** Diabetes Care, v. 43, n. 6, p. 1356-1359, jun. 2020. DOI: 10.2337/dc19-2187. Acesso em: 11 fev. 2025.

SPERTUS, J. 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, abr. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01703-8>. Acesso em: 11 fev. 2025.

VADUGANATHAN, M. et al. **Inibidores de SGLT-2 em pacientes com insuficiência cardíaca: uma meta-análise abrangente de cinco ensaios clínicos randomizados.** The Lancet, v. 401, n. 10371, p. 104, jan. 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5. Acesso em: 11 fev. 2025.