

O uso de inibidores da SGLT2 e o seu impacto na doença arterial coronariana: Uma revisão de literatura

The use of SGLT2 inhibitors and their impact on coronary artery disease: A literature review

El uso de inhibidores de SGLT2 y su impacto en la enfermedad arterial coronaria: Una revisión de la literatura

Recebido: 22/04/2023 | Revisado: 12/05/2023 | Aceitado: 04/09/2023 | Publicado: 06/09/2023

Paulo Eduardo Mallmann Batista

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5448-6373>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: mallmannbatista@gmail.com

Adriana Ester Arzamendia Monges

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0723-3690>

Universidad del Pacífico, Paraguai

E-mail: adrianaeamonges@gmail.com

Pâmela Mantovani Baldissera

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6870-1164>

Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: pamelabaldissera@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A Síndrome Coronariana Aguda é responsável por mais de um milhão das internações hospitalares por ano. Pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 possuem um fator de risco aumentado para desenvolver tal síndrome. Os inibidores do co-transportador sódio glicose tipo 2 (SGLT2), medicação inicialmente desenvolvida como hipoglicemiante, vêm apresentando respostas favoráveis à proteção de eventos cardiovasculares nesta população. **Objetivo:** Esta revisão busca avaliar o benefício do uso de inibidores da SGLT2 em pacientes com doença arterial coronariana e sua relação com os desfechos clínicos (mortalidade e tempo de internação). **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com levantamento de dados nas bases: Scielo, e MEDLINE. Incluíram-se artigos completos, nas linguagens inglês, português e espanhol, publicados a partir de 2005. Foram excluídos trabalhos duplicados, com fuga do objetivo, incompletos e em outros idiomas. Um total de 51 estudos compuseram esta revisão. **Resultados e Discussão:** Os inibidores SGLT2 são uma classe de agentes hipoglicemiantes que reduzem a reabsorção de glicose nos tubos renais proximais, aumentando a excreção urinária de glicose por meio de um mecanismo independente de insulina. Essas drogas são conhecidas por aliviar o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, regular negativamente a inflamação sistêmica e a atividade simpática, estimular a produção de eritropoetina, melhorar a energia do coração e reduzir a pré-carga, a pós-carga e a massa ventricular. Embora seu impacto nos resultados ateroscleróticos em grandes estudos de resultados cardiovasculares tenha sido mínimo, essas propriedades deveriam, em teoria, ser benéficas para pacientes com síndrome coronariana aguda. **Conclusão:** inibidores da SGLT2 parecem promissores no tratamento de síndrome coronariana aguda, podendo ser capaz de melhorar a sobrevida e os desfechos nesta população.

Palavras-chave: Síndrome Coronariana Aguda; Hipoglicemiantes; Doença das coronárias; Cardiopatias.

Abstract

Introduction: Acute Coronary Syndrome is responsible for more than one million hospital admissions per year. People with Type 2 Diabetes Mellitus have an increased risk factor for developing this syndrome. Sodium glucose type 2 co-transporter (SGLT2) inhibitors, a medication initially developed as a hypoglycemic agent, have shown favorable responses to protect against cardiovascular events in this population. **Objective:** This review seeks to assess the benefit of using SGLT2 inhibitors in patients with coronary artery disease and its relationship with clinical outcomes (mortality and length of stay). **Method:** This is a narrative review of the literature, with data collection in the bases: Scielo, and MEDLINE. Complete articles were included, in English, Portuguese and Spanish, published from 2005 onwards. Duplicate works, with straying from the objective, incomplete and in other languages were excluded. A total of 51 studies composed this review. **Results and Discussion:** SGLT2 inhibitors are a class of hypoglycemic agents that reduce glucose reabsorption in the proximal renal tubes, increasing urinary glucose excretion through an insulin-independent mechanism. These drugs are known to alleviate oxidative stress and endothelial dysfunction, downregulate systemic inflammation and sympathetic activity, stimulate erythropoietin production, improve heart energy, and reduce preload, afterload, and ventricular mass. Although their impact on atherosclerotic outcomes in

large studies of cardiovascular outcomes has been minimal, these properties should, in theory, be beneficial for patients with acute coronary syndrome. Conclusion: SGLT2 inhibitors seem promising in the treatment of acute coronary syndrome, and may be able to improve survival and outcomes in this population.

Keywords: Acute Coronary Syndrome; Hypoglycemics; Coronary disease; Cardiopathies.

