

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS, NATURAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

**MARTHEUS SOUSA DE ANDRADE**

**INIBIDORES DE SGLT-2 NO TRATAMENTO DA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**MARTHEUS SOUSA DE ANDRADE**

**INIBIDORES DE SGLT-2 NO TRATAMENTO DA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão/UFMA como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Medicina.

Orientador: Dr. Jomar Diogo Costa Nunes

SOUSA DE ANDRADE, MARTHEUS.

INIBIDORES DE SGLT-2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA - uma  
revisão integrativa/ MARTHEUS SOUSA DE ANDRADE. - 2023. 20 p.

Orientador(a): JOMAR DIOGO COSTA      Curso de Medicina, Universidade  
NUNES.

Federal do Maranhão, Pinheiro, 2023.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. ISGLT2. 3.  
Gliflozinas

I. Diogo Costa Nunes, Jomar.

II. Título.

# **INIBIDORES DE SGLT-2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, como parte dos requisitos para obtenção do título de médico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Jomar Diogo Costa Nunes

PINHEIRO – MA Aprovada em / /2023

## **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jomar Diogo Costa Nunes  
Doutorado em Ciências da Saúde  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

---

Prof. Dr. João de Deus Costa Nunes  
Doutorado em Ciências da Saúde  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carla Carvalho Menezes  
Doutorado em Saúde Coletiva  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

---

Prof<sup>a</sup>. MS. Débora Luana Ribeiro Pessoa  
Mestrado em Ciências da Saúde  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer às seguintes pessoas:

Primeiramente a Deus, que me concedeu a oportunidade e a responsabilidade de cursar medicina, e futuramente exercer essa profissão com empatia e sabedoria.

Meus pais, Gilmar e Maria do Socorro, que sempre confiaram na minha capacidade e proveram condições para que eu pudesse seguir os meus sonhos, mesmo muitas vezes tendo que privarem-se do próprio lazer, do descanso, em prol de mim e dos meus irmãos.

Minha irmã Isa Milena e meu Thiago, futuros colegas de profissão, que estão trilhando o mesmo caminho e compartilham das mesmas alegrias, angústias e desafios que precisei experimentar para chegar até aqui, eles foram e são muito importantes nessa caminhada.

Meus Avós Rita, José Vicente e Maria José, que sempre me incentivaram e me acolheram com carinho sempre que precisei.

Minha namorada Jeynnie por me dar todo o apoio desde quando fui selecionado para cursar Medicina na UFMA até aqui, muito importante para ouvir minhas angustias, alegrias, experiências e desanimos, sempre com uma palavra de incentivo e amor.

Ao Professor Dr. Jomar, que me orientou com muito empenho, respeito e dedicação, perseverança, paciência, afinco, embora tenha sido difícil a produção desse artigo, meu orientador sempre me deu tranquilidade para realizar esta tarefa

A todos os outros professores que me ajudaram direta e indiretamente ao longo dessacaminhada, em especial Dra. Tereza e Dra. Laura.

Também, agradecer aos funcionários das mais diversas categorias e setores da Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, pelo amor e pelo zelo e pelo esforço que tiveram na minha educação, suprimindo-me todas as necessidades até aqui,

*Os que confiam no SENHOR serão  
como o monte de Sião, que não se  
abala, mas permanece para sempre*  
*Salmos 125:1*

## RESUMO:

**Introdução:** A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que está associado a uma alta morbimortalidade apesar do arsenal medicamentoso disponível. Atualmente, o inibidor do co-transportador 2 de sódio-glicose (ISGLT-2) é o fármaco mais recente em estudo para pacientes com IC. **Objetivo:** analisar sua eficácia na redução de mortalidade na IC, bem como investigar os mecanismos de ação atuante. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, acerca da ação dos ISGLT2 no paciente com IC, diabéticos ou não. Foram considerados artigos originais e completos publicados em português, espanhol e inglês nos últimos cinco anos, de 2018 até 2023, obtidos nas bases de dados EMBASE, PUBMED e LILACS. **Resultados:** A dapagliflozina reduziu em cerca de 17% a mortalidade em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFEr), enquanto que empagliflozina reduziu 8%, com relação a IC de fração de ejeção intermediária (ICFEi) e preservada (ICFEp), a primeira droga obteve 8% de redução de mortalidade e a segunda reduziu em 12% as de causas cardíacas e em 6% as demais causas. Com relação a IC aguda, a empagliflozina reduziu, após 60 dias, mortalidade, e novas internações. A dose de 25mg pode trazer maior benefício tanto para ICFEr quanto para ICFEp sem aumentar o risco de efeitos adversos. **Conclusão:** A partir dos estudos analisados, evidencia-se que os ISGLT2, em especial a dapagliflozina, reduz significativamente a mortalidade tanto por causas cardíacas ou variáveis na ICFEr, e reduz significativamente o número de internações e agravamentos tanto na ICA, ICFEi, e ICFEp, necessita-se de estudos mais robustos quanto ao mecanismo de ação e às doses maiores de ISGLT2 no tratamento da IC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência Cardíaca; ISGLT2; Gliflozinas



**ABSTRACT:**

Introduction: Heart failure (HF) is a clinical syndrome that is associated with high morbidity and mortality despite the available medication arsenal. Currently, sodium-glucose cotransporter 2 (ISGLT-2) inhibitor is the most recent drug being studied for patients with HF. Objective: to analyze its effectiveness in reducing mortality in HF, as well as to investigate the mechanisms of action. Methods: This is an integrative bibliographic review about the action of ISGLT2 in patients with HF, whether diabetic or not. Original and complete articles published in Portuguese, Spanish and English in the last five years, from 2018 to 2023, obtained from the EMBASE, PUBMED and LILACS databases, were considered. Results: Dapagliflozin reduced mortality by approximately 17% in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF), while empagliflozin reduced mortality by 8% in relation to HF with intermediate (HFpEF) and preserved ejection fraction (HFpEF), the first drug achieved an 8% reduction in mortality and the second reduced mortality from cardiac causes by 12% and other causes by 6%. Regarding acute HF, empagliflozin reduced mortality and new hospitalizations after 60 days. The 25mg dose may bring greater benefit to both HFrEF and HFpEF without increasing the risk of adverse effects. Conclusion: From the studies analyzed, it is clear that ISGLT2, especially dapagliflozin, significantly reduces mortality from both cardiac causes and variables in HFrEF, and significantly reduces the number of hospitalizations and worsening of both AHF, HFrEF, and HFpEF, more robust studies are needed regarding the mechanism of action and higher doses of ISGLT2 in the treatment of HF.

**KEYWORDS:** Heart Failure; ISGLT2; Gliflozins.

**SUMÁRIO**

<b>0. RESUMO.....</b>	<b>07</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>09</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6. REFERENCIAS.....</b>	<b>23</b>

**INIBIDORES DE SGLT-2 NO TRATAMENTO DA  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA – UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RESUMO:** Introdução: A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que está associado a uma alta morbimortalidade apesar do arsenal medicamentoso disponível. Atualmente, o inibidor do co-transportador 2 de sódio-glicose (ISGLT-2) é o fármaco mais recente em estudo para pacientes com IC. Objetivo: analisar sua eficácia na redução de mortalidade na IC, bem como investigar os mecanismos de ação atuante. Métodos: Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, acerca da ação dos ISGLT2 no paciente com IC, diabéticos ou não. Foram considerados artigos originais e completos publicados em português, espanhol e inglês nos últimos cinco anos, de 2018 até 2023, obtidos nas bases de dados EMBASE, PUBMED e LILACS. Resultados: A dapagliflozina reduziu em cerca de 17% a mortalidade em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFEr), enquanto que empagliflozina reduziu 8%, com relação a IC de fração de ejeção intermediária (ICFEi) e preservada (ICFEp), a primeira droga obteve 8% de redução de mortalidade e a segunda reduziu em 12% as de causas cardíacas e em 6% as demais causas. Com relação a IC aguda, a empagliflozina reduziu, após 60 dias, mortalidade, e novas internações. A dose de 25mg pode trazer maior benefício tanto para ICFEr quanto para ICFEp sem aumentar o risco de efeitos adversos. Conclusão: A partir dos estudos analisados, evidencia-se que os ISGLT2, em especial a dapagliflozina, reduz significativamente a mortalidade tanto por causas cardíacas ou variáveis na ICFEr, e reduz significativamente o número de internações e agravamentos tanto na ICA, ICFEi, e ICFEp, necessita-se de estudos mais robustos quanto ao mecanismo de ação e às doses maiores de ISGLT2 no tratamento da IC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Insuficiência Cardíaca; ISGLT2; Gliflozinas

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

E-mail: [martheusandrade@gmail.com](mailto:martheusandrade@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Doutor em Farmacologia.

E-mail:

## SGLT-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE – AN INTEGRATIVE REVIEW

**ABSTRACT:** Introduction: Heart failure (HF) is a clinical syndrome that is associated with high morbidity and mortality despite the available medication arsenal. Currently, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor is the most recent drug being studied for patients with HF. Objective: to analyze its effectiveness in reducing mortality in HF, as well as to investigate the mechanisms of action. Methods: This is an integrative bibliographic review about the action of SGLT2 in patients with HF, whether diabetic or not. Original and complete articles published in Portuguese, Spanish and English in the last five years, from 2018 to 2023, obtained from the EMBASE, PUBMED and LILACS databases, were considered. Results: Dapagliflozin reduced mortality by approximately 17% in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF), while empagliflozin reduced mortality by 8% in relation to HF with intermediate (HFpEF) and preserved ejection fraction (HFpEF), the first drug achieved an 8% reduction in mortality and the second reduced mortality from cardiac causes by 12% and other causes by 6%. Regarding acute HF, empagliflozin reduced mortality and new hospitalizations after 60 days. The 25mg dose may bring greater benefit to both HFrEF and HFpEF without increasing the risk of adverse effects. Conclusion: From the studies analyzed, it is clear that SGLT2, especially dapagliflozin, significantly reduces mortality from both cardiac causes and variables in HFrEF, and significantly reduces the number of hospitalizations and worsening of both AHF, HFrEF, and HFpEF, more robust studies are needed regarding the mechanism of action and higher doses of SGLT2 in the treatment of HF.

**KEYWORDS:** Heart Failure; SGLT2; Gliflozins.

## INHIBIDORES DE SGLT-2 EN EL TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA – UNA REVISIÓN INTEGRATIVA

**RESUMEN:** Introducción: La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se asocia con alta morbimortalidad apesar del arsenal farmacológico disponible. Actualmente, el inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) es el fármaco más reciente en estudio para pacientes con insuficiencia cardíaca. Objetivo: analizar su efectividad en la reducción de la mortalidad en IC, así como investigar los mecanismos de acción. Métodos: Se trata de una revisión bibliográfica integradora sobre la acción de SGLT2 en pacientes con IC, sean diabéticos o no. Se consideraron artículos originales y completos publicados en portugués, español e inglés en los últimos cinco años, de 2018 a 2023, obtenidos de las bases de datos EMBASE, PUBMED y LILACS. Resultados: Dapagliflozina redujo la mortalidad en aproximadamente un 17% en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICF<sub>Er</sub>), mientras que empagliflozina redujo la mortalidad en un 8% en relación a la IC con fracción de eyección intermedia (ICF<sub>Ep</sub>) y preservada (ICF<sub>Ep</sub>), el primer fármaco logró una 8% de reducción de la mortalidad y el segundo redujo la mortalidad por causas cardíacas en un 12% y otras causas en un 6%. En cuanto a la IC aguda, la empagliflozina redujo la mortalidad y las nuevas hospitalizaciones a los 60 días. La dosis de 25 mg puede aportar un mayor beneficio tanto a la HFrEF como a la HFpEF sin aumentar el riesgo de efectos adversos. Conclusión: De los estudios analizados se desprende claramente que SGLT2, especialmente dapagliflozina, reduce significativamente la mortalidad tanto por causas cardíacas como por variables en la ICF<sub>Er</sub>, y reduce significativamente el número de hospitalizaciones y el empeoramiento tanto de la ICA, como de la ICF<sub>Er</sub> y de la ICF<sub>Ep</sub>. Se necesita información sobre el mecanismo de acción y dosis más altas de SGLT2 en el tratamiento de la IC.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia Cardíaca; SGLT2; Gliflozin

## 1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, em que o coração não exerce o bombeamento de sangue de forma adequada para a aorta e seus respectivos ramos, a fim de suprir as necessidades do metabolismo celular de cada sistema. Como toda síndrome pode ser causada por mais de um fator causal, desde alterações estruturais a funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução da perfusão tecidual e/ou da incapacidade de retorno venoso eficiente gerando congestão retrógrada. (ROHDE et al., 2018)

Está associado a alta morbimortalidade para o paciente devido a internações recorrentes e dispendiosas. Essa síndrome tem status de pandemia global acometendo cerca de 26 milhões de pessoas em locais como Estados Unidos e Europa o número de hospitalizações por IC é superior há um milhão/ano com mortalidade estimada entre 20% e 30% anualmente. (ROSSI NETO; CASADEI; FINGER, 2020)

Existem diversas formas de se classificar a IC, no entanto, a terminologia que baseia-se na fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo é uma das mais utilizadas para auxílio da terapêutica do paciente. Esta divide a insuficiência cardíaca em IC de FE reduzida (FEr), que é quando há menos de 40% da força de ejeção exercida pelo ventrículo esquerdo para bombear o sangue para a aorta, gerando sintomas clínicos de baixa perfusão tecidual e/ou congestão pulmonar e sistêmica, e em IC de FE preservada (FEp), que encontram-se os indivíduos com FE igual ou superior a 50%, isso acaba mantendo uma força de ejeção suficiente para esvaziar completamente a cavidade ventricular esquerda no momento da sístole ventricular. Há ainda duas divisões mais recentes que são a FE intermediária (FE entre 40% e 49%) e a FE melhorada (FEm) que são aqueles indivíduos que mantem uma FE superior a 50% após já terem anteriormente uma FEr que foi tratada e melhorada. (ROHDE et al., 2018)

Até o fim do séc. XX não existia tratamento para IC que reduzia a mortalidade e a morbidade do paciente a longo prazo. O primeiro medicamento a demonstrar aumento da sobrevida em Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr) foi os inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) sendo o enalapril o representante da classe, atuando na redução da pré-carga (venodilatação), da pós-carga (arteriodilatação) e da ação do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) na fisiopatologia da doença. Desde então, medicamentos como os Betabloqueadores (redução da ação da noradrenalina no músculo cardíaco), Antagonistas da Aldosterona (impede a retenção de sódio e água nos túbulos renais), Antagonistas AT1 da Angioten-

sina-II (vasodilatador, inibe a secreção de aldosterona e o inotropismo positivo da angiotensina II no miocárdio), entres outros fármacos (Inibidores da Neprilisina Associado a Bloqueadores do Receptor de Angiotensina – Sacobitril/Valsartana) também comprovaram reduzir a morbimortalidade da IC e aumentar a sobrevida do paciente. (BERLINER; HÄNSELNANN; BAUERSACHS, 2020)

Nessa vertente, o inibidor do co-transportador 2 de sódio-glicose (SGLT-2), usado para o tratamento da Diabetes Melitus tipo 2 (DM2) e que já demonstrara efeito cardioprotetor e renoprotetor para os pacientes diabéticos, é o fármaco mais recente em estudos para redução da morbimortalidade em pacientes com IC independente do diagnóstico de diabetes, isso porque, estudos pioneiros como EMPA REG OUTCOME e CANVAS (entre outros) demonstraram redução de mortes por IC e outras doenças cardiovasculares em indivíduos diabéticos, no entanto, grande parte dos participantes não possuem IC prévias antes do início desses estudos. Dessa forma cabe analisar como essa droga se comporta em indivíduos com IC estabelecida e não diabéticos. (VERMA; PATEL; WAIKAR, 2020)

O mecanismo das gliflozinas até então conhecido era entendido apenas na atuação no co-transportador SGLT-2 que reabsorve (junto ao sódio) a maior parte da glicose filtrada na altura dos túbulos proximais, promovendo glicosúria e diminuindo a glicemia (CASSIS et al., 2018), no entanto, a partir desses estudos prévios, podem existir outras linhas farmacológicas de ação para além das já comprovadas.

Nesse sentido, o presente estudo busca analisar os últimos estudos quanto ao efeito antagônico desse fármaco na fisiopatologia da IC e sintetizar a sua eficácia perante outros estudos, bem como investigar quais mecanismos de ação atuam nessa via de tratamento.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através de um estudo qualitativo e caráter exploratório, de natureza básica e de procedimento técnico bibliográfico.

A pesquisa foi realizada em bases de dados online nacionais e internacionais, sendo elas, Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências e Saúde (LILACS), EMBASE e PUBMED. As palavras chaves utilizadas foram descritores controlados à BIREME (DeCS/MeSH), sendo estes, “Insuficiência Cardíaca (Heart Failure)”, “Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors)”. Além disso, para a pesquisa nas bases de dados foi utilizado o operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão para essa revisão foram utilizados: artigos publicados que retratem as temáticas referentes à utilização dos inibidores do co-transportador SGLT-2 no tratamento da insuficiência cardíaca, bem como o seu mecanismo de ação específico no desfecho da doença. O artigo deverá ter sido publicado no período 2018-2023, e nos idiomas inglês, espanhol e português.

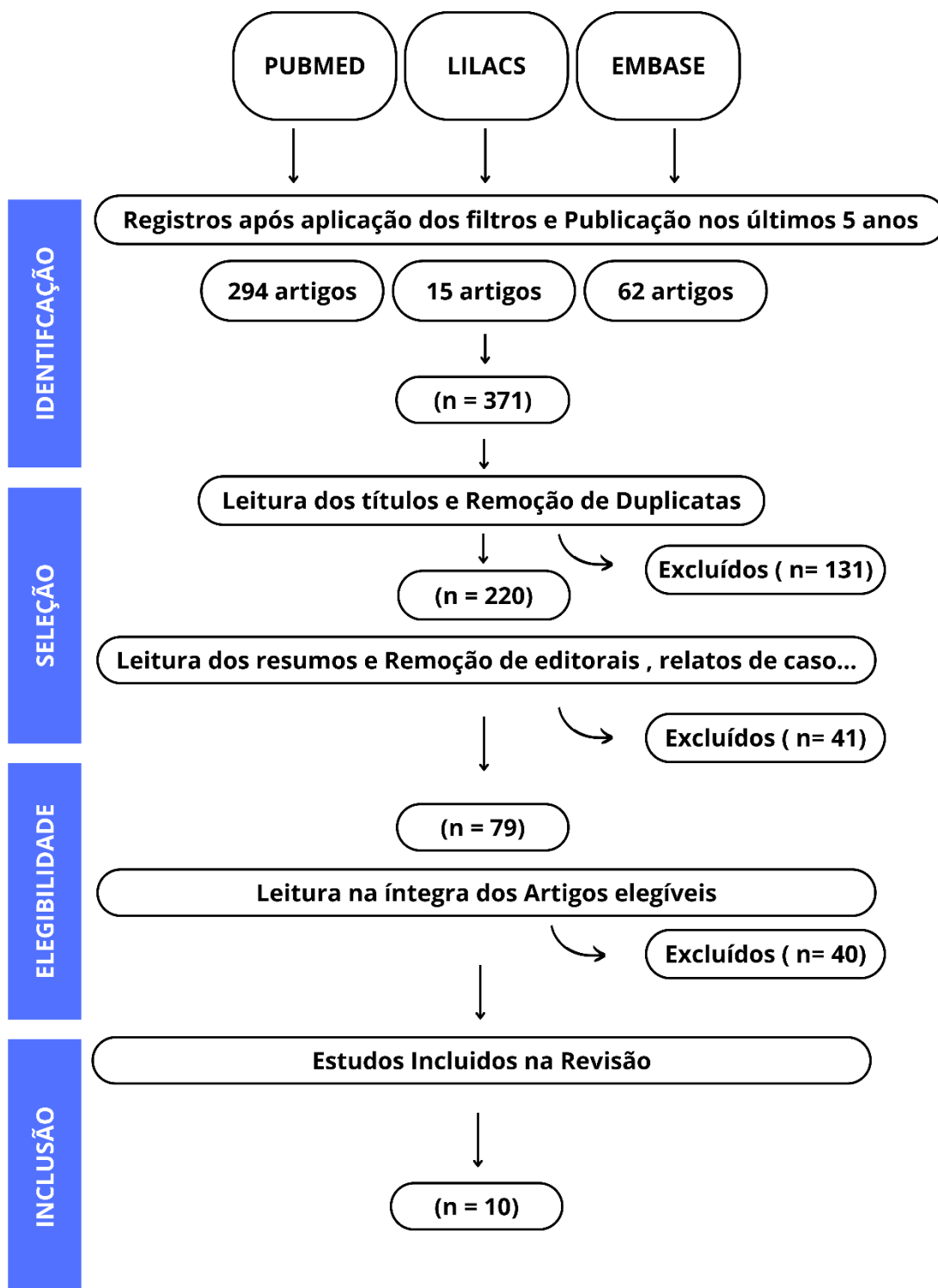
Foram excluídos do estudo teses, dissertações, monografias, editoriais, as revisões integrativas, sistemáticas ou conceituais, repetição de publicação de estudos em mais de uma base de dados (referências duplicadas) e artigos que não respondem à questão específica aqui proposta, bem como artigos com metodologias de subestudo, post hoc, pré-especificados, subanálise de outros artigos publicados. Além disso artigos que analisaram exclusivamente pacientes com DM2 ou pré diabetes já estabelecidas antes do estudo foram excluídos.

Assim, a sequência do método, seguindo o modelo PRISMA, seguiu-se por Pesquisa com descritores nas bases de dados, leitura do título e remoção de referências duplicadas, leitura do resumo levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão e por fim, leitura e análise completa do texto dos artigos selecionados.

Foram encontrados 371 artigos através dos descritores de busca e operador booleano citados acima, desses, 294 artigos estavam na PUBMED, 15 artigos estavam na LILACS e 62 artigos estavam na EMBASE. (Figura 1)

Através da Leitura de títulos e da remoção de duplicatas restaram 220 para leitura de resumos, destes ficaram 79 artigos para serem analisados na íntegra. Ao final, para confecção da revisão foram incluídos 10 artigos.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA (DIAGRAMA FLOW - MÉTODO PRISMA



Fonte: Autores





### 3. RESULTADO

Os dez artigos selecionados estão apresentados em quatro tabelas, as quais todas apresentam o nome do estudo, o desenho do estudo, a droga analisada e os principais resultados. Na tabela 1 temos a disposição dos artigos que tiveram como população de estudo os indivíduos com ICFEr (dois primeiros artigos), ICFEi e ICFEp, enquanto isso, a tabela 2 tem como foco estudos sobre ISGLT-2 na Insuficiência Cardíaca Aguda (ICA), para a tabela 3 temos artigos que propõem análises e propostas sobre os mecanismos de ação das glicoflozinas, por fim, a tabela 4 discute sobre as dosagens alternativas que podem pontencializar a ação dos ISGLT-2.

**Tabela 1.** Principais publicações encontradas que analisaram os ISGLT-2 na ICFEr, ICFEi e ICFEp com seus respectivos desenhos, Farmaco analisado e principais resultados.

Estudo	Desenho do Estudo	Fármaco Analisado	Principais Resultados
(MCMURRAY et al., 2019)	Idade > ou = 18anos FE: < 40% NYHA: II, III, IV	Dapagliflozina 10mg/dia	- Redução em 30% das internações hospitalares por IC - Redução em 18% da mortalidade por doenças Cardíacas - Redução em 17% da mortalidade por causas diversas - Melhora sintomática de 18% pelo score KCCQ
(PACKER et al., 2020)	Idade > 18anos FE: < 40% NYHA: II, III, IV	Empagliflozina 10mg/dia	- Redução em 31% das internações hospitalares por IC - Redução em 8% da mortalidade por doenças Cardíacas assim como da mortalidade por causas diversas - Redução da piora (diálise, transplante ou declínio significativo da TFG em 50%)
(ANKER et al., 2021)	Idade > ou = 18 anos FE à época > 40%	Empagliflozina 10mg/dia	- Redução em 29% das internações hospitalares por IC - Redução em 9% da mortalidade por doenças Cardíacas - Não houve redução da mortalidade por causas diversas
(SOLOMON et al., 2022)	Idade > 40 anos FE à época > 40% Evidência de Doença Cardíaca Estrutural	Dapagliflozina 10 mg/dia	- Redução em 23% das internações hospitalares por IC - Redução em 12% da mortalidade por doenças Cardíacas - Redução em 6% da mortalidade por causas diversas

Legenda: FE: Fração de Ejeção; NYHA: Classificação da New York Heart Association; KCCQ

O primeiro estudo analisa a administração da dapagliflozina em pacientes com FE reduzida (<40%), tal estudo de 2019 demonstrou eficiência em todos os parâmetros avaliados, na análise dos desfechos primários (hospitalizações por IC ou mortes cardiovasculares) houve uma redução de 26% em relação ao grupo controle (RR: 0,74), enquanto, na análise das mortes por causa diversas houve redução de 17% (RR: 0,83) no grupo que fez uso dos ISGLT-2. (McMurray et al., 2019)

Em seguida, Empagliflozina foi testada na ICFEr, demonstrando uma redução dos desfechos primários de 25% no grupo que foi administrado empagliflozina, embora o

benefício tenha sido mais eficaz na diminuição das hospitalizações por IC (redução de 31%) do que das mortes cardiovasculares (redução de 8%, mesmo resultado para mortes por causas diversas).(PACKER et al., 2020)

O terceiro estudo analisou o uso da empagliflozina (EMPEROR-preserved - 2020) em pacientes com FE > 40%. O desfecho primário demonstrou uma redução de 21% no combo de hospitalizações e morte cardiovascular para pacientes que fizeram uso da medicação, entretanto, na análise fria, houve apenas redução significativa nas hospitalizações (29%), enquanto que, as mortes cardiovasculares houve uma diferença inferior a 10%. Outrossim, o benefício favoreceu principalmente pacientes com FE<50% (chegando a 29% de redução dos desfechos primários analisados) em detrimento aos pacientes com fração de ejeção superior a 50%. (Anker et al., 2021)

Por último, estudo DELIVER (2021), estudou a dapagliflozina 10mg/dia em pacientes com IC FEi e IC FEp. O desfecho primário (combo de hospitalizações por IC ou consultas urgentes por IC ou mortes cardiovasculares) houve uma redução de 18% a favor do grupo medicado com os ISGLT-2 na população geral do estudo, quando analisado os subgrupos em relação a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, foi visto maior benefício em pacientes com FE>50% (redução de 22% a 23% do desfecho primário) do que em pacientes com FE<50% (redução de 13% apenas do desfecho primário). (Solomon et al., 2022)

**Tabela 2.** Principais publicações que analisaram os ISGLT-2 na IC Aguda com seus respectivos desenhos, Nome/Dosagem da Droga e principais resultados.

Nome do Estudo /Autor	Desenho do Estudo	Farmaco Analisado	Principais Resultados
(DAMMAN et al., 2020)	- Pacientes com IC aguda sintomática nas Últimas 24h - Com ou Sem DM2 - CKD-EPI $\geq$ 30	Empagliflozina 10mg/dia	- Não houve benefício imediato de sinais e sintomas como a dispneia, resposta diurética e tempo de internação hospitalar.  - Benefício a longo prazo (60 dias) de redução de agravamento hospitalar, morte por IC ou internação hospitalar
(VOORS et al., 2022)	- Pacientes com IC aguda: Dispneia + 2 outros sintomas (Congestão em Rx de tórax, Estertores, Edema, Estase Jugular) - Pacientes 24h e 5 dias após admissão ainda hospitalizados	Empagliflozina 10mg/dia	- *Desfecho Primário: Maior benefício para os pacientes tratados com Empagliflozina.  - **Desfecho Secundário: Redução de 31% de mortes e eventos cardiovasculares

Legenda:

\* Desfecho Primário: Composto de frequência de eventos de IC (internações, emergências por IC...), tempo para primeiro evento de IC, tempo até falecimento por causas diversas, e melhora sintomática em 90 dias analisada pela tabela KCCQ-TSS

\*\* Desfecho Secundário: Eventos Cardiovasculares e Mortes Cardiovasculares Absolutos

O primeiro artigo da tabela 2, de 2020, realizado com 80 indivíduos analisou a empaglifloina de 10 mg na IC aguda nele foram avaliados desfechos primários (dispneia, diurese através do cálculo da perda de peso, alterações nos valores de NT pro BNP) em que não houve diferença desses parâmetros analisados entre os dois grupos (empagliflozina x placebo). No desfecho secundário que avaliou mortes, agravamentos e novas internações por IC após 60 dias ocorreu esses desfechos em 10% dos indivíduos em uso da droga, enquanto que no grupo placebo houve 33% alcançaram esse desfecho negativo.

Enquanto isso, o segundo artigo traz uma amostra de 530 pacientes para analisar parâmetros semelhantes na IC aguda. Os sintomas foram analisados através da escala KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score) sendo uma pontuação elevada nessa escala resultante de menos sintomas, no estudo, o grupo empagliflozina teve uma pontuação média superior de 4,45 pontos em relação ao placebo (diferença de 5 pontos configura eficácia terapêutica). No desfecho total de frequência e tempo para eventos graves de insuficiência cardíaca, melhora de sintomas e tempo para mortalidade a empagliflozina ofereceu um resultado positivo de 53,9% das comparações pareadas.

**Tabela 3.** Principais publicações que analisaram os Mecanismos de Ação dos ISGLT-2 com seus respectivos desenhos, Nome/Dosagem da Droga e principais resultados.

Estudo	Desenho do Estudo	Farmaco Analisado	Principais Resultados
(GRIFFIN et al., 2020)	- Paciente com IC estável	Empagliflozina 10mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora modesta da natriurese quando em monoterapia</li> <li>- Efeito significativo da diurese quando associada a diurético de alça</li> <li>- Não altera valor de potássio e há melhora dos valores de magnésio e ácido úrico</li> <li>- Efeito natriurético direto não relacionada a apenas diurese osmótica (glicosúria)</li> </ul>
(DAYEM et al., 2023)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Início em até 72h após Intervenção Coronariana Percutânea</li> <li>- Pacientes não diabéticos</li> </ul>	Dapagliflozina 10mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução do índice de massa Ventriculo Esquerdo (VE) e redução significativa nos valores médios de NT pro BNP</li> <li>- Mecanismos de ação envolvidos podem estar relacionados a pré-carga, pós-carga e efeitos cardiorrenais</li> </ul>

O primeiro estudo da tabela 3 utilizou a empagliflozina para avaliar 20 pacientes com IC controlada (sem internações recentes, medicamentos estabilizados) com relação ao efeito natriurético dessa glicoflozina, tanto em monoterapia por 14 dias quanto em associação ao diurético de alça por mais 14 dias, havendo um período de 2 semanas entre essas duas análises. Isso resultou numa redução do volume sanguíneo sem perda de eletrólitos e alteração neuro-hormonal.

O segundo estudo demonstrou uma redução Redução do índice de massa Ventrículo Esquerdo (VE) e redução significativa nos valores médios de NT pro BNP. Esse estudo estabeleceu que a pré-carga, pós-carga e efeitos cardiorrenais foram os principais eixos atuantes pelas ISGLT2.

**Tabela 4.** Principais publicações que analisaram as dosagens alternativas de ISGLT-2 tanto em FEr quanto Fep, com seus respectivos desenhos, Fármaco analisado e principais resultados.

Estudo	Desenho do Estudo	Fármaco Analisado	Principais Resultados
(HAO; ZHANG, 2022)	Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção (FE) Reduzida	Empagliflozina 10mg e 25mg	- Melhora significativa dos índices cardíacos analisados (aumento da FE e diminuição da classificação sintomática NYHA)
(HAO; LI; ZHANG, 2023)	Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Preservada	Empagliflozina 10 mg e 25 mg	- Redução de internações por IC no grupo de maior dose  - Não houve diferença na redução da mortalidade

Na tabela 4, ambos os estudos utilizaram as mesmas dosagens para comparação, no entanto o primeiro estudo analisou o desfecho em pacientes com Fração de Ejeção reduzida, enquanto que o segundo estudo trabalhou com uma população de IC com Fração de Ejeção preservada. Os parametros analisados foram índices cardíacos (melhora da FE e Sintomas) no primeiro estudo e mortalidade, numero de internações no segundo estudo

#### 4. DISCUSSÃO

Para a discussão foi elaborado tópicos relacionando os resultados apresentados. Os tópicos são: IC de Fração de Ejeção Reduzida; IC de Fração de Ejeção Intermediária (FEi) e Preservada (Fep); Influência da dose terapêutica do ISGLT-2 no tratamento; ISGLT2 no tratamento da IC aguda; Possíveis Mecanismos de Ação Envolvidos; Análise dos Benefícios dos ISGLT-2 frente a medicações já estabelecidas para IC.

## **IC DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA**

A **fração de ejeção reduzida** até o momento foi o único espectro que teve comprovação científica de eficiência da terapêutica até então utilizada. Sendo os primeiros estudos com ISGLT-2 analisados nessa população. Além disso houve melhora com relação aos sintomas clínicos que reflete na qualidade de vida dos indivíduos acometidos

Primeiramente, o estudo DAPA-HF, através da administração de dapagliflozina 10 mg 1x dia em pacientes com ICFeR, foi o estudo pioneiro na análise das glicoflozinas em pacientes já diagnosticados com IC e independentemente de serem diabéticos ou não. Esse medicamento demonstrou-se eficiente tanto na redução de hospitalizações, como também na redução da mortalidade de causas cardíacas e por causas diversas. Além disso houve melhora com relação aos sintomas clínicos que reflete na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Enquanto isso o estudo EMPEROR-reduced demonstrou semelhante resultado na redução de hospitalizações com a droga empagliflozina em pacientes cm fração de ejeção reduzida, embora tenha sido pouco significativo na redução de mortalidade por causas cardíacas e/ou causas diversas. Dessa maneira, dentro do espectro da ICFeR, a dapagliflozina demonstrou superioridade na terapêuticas empregada, apresentado real redução de mortalidades.

## **IC DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO INTERMEDIÁRIA (FEi) E PRESERVADA (FEp)**

Após os estudos em pacientes com ICFeR comprovarem redução de morbimortalidade com uso de ISGLT-2, surgiu o interesse de analisar essa droga em pacientes com ICFEi e ICFEp.

O estudo que avaliou a empagliflozina nos indivíduos com FEi e FEp demonstrou maior benefício no contexto de redução hospitalares, com relação à redução de mortalidade por causas cardíacas não houve diferença significativa que justifique a eficácia, o que favorece a nulidade para esse espectro da Fração de Ejeção. No entanto, a nulidade vai se transformando em benefício quanto mais a fração de ejeção se aproxima do valor 40%, colaborando para o raciocínio de maior eficácia do medicamento em indivíduos com ventrículo esquerdo enfraquecido, contribuindo para remodelação cardíaca.(ANKER et al., 2021) Já o estudo DELIVER (2021), que estudou a dapagliflozina 10mg/dia em pacientes com ICFEi e ICFEp apresentou resultado próximo ao encontrado no estudo anterior, demonstrou resultados quanto a redução dos números de hospitalizações, mas não houve alteração da mortalidade significativa, a diferença é que, quando analisado os subgrupos em relação a fração de ejeção do ventrículo esquerdo,

foi visto maior benefício em pacientes com FE>50% do que em pacientes com FE<50%. (SOLOMON et al., 2022)

Assim, o uso dos Inibidores do Co-transportador de Sódio-Glicose 2 em pacientes com FE>40% demonstraram-se discreto na melhora clínica significativa, e um tanto controverso, quando comparado os dois principais estudos, necessitando-se mais análises nesse grupo de pacientes. Isso pode ser explicado pelo mecanismo de ação que atuante dosISGLT-2 na fisiopatologia da IC que será abordada mais à frente.

## **INFLUÊNCIA DA DOSE TERAPÊUTICA DO ISGLT-2 NO TRATAMENTO**

Em estudo publicado em 2022, foi analisada em um espaço amostral de 100 pessoas, dividido em dois grupos, o uso de duas dosagens diferentes de empagliflozina (25 mg e 10 mg). O grupo que utilizou a dose de 25 mg teve melhores resultados nos índices de insuficiência cardíaca analisados. Por exemplo a fração de ejeção teve aumento dos valores médios na população que recebeu maior dose, bem como a classificação de sintomas (NYHA) teve melhora significativa em relação ao outro grupo, além de melhoras significativa dos valores de NT-proBNP e do volume diastólico do final do ventrículo esquerdo. Apesar, de um estudo pequeno são dados relevantes, uma vez que não registrou diferença significativa dos números de casos de efeitos colaterais de um grupo e outro. (HAO; ZHANG, 2022)

Já em 2023, outro estudo experimentou as mesmas doses de empagliflozina, no entanto, em uma população de N=200 e com uma FE superior a 50%. Nesse estudo foi analisada como desfechos primários as hospitalizações por IC e as mortes cardiovasculares. Foi observado um benefício importante quanto as hospitalizações por IC, mas não ocorreu redução de mortalidade devido a diferença da dose estudada. (HAO; LI; ZHANG, 2023)

## **ISGLT2 NO TRATAMENTO DA IC AGUDA**

O primeiro ISGLT-2 a ser testado em pacientes com IC aguda foi a empagliflozina no estudo EMPA-RESPONSE-WHF (2020), neste estudo foi utilizado a dosagem de 10 mg/dia. Apesar de espaço amostral pequeno (80 pacientes) esse estudo foi importante para demonstrar alguns resultados interessantes. No desfecho primário (avaliação dos sintomas da IC aguda) não apresentou diferença entre os pacientes em uso da droga e os pacientes usando placebo, demonstrando não haver benefício imediato da empagliflozina em sinais e sintomas como dispneia, resposta diurética e tempo de permanência de internação hospitalar. No entanto, neste mesmo estudo, a empagliflozina demonstrou-se segura na administração no paciente descompensado e benéfica a longo prazo (60 dias)

em desfechos secundários de agravamento hospitalar, morte por IC ou re-internação hospitalar. (DAMMAN et al., 2020)

Dois anos depois, o estudo EMPULSE (2022) trouxe a empagliflozina novamente para ser analisada em paciente com IC aguda, dessa vez com um espaço amostral de 530 pacientes, nesse estudo foram incluídos pacientes hospitalizados tanto com IC aguda “de novo” (inicial) quanto pacientes com IC aguda descompensada, sem progressão das drogas de diuréticos EV (nas últimas 6h) nem inotrópicos EV (últimas 24h). No desfecho primário – combinado de frequência de eventos de IC (internações, emergências por IC...), tempo para primeiro evento de IC, tempo até falecimento por causas diversas, e melhora sintomática em 90 dias analisada pela tabela KCCQ-TSS –houve maior benefício para os pacientes tratados com Empagliflozina. No desfecho secundário (combinado de morte cardiovascular, e eventos de IC) houve 31 % menos chance dos tratados com empagliflozina serem acometidos por tais eventos. Ainda assim, este estudo observou uma responsividade aos diuréticos aproximadamente 3x maior nos pacientes tratados com a droga do que com o placebo. (VOORS et al., 2022)

Esses estudos demonstram a possibilidade de benefício das gliflozinas no contexto de insuficiência aguda, apesar de ambos os estudos apresentarem amostras pequenas.

Não foi encontrado nenhum estudo onde outro ISGLT-2 foi utilizado que não a empagliflozina para o tratamento da IC aguda ou descompensada.

### **POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO ENVOLVIDOS:**

Como é sabido os inibidores de SGLT-2 são produtos que promovem a glicosúria e a diurese por atuarem de forma seletiva nos canais de transporte sódio-glicose tipo 2 nos túbulos contorcidos proximais, daí vem a sua capacidade hipoglicemiante, e pode explicar de forma primária seu benefício na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. No entanto, os avanços e os ganhos evidenciados através dos estudos analisados nessa revisão sugerem mecanismos adjuvantes que podem repercutir de forma mais incisiva na melhora desses pacientes.

O primeiro estudo encontrado avaliou a empagliflozina em ---- pacientes, foi observado que para além da diurese osmótica causada pela glicosúria, os ISGLT-2 promove um efeito natriurético direto, determinando uma redução do volume sanguíneo (intravascular) bem como os diuréticos de alça e tiazídicos, no entanto, o estudo demonstra ainda que, ao contrário destes medicamentos, os ISGLT-2 não ativam uma resposta neuro-hormonal exacerbada, mantendo os valores de Na “normais” para a mácula densa, desativando assim o SRAA, por exemplo. Esse estudo avaliou pacientes em estado agudo e descompensados de IC em um período de 14 dias, para essa população



o ISGLT-2 aumentou de forma modesta a natriurese quando em monoterapia, entretanto quando em associação com diuréticos de alça, exerceu um significativo efeito natriurético sinérgico.(GRIFFIN et al., 2020)

Já no estudo DACAMI 67 suscitou que os ISGLT2 podem estar associados a mais de um mecanismo de ação, entre eles: **(1) Diminuição da Pré-Carga**, pela redução de volume intravascular e intersticial, diurese natriurética, além da diurese osmótica **(2) Diminuição da Pós-Carga**, através da redução da Resistência Vascular Periférica e Pressão Arterial Sistêmica, além da vasodilatação por estimulação da Proteína Quinase G e canais de K **(3) Efeitos Cardiorrenais**, sendo uma cascata de retroalimentação a partir do efeito natriurético que leva em última instância à aumento de tamanho das hemácias e do hematócrito que gera maior aporte de oxigênio no coração. (DAYEM et al., 2023)

## ISGLT-2 FRENTE A MEDICAÇÕES JÁ ESTABELECIDAS PARA IC.

Para observar o impacto dos resultados das gliflozinas nos estudos analisados desta revisão pode-se observar as demais drogas já estabelecidas como redutoras de morbimortalidade na IC, para isso, vamos comparar percentualmente os ISGLT-2 com a atual terapia tripla instituída para o tratamento da ICFeR.

Os IECAs, primeiros medicamentos com comprovação de redução de mortalidade, tiveram no Estudo CONSENSUS que avaliou o uso de enalapril uma redução em torno de 40% em 6 meses e de 30% em um ano no número de óbitos de pacientes com IC grave (NYHA IV), (Group\*, 2010). Mais tarde, com um espaço amostral maior, o estudo SAVE, demonstrou uma redução de 20% na mortalidade em dois anos com o uso de captopril em pacientes pós-IAM, assintomáticos, com FE<40%. Isso demonstrou, junto a outros estudos, um benefício dessa classe no tratamento da IC. (PFEFFER et al., 1992)

Os Betabloqueadores demonstraram através de vários estudos, seu efeito na IC grave ou assintomática. Apenas três medicamentos dessa classe confirmaram redução de mortalidade: o carvedilol (redução de 65% da mortalidade em paciente NYHA II-III)(ILTON et al., 1996), o bisoprolol (redução de até 33% de mortalidade na IC classe (DARGIE; LECHAT, 1999)III), e o metoprolol (redução de 35% de mortalidade em pacientes com IC classe II-IV). (“Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF)”, 1999)

Os antagonistas da aldosterona com o estudo RALES demonstraram uma redução de mortalidade de 30% em pacientes com IC classes III e IV, mais tarde, o estudo

EMPHASIS-HF demonstrou redução da mortalidade por essa classe em pacientes com classe funcional II (leve a moderada) e FE<30%. (ZANNAD et al., 2010)

A partir da explanação levantada observa-se que, de fato, os resultados dos ISGLT-2 até o momento têm uma relevância significativa na mudança da expectativa de vida da população dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, principalmente com a dapagliflozina que reduziu a mortalidade em 17%, e redução superior a 30% das hospitalizações por IC para as duas drogas estudadas. Além disso, essas drogas demonstram ser mais seguras, e com menos contraindicações do que as drogas utilizadas para a terapia tripla atualmente.

## **EFEITOS ADVERSOS**

Na literatura as gliflozinas tem como principais efeitos adversos a ITU secundária à glicosúria que favorece a colonização de bactérias no canal urinário, a cetoacidose diabética e a hipoglicemia grave principalmente em pacientes diabéticos.(PACKER et al., 2020)

Os efeitos adversos dos ISGLT2 em geral foram pouco significativos havendo poucos pacientes interrompendo os estudos. No DAPA-HF, foram raros os casos de hipoglicemia grave, assim como de cetoacidose diabética ocorrendo apenas em pacientes com diabetes. Esse resultado foi compartilhado entre todos os estudos com IC FEr quanto IC FEi e IC FEp. (MCMURRAY et al., 2019)

Nos artigos que avaliou a IC aguda, a empagliflozina apresentou-se segura, com raros casos durante o estudo e tendo resultados semelhantes em relação ao placebo. (VOORS et al., 2022)

## **5. CONCLUSÃO:**

Diante dos dados levantados pode-se afirmar que os ISGLT2, em especial a dapagliflozina, exercer real efeito redutor de mortalidade em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida independente da DM2, enquanto que na IC de fração de ejeção intermediária não houve redução de mortalidade significativa apesar de ter sido observado uma melhora da qualidade de vida e uma redução no risco de novas internações.

No que diz respeito à IC Aguda, ainda não há estudos com grande número de indivíduos que comprovem a eficiência das gliflozinas nessa situação de emergência, no entanto, os estudos são promissores, no sentido de que há benefício tanto quando em associação com outros diuréticos para redução do volume sanguíneo quanto numa redução de agravamentos e novas internações após 60 dias. No entanto, de fato, necessita

mais estudos e é super importante realização destes, uma vez que pode ser uma droga de emergencia modificadora de morbimortalidade.

Outrossim, com relação aos mecanismos de ação observou-se que a diurese proporcionada pelos ISGLT2 não está condicionada apenas à glicosúria, mas também a um efeito natriurético direto, sem caussar alterar a percepção da macula densa, impedindo a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, alé de proporcionar um aumento da eritropoietina e do eritrócitos por conseginte. No entanto é extremamente importante a pesquisa da desses mecanismos de atuaação para melhor aplicabilidade na terapêutica da IC.

Por fim, os estudos, apesar de pequenos, com relação ao espaço amostral ainda tiveram resultados importantes no que diz respeito à dose teapêutica de 25 mg, em relação à de 10 mg (mais utilizada). Necessita-se, portanto haver estudos mais robustos para se analisar o custo-beneficio de se utilizar a dose mais alta.

## REFERÊNCIAS

- ANKER, S. D. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 16, p. 1451–1461, 14 out. 2021.
- BERLINER, D.; HÄNSELNANN, A.; BAUERSACHS, J. The treatment of heart failure with reduced ejection fraction. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 117, n. 21, p. 376–386, 22 maio 2020.
- DAMMAN, K. 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, 1 abr. 2020.
- DARGIE, H. J.; LECHAT, P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. **Lancet**, v. 353, n. 9146, p. 9–13, 2 jan. 1999.
- DAYEM, K. A. et al. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients – DACAMI (a randomized controlled clinical trial). **International Journal of Cardiology**, v. 379, p. 9–14, 15 maio 2023.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **The Lancet**, v. 353, n. 9169, p. 2001–2007, 12 jun. 1999.
- GRIFFIN, M. et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. **Circulation**, v. 142, n. 11, p. 1028–1039, 15 set. 2020.
- GROUP\*, T. C. T. S. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>, v. 316, n. 23, p. 1429–1435, 14 jan. 2010.
- HAO, Z.; LI, Y.; ZHANG, Y. Randomized, Double-Blind, Pilot Study Comparison of 10 mg and 25 mg of Empagliflozin in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 39, n. 5, p. 660–661, 1 maio 2023.
- HAO, Z.; ZHANG, Y. Different Doses of Empagliflozin in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. **International Heart Journal**, v. 63, n. 5, p. 852–856, 2022.
- ILTON, M. et al. **THE EFFECT OF CARVEDILOL ON MORBIDITY AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**. [s.l: s.n.].
- MCMURRAY, J. 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.
- PACKER, M. 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.
- PFEFFER, M. A. et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 10, p. 669–677, 3 set. 1992.
- ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 1 set. 2018.
- ROSSI NETO, J. M.; CASADEI, C.; FINGER, M. A. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 30, n. 2, p. 47–57, 10 abr. 2020.
- SOLOMON, S. D. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 12, p. 1089–1098, 22 set. 2022.
- VERMA, A.; PATEL, A. B.; WAIKAR, S. S. **SGLT2 Inhibitor: Not a Traditional Diuretic for Heart Failure**. **Cell Metabolism** Cell Press, , 7 jul. 2020.
- VOORS, A. A. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. **Nature Medicine**, v. 28, n. 3, p. 568–574, 1 mar. 2022.
- ZANNAD, F. et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 1, p. 11–21, 14 nov. 2010.