

Artigo científico

Inibidores de SGLT2: inovação terapêutica na insuficiência cardíaca congestiva

SGLT2 inhibitors: therapeutic innovation in congestive heart failure

Inhibidores de SGLT2: innovación terapéutica en la insuficiencia cardíaca congestiva

Andreza Alverga de Lima¹, Ubiraídys de Andrade Isidório², Ankilma Andrade Feitosa³ e Marta Lígia Vieira Melo⁴

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-4751-2404. E-mail: andrezaalverga@gmail.com;

²Docente de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0001-6569-3168. Email: 000055@fsmead.com.br;

³Docente de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-4751-2404. E-mail: ankilmar@hotmail.com;

⁴Docente de Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0002-5882-3291. E-mail: martaligiafisio@hotmail.com.

RESUMO — A insuficiência cardíaca (IC) corresponde a uma síndrome clínica caracterizada por uma disfunção estrutural ou funcional miocárdica. Acomete cerca de 26 milhões de pessoas e é responsável por altos índices de hospitalização em adultos e idosos, assim como elevadas taxas de morbidade e mortalidade. A terapia da doença é muito ampla e está recomendada a todos os pacientes com algum grau de disfunção ventricular, mesmo que na ausência de sintomas. O estudo teve como objetivo principal compreender a efetividade dos inibidores de co-transportador sódio-glicose 2 (ISGLT2) no tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva. A metodologia abrange uma revisão integrativa da literatura desenvolvida com base na pergunta condutora: “Os inibidores de SGLT2 são realmente eficazes no tratamento da Insuficiência Cardíaca Congestiva?”, através da base de dados: National Library of Medicine (PubMed), usando os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): SGLT2 Inhibitor, Heart Failure, Treatment. Correlacionando os descritores com o operador booleano lógico (AND) para encontrar o maior número de artigos possíveis. Em relação aos critérios de inclusão utilizados serão: artigos completos, disponíveis e indexados nas referidas bases de dados, gratuitos, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre 2013 e 2023. Foram excluídos artigos incompletos, monografias, dissertações e teses. Uma nova classe medicamentosa surge como alternativa promissora para o tratamento da Insuficiência Cardíaca, os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Esses fármacos mostraram-se efetivos quanto à redução significativa da morte cardiovascular, diminuição de hospitalizações, assim como alta tolerância à droga e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Diante disso, acredita-se que os inibidores de SGLT2 são uma alternativa promissora no tratamento da insuficiência cardíaca por apresentarem alta efetividade na redução de eventos cardiovasculares e diminuição nos índices de hospitalização, assim como, melhora na qualidade de vida e no desfecho clínico dos pacientes.

Palavras-Chave: Insuficiência Cardíaca. Inibidor SGLT2. Tratamento.

ABSTRACT — Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by myocardial structural or functional dysfunction. It affects about 26 million people and is responsible for high rates of hospitalization in adults and the elderly, as well as high rates of morbidity and mortality. Therapy of the disease is very broad and is recommended for all patients with some degree of ventricular dysfunction, even in the absence of symptoms. The main objective of this study was to understand the effectiveness of sodium-glucose co-transporter 2 (ISGLT2) inhibitors in the treatment of patients with Congestive Heart Failure. The methodology includes an integrative review of the literature developed based on the guiding question: "Are SGLT2 inhibitors really effective in the treatment of Congestive Heart Failure?", through the database: National Library of Medicine (PubMed), using the descriptors registered in the Health Sciences Descriptors (DeCS): SGLT2 Inhibitor, Heart Failure, Treatment. Correlating the descriptors with the logical Boolean operator (AND) to find as many articles as possible. Regarding the inclusion criteria used, they will be: complete articles, available and indexed in the aforementioned databases, free of charge, in Portuguese, English and Spanish, published between 2013 and 2023. Incomplete articles, monographs, dissertations, and theses were excluded. A new drug class emerges as a promising alternative for the treatment of Heart Failure, the sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. These drugs have been shown to be effective in significantly reducing cardiovascular death, reducing hospitalizations, as well as high tolerance to the drug and improving the quality of life of patients. Therefore, it is believed that SGLT2 inhibitors are a promising alternative in the treatment of heart failure because they are highly effective in reducing cardiovascular events and reducing hospitalization rates, as well as improving the quality of life and clinical outcome of patients.

Keywords: Heart failure. SGLT2 inhibitor. Treatment.

RESUMEN — La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico caracterizado por una disfunción estructural o funcional



del miocardio. Afecta a unos 26 millones de personas y es responsable de altas tasas de hospitalización en adultos y ancianos, así como de altas tasas de morbilidad y mortalidad. El tratamiento de la enfermedad es muy amplio y se recomienda para todos los pacientes con algún grado de disfunción ventricular, incluso en ausencia de síntomas. El objetivo principal de este estudio fue comprender la efectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La metodología incluye una revisión integradora de la literatura desarrollada a partir de la pregunta orientadora: "¿Son realmente efectivos los inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva?", a través de la base de datos: National Library of Medicine (PubMed), utilizando los descriptores registrados en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): SGLT2 Inhibitor, Heart Failure, Treatment. Correlacionar los descriptores con el operador booleano lógico (AND) para encontrar tantos artículos como sea posible. En cuanto a los criterios de inclusión utilizados, estos serán: artículos completos, disponibles e indexados en las bases de datos antes mencionadas, gratuitos, en portugués, inglés y español, publicados entre 2013 y 2023. Se excluyeron los artículos incompletos, monografías, disertaciones y tesis. Una nueva clase de fármacos surge como una alternativa prometedora para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Estos fármacos han demostrado ser eficaces para reducir significativamente la muerte cardiovascular, reducir las hospitalizaciones, así como una alta tolerancia al fármaco y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de SGLT2 son una alternativa prometedora en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca porque son altamente efectivos para reducir los eventos cardiovasculares y reducir las tasas de hospitalización, así como mejorar la calidad de vida y el resultado clínico de los pacientes.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Inhibidor de SGLT2. Tratamiento.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A insuficiência cardíaca (IC) corresponde a uma síndrome clínica caracterizada por uma disfunção estrutural ou funcional miocárdica que compromete o enchimento ventricular ou a ejeção de sangue para a circulação sistêmica. Mundialmente, acomete cerca de 26 milhões de pessoas e é responsável por altos índices de hospitalização em adultos e idosos, assim como elevadas taxas de morbidade e mortalidade (Savarese *et al.*, 2017).

Clinicamente, apresenta múltiplas etiologias, sendo a doença arterial coronariana e infarto do miocárdio as mais prevalentes. Hipertensão, diabetes, arritmias e doença cardíaca congênita e valvular também são fatores estruturais predisponentes à doença. A percepção precoce da etiologia da IC corrobora para menores taxas de morbimortalidade associada à doença (Ziaeeian *et al.*, 2016).

Segundo a diretriz da Força-Tarefa do American College of Cardiology Foundation/American Heart Association de 2013, a classificação da IC baseia-se em sintomas e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Didaticamente, há três fenótipos que representam a IC e sua diferenciação é primordial em razão a diferentes demografias, comorbidades e resposta terapêutica. São elas: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) quando fração de ejeção (FE) $\leq 40\%$, IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) na presença de FE $\geq 50\%$ e ICFEP limítrofe quando a FE na ICFEr melhora para mais de 40% (Benjamin *et al.*, 2017).

A terapia na Insuficiência Cardíaca é muito ampla e está recomendada a todos os pacientes com algum grau de disfunção ventricular, mesmo que na ausência de sintomas. O objetivo principal do tratamento é a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, atenuação de sintomas, bem como reduzir morbidade e tempo de internação e reinternação (PONIKOWSKI *et al.*, 2016).

O tratamento base dessa moléstia inclui terapia não farmacológica a partir de mudanças de estilo de vida e controle de doenças base como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus e uso de drogas e álcool, assim

como, a terapia farmacológica. Nesta última incluem-se drogas combinadas de diuréticos e um inibidor do sistema angiotensina ou a associação da Hidralizina com o Nitrato em pacientes refratários a terapia com os bloqueadores do sistema da angiotensina e um betabloqueador (Komajda *et al.*, 2018).

Uma nova classe medicamentosa surge como alternativa promissora para o tratamento da Insuficiência Cardíaca, os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Esses fármacos mostraram-se efetivos quanto à redução significativa da morte cardiovascular, diminuição de hospitalizações por IC quando comparada aos inibidores da ECA isoladamente, assim como alta tolerância à droga e melhora na qualidade de vida dos pacientes. (Packer *et al.*, 2020; Voors *et al.*, 2022).

Tendo em vista a grande relevância epidemiológica e a elevada morbimortalidade associada à IC, verifica-se a necessidade de ampliação dos conhecimentos acerca das novas drogas disponíveis para o tratamento dessa patologia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que visa identificar estudos científicos já existentes, para a ampliação da temática proposta. Formulada a partir de seis etapas, sendo elas: escolha de critérios para inclusão e exclusão de estudos, definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, avaliação dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e finalizando, divulgação do material encontrado (Ercole *et al.*, 2014).

A busca pelos artigos para a construção da revisão foi realizada nos meses de julho a novembro do ano de 2023, tendo como base de pesquisa o National Library of Medicine (PubMed) e usando os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): SGLT2 Inhibitor, Heart Failure, Treatment. Correlacionando os descritores utilizando o operador booleano lógico (AND) para encontrar o maior número de artigos possíveis.

Os artigos encontrados passaram por uma seleção



primariamente a partir do título, aqueles que estiverem em consonância com a temática proposta foram selecionados para leitura do resumo e posterior leitura na íntegra. Para garantir a elegibilidade dos resultados apresentados, avaliou-se como critérios de inclusão: artigos completos, disponíveis e indexados na referida na base de dados, gratuitos, nos idiomas português, inglês e publicados entre 2013 e 2023. Já como critérios de exclusão: artigos incompletos, monografias, dissertações e teses.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A insuficiência cardíaca corresponde a uma doença de alta incidência em todo o mundo. Esta apresenta prevalência em idosos maiores de 65 anos e é causada por uma incapacidade da bomba miocárdica em atender às necessidades do organismo ocasionando assim, elevados índices de hospitalizações, alta morbidade e baixa qualidade de vida dos pacientes (Tromp *et al.*, 2020).

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) baseia-se em uma abordagem múltipla associando mudança de hábitos de vida à terapêutica farmacológica. Essa segunda é alicerçada em uma terapia combinada de diuréticos, para aliviar os sintomas de congestão, antagonistas neuro-hormonais, IECA ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e antagonistas dos mineralocorticóides-ARM (Tomasoni *et al.*, 2019).

Uma nova classe medicamentosa surge como promissora no tratamento da IC, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2). Esses primariamente foram utilizados como hipoglicemiantes no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Contudo, observou-se alta efetividade desses medicamentos quanto a redução de 30 a 35% do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Sendo assim, fortemente recomendados pelas diretrizes clínicas atuais no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (Solomon *et al.*, 2022).

Estudos multicêntricos como o EMPEROR-Reduced, o SOLOIST-WHF e o DAPA-HF atestaram a efetividade dos ISGLT2 para o tratamento da IC ao observar nos pacientes randomizados em estudo, uma expressiva melhora no desfecho clínico desses, bem como, menor risco de mortalidade cardiovascular e hospitalização. Atestando assim, o benefício desses fármacos como recurso terapêutico à insuficiência cardíaca (Butler *et al.*, 2020).

O início da terapêutica com inibidores do SGLT2 está associada a melhora em desfechos cardiovasculares, incluindo morte, insuficiência cardíaca e eventos aterotrombóticos. A ação cardioprotetora dessa classe mostra-se eficaz quanto a segurança, tolerabilidade e benefício hemodinâmico a partir de sua ação no controle glicêmico e melhora da função endotelial e redução da rigidez arterial (Kosiborod *et al.*, 2018).

A redução de eventos cardiovasculares, associado ao uso da terapia com ISGLT2, pode ser explicada pela ação redutora da pré-carga e pós-carga da bomba cardíaca. Esse mecanismo é compreendido a partir da ação de feedback negativo tubuloglomerular dos ISGLT2, a qual leva a melhora da hipertensão intraglomerular e hiperfiltração. A

partir disso, ocorre uma diminuição do estresse miocárdico e, conseqüentemente, reduz a propensão a arritmias ventriculares (Lin *et al.*, 2021).

Efeitos clínicos ao uso dos inibidores de SGLT2 podem ser notados também pela redução no risco de incidência de fibrilação atrial em pacientes com IC e, conseqüentemente, menor risco de acidente vascular cerebral (AVC). Ainda nesse contexto, os ISGLT2 demonstraram efeito antiarrítmico por favorecer a perda da gordura epicárdica (Zheng *et al.*, 2021).

Pacientes com insuficiência cardíaca comumente apresentam função renal diminuída e 50% têm doença renal crônica (DRC). A partir disso, os inibidores do SGLT2 quando adicionados a terapia da doença são responsáveis por retardar a disfunção renal (diminuindo de 35 a 50% a possibilidade de desenvolvimento de DRC), bem como, a morbidade e mortalidade renal desses pacientes. A Dapaglifozina além de sua eficácia e segurança comprovada, apresenta resultados promissores quanto a redução do risco de duplicação da creatinina sérica, atenuação da diminuição da taxa de filtração glomerular e de eventos adversos renais graves (Jhund *et al.*, 2021; A Zelniker *et al.*, 2019).

A longo prazo, pacientes em uso da Dapaglifozina apresentaram melhora de sintomas e de limitação funcional devido à IC, bem como, expressiva redução dos níveis de NT-proBNP e aumento da taxa de sobrevivência dos em aproximadamente 2,1 anos. Além disso, a terapêutica foi capaz de proporcionar ganhos clínicos na qualidade de vida e no estado de saúde dos pacientes (Docherty *et al.*, 2021).

No tangente a melhora na qualidade de vida, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, em especial a Empaglifozina, proporcionaram aos pacientes uma melhora precoce e sustentada, por pelo menos um ano. Os doentes que fizeram uso dos ISGLT2 apresentaram ainda resposta promissora quanto ao estado de saúde, tal como menor probabilidade de desfechos graves e de deterioração clínica (Butler *et al.*, 2022).

Embora apresente relevante efetividade clínica, o uso de um ISGLT2 pode resultar em efeitos adversos importantes tais como: aumento de duas a quatro vezes ao risco de infecções genitais (principalmente causadas por *Candidas. albicans*), maior propensão a lesão renal aguda, cetoacidose diabética e depleção de volume, bem como, risco duas vezes maior de fraturas e amputação atraumática da extremidade inferior do joelho. Devendo desse modo, ser contraindicado ou descontinuado o uso dessas drogas principalmente para pacientes com episódios prévios de cetoacidose e portadores de doença renal crônica moderada a avançada (Wilcox *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na realização desta revisão, foi possível identificar que a insuficiência cardíaca é uma condição com alta prevalência, especialmente entre os idosos, e resulta em impactos consideráveis na saúde pública, com elevados índices de hospitalizações e morbidade. O tratamento atual da doença envolve uma abordagem multifacetada, que combina mudanças nos hábitos de vida e terapias

farmacológicas, sendo os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) uma classe promissória, com evidências substanciais demonstrando sua eficácia na redução da hospitalização por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular e melhoria de estudos clínicos em pacientes com fração de ejeção reduzida.

Contudo, embora a eficácia e a segurança dessa classe de medicamentos sejam bem condicionais, os efeitos adversos, como infecções genitais e risco de lesão renal aguda, devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente em pacientes com histórico de cetoacidose ou doença renal crônica avançada. Desse modo, o uso do SGLT2, embora promissor, requer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios em cada caso clínico, sendo crucial a supervisão médica contínua para melhorar os resultados no manejo da insuficiência cardíaca.

O presente estudo buscou fazer uma revisão integrativa da literatura sobre ansiedade e sua prevalência entre os acadêmicos de medicina. De forma geral, os estudos citados demonstram que a ansiedade é altamente prevalente entre acadêmicos de Medicina e que a prática regular de exercícios físicos pode ser um fator protetor significativo contra esse transtorno. Além disso, foi indicado que a atividade física promove benefícios neurobiológicos e psicológicos que auxiliam no controle da ansiedade e melhoram a qualidade de vida dos estudantes. Dessa forma, a literatura sugere que a inclusão de práticas esportivas no cotidiano acadêmico pode contribuir para um melhor equilíbrio emocional, favorecendo o desempenho acadêmico e a formação de profissionais mais preparados para os desafios da carreira médica. Portanto, o estudo procurou oferecer dados para uma melhor compreensão do impacto positivo que a atividade física possui sobre transtornos de ansiedade em acadêmicos de medicina.

REFERÊNCIAS

A ZELNIKER, Thomas *et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**, [S.L.], v. 393, n. 10166, p. 31-39, jan. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32590-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32590-x).

BENJAMIN, Emelia J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, [S.L.], v. 135, n. 10, p. 1-12, 7 mar. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000485>.

BHATT, Ankeet S. *et al.* Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in heart failure therapies over time: the paradigm :hf trial. **European Journal Of Heart Failure**, [S.L.], v. 23, n. 9, p. 1518-1524, 21 jun. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.2259>.

BUTLER, Javed *et al.* Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. **Esc Heart Failure**, [S.L.], v. 7, n. 6, p.

3298-3309, dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.13169>.

BUTLER, Javed *et al.* Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: the emperor-preserved trial. **Circulation**, [S.L.], v. 145, n. 3, p. 184-193, 18 jan. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.121.057812>.

DOCHERTY, Kieran F. *et al.* Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **Jama Cardiology**, [S.L.], v. 6, n. 11, p. 1298, 1 nov. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2632>.

JHUND, Pardeep S. *et al.* Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **Circulation**, [S.L.], v. 143, n. 4, p. 298-309, 26 jan. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.050391>.

KOMAJDA, Michel *et al.* Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. **European Journal Of Heart Failure**, [S.L.], v. 20, n. 9, p. 1315-1322, 19 jun. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1234>.

KOSIBOROD, Mikhail *et al.* Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 71, n. 23, p. 2628-2639, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>.

LIN, Donna Shu-Han *et al.* The efficacy and safety of novel classes of glucose-lowering drugs for cardiovascular outcomes: a network meta-analysis of randomised clinical trials. **Diabetologia**, [S.L.], v. 64, n. 12, p. 2676-2686, 18 set. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05529-w>.

PACKER, Milton *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 8 out. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2022190>.

PONIKOWSKI, Piotr *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 37, n. 27, p. 2129-2200, 20 maio 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.

SAVARESE, Gianluigi *et al.* Global Public Health Burden of Heart Failure. **Cardiac Failure Review**, [S.L.], v. 03, n. 01, p. 7, 2017. Radcliffe Group Ltd. <http://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>.

SOLOMON, Scott D. *et al.* Dapagliflozin in Heart Failure



with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 387, n. 12, p. 1089-1098, 22 set. 2022. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2206286>.

TOMASONI, Daniela *et al.* Highlights in heart failure. **Esc Heart Failure**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 1105-1127, dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12555>.

TROMP, Jasper *et al.* Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. **The Lancet Global Health**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 411-422, mar. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30004-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30004-8).

VOORS, Adriaan A. *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 568-574, 28 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>.

WILCOX, Tanya *et al.* Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.L.], v. 75, n. 16, p. 1956-1974, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.056>.

ZHENG, Ru-Jie *et al.* Association of SGLT2 Inhibitors With Risk of Atrial Fibrillation and Stroke in Patients With and Without Type 2 Diabetes: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal Of Cardiovascular Pharmacology**, [S.L.], v. 79, n. 2, p. 145-152, 22 nov. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/fjc.0000000000001183>.

ZIAEIAN, Boback *et al.* Epidemiology and aetiology of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 368-378, 3 mar. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.25>.