Resumen

Introducción: El Síndrome Coronario Agudo es responsable de más de un millón de ingresos hospitalarios al año. Las personas con Diabetes Mellitus tipo 2 tienen un mayor factor de riesgo para desarrollar este síndrome. Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2), un medicamento inicialmente desarrollado como agente hipoglucemiante, han mostrado respuestas favorables para proteger contra eventos cardiovasculares en esta población. **Objetivo:** Esta revisión busca evaluar el beneficio del uso de inhibidores de SGLT2 en pacientes con enfermedad arterial coronaria y su relación con los resultados clínicos (mortalidad y estancia hospitalaria). **Método:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura, con recolección de datos en las bases: Scielo y MEDLINE. Se incluyeron artículos completos, en inglés, portugués y español, publicados a partir de 2005. Se excluyeron trabajos duplicados, con desvío del objetivo, incompletos y en otros idiomas. Un total de 51 estudios componen esta revisión. **Resultados y Discusión:** Los inhibidores de SGLT2 son una clase de agentes hipoglucemiantes que reducen la reabsorción de glucosa en los túbulos renales proximales, aumentando la excreción urinaria de glucosa a través de un mecanismo independiente de la insulina. Se sabe que estos fármacos alivian el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, regulan a la baja la inflamación sistémica y la actividad simpática, estimulan la producción de eritropoyetina, mejoran la energía del corazón y reducen la precarga, la poscarga y la masa ventricular. Aunque su impacto en los resultados ateroscleróticos en grandes estudios de resultados cardiovasculares ha sido mínimo, estas propiedades deberían, en teoría, ser beneficiosas para los pacientes con síndrome coronario agudo. **Conclusión:** los inhibidores de SGLT2 parecen prometedores en el tratamiento del síndrome coronario agudo y pueden mejorar la supervivencia y los resultados en esta población.

Palabras clave: El síndrome coronario agudo; hipoglucemiantes; Enfermedad coronaria; Cardiopatías.

1. Introdução

A cada ano, mais de um milhão de pacientes são admitidos nos hospitais com síndrome coronariana aguda (SCA) (Gach, et al., 2018). A SCA manifesta-se como angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou até mesmo morte súbita devido à arritmia precoce e fibrilação ventricular (Go, et al., 2013) (Thygesen, et al., 2012).

A incidência de SCA na medicina de emergência representa entre 5 e 20% das dores torácicas e 2 a 20% das consultas de emergência. Normalmente, manifesta-se na sexta década de vida, com idade média de apresentação de 68 anos, em pessoas com comorbidades e relação homem:mulher de aproximadamente 3:2 (Gupta, et al., 2014).

A relação entre diabetes tipo 2 (DM2) e um risco aumentado de doença cardiovascular (CV) já é bem estabelecida há décadas, sendo a SCA o principal fator de mortalidade e morbidade nessa população (Lu, et al., 2019). Uma ampla variedade de mecanismos, incluindo resistência à insulina, estresse oxidativo, inflamação, glicotoxicidade, disfunção endotelial e aumento da ativação plaquetária, contribui para o desenvolvimento e a progressão da doença arterial coronariana (DAC) em pessoas com DM2 (Wang, et al., 2012). Apesar do progresso obtido nas últimas décadas, em relação aos DM2, o manejo da SCA no diabetes continua a conferir um prognóstico adverso significativo, ressaltando a necessidade de manejo eficaz da hiperglicemia e de outros fatores que contribuem para resultados ruins na fase aguda da doença (Koufakis, et al., 2023).

Embora os benefícios do tratamento em doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) como: SCA, doença oclusiva arterial periférica (PAOD) e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCis) ainda não tenham sido mostrados de forma consistente, estudos apontam que os inibidores do transporte de sódio-glicose 2 (SGLT2i) melhoram a saúde cardiovascular desde sua estreia como terapia de segunda linha para diabetes (Tsai, et al., 2023).

O controle estável da glicose sérica é apenas um dos benefícios do inibidor SGLT2. Há estudos que demonstram o potencial terapêutico entre adultos com doença renal diabética; o inibidor SGLT2 está associado a riscos reduzidos de grandes eventos cardiovasculares adversos (MACE), desfechos renais, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte (Kaze, et al., 2022; Chan, et al., 2023). Além disso, diminui a pressão arterial sistólica em pacientes com insuficiência cardíaca (Li, et al., 2022), produzindo também benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (Jhund, 2022).

Atua como agente anti-inflamatório, melhorando indiretamente o metabolismo e reduzindo as condições de estresse ou via modulação direta das vias de sinalização inflamatória (Elrakaybi, et al., 2022), os efeitos cardíacos diretos parecem ser mediados pela modulação da concentração intracelular de sódio (Chen, et al., 2022).

Diante disso, o presente artigo apresenta uma revisão sobre a temática, procurando demonstrar a eficácia advinda do uso do SGLT2 e seu impacto tanto na melhora prognóstica quanto na redução da mortalidade na DAC. De forma a fomentar discussões e evidenciar o tema para fins de que mais estudos acerca dos mecanismos de ação do SGLT2 em pacientes com SCA sejam desvendados, decodificando melhor prognóstico aos pacientes, de maneira a contribuir com a saúde destes no futuro.

2. Metodologia

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, tipo de pesquisa que permite um processo sistematizado e a análise dos resultados a partir de outros estudos (Lanzoni & Meirelles, 2011).

O levantamento dos dados foi realizado nas bases: Scientific Electronic Library Online (ScieELO), Literatura Latino-Americana e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), durante o ano de 2023. A amostra foi composta de artigos científicos indexados nas bases de dados supracitadas, encontrados a partir da utilização dos descritores: “Síndrome Coronariana Aguda”, “Doença das Coronárias”, “Cardiopatias” e “Hipoglicemiantes” baseado nos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O procedimento para a coleta foi a utilização dos descritores combinados através do operador booleano AND (E). O sistema booleano usa os princípios da lógica para combinar palavras-chave no mecanismo de busca das bases de dados eletrônicos, permitindo que a busca apresente resultados com maior enfoque no objetivo que se deseja alcançar (Nunes, et al., 2020).

Constituíram critérios de inclusão: tipo de documento: artigo, com texto completo disponível para acesso, escrito em inglês, português e espanhol e com publicação a partir de 2005. Neste contexto, foram encontrados inicialmente 73 estudos. Os critérios de exclusão foram: artigos com fuga do tema proposto, teses ou cartas ao editor; não eram encontrados na íntegra e estudos duplicados.

Dos artigos encontrados, oito foram excluídos por duplicidade, doze por não estarem disponíveis por completo e dois por não compreenderem o objetivo proposto, resultando em uma amostra de 51 artigos.

3. Resultados e Discussão

Até dois terços dos pacientes com diabetes tipo 2 têm doença cardiovascular aterosclerótica (Bancks, et al., 2019), tornando-os menos gerenciáveis e levando a resultados piores do que a população em geral (Nelson, et al., 2019). O diabetes é um potente fator de risco cardiovascular, que afeta cerca de um quarto dos pacientes admitidos com síndromes SCA e está associado a resultados clínicos prejudicados (André, et al., 2014). Além do controle glicêmico, certos medicamentos anti-hiperglicêmicos demonstraram benefícios cardiovasculares (Zinman, et al., 2016). Em particular, os inibidores do SGLT2 são recomendados para reduzir o risco cardiovascular em pessoas com diabetes e doenças cardiovasculares (American Diabetes Association, 2018). No entanto, muitos cardiologistas ainda não estão familiarizados com a prescrição dessa classe relativamente nova de medicamentos (Nassif & Kosiborod, 2018).

Os SGLT2 são uma classe única de agentes redutores orais de glicose, que reduzem a reabsorção de glicose nos tubos renais proximais, aumentando assim a excreção urinária de glicose por meio de um mecanismo independente de insulina (Neal, et al., 2017; Wiviott, et al., 2019). Ensaios com empaglifozina, canaglifozina e dapaglifozina, demonstraram que esses agentes

poderiam reduzir significativamente a insuficiência cardíaca (IC) reduzindo também as hospitalizações, dentro de meses, em pacientes com DM2 com alto risco cardiovascular (Zinman, et al., 2015; Lan, et al., 2021).

No estudo EMBODY, que incluiu pessoas com diabetes e IAM, a empagliflozina mostrou-se segura e eficaz na redução da incidência de arritmias e no alívio dos efeitos nocivos da isquemia miocárdica na função renal (Mozawa, et al., 2021). Muito recentemente, o estudo EMMY, um trabalho multicêntrico e duplo cego com um número de 476 pacientes com IAM, forneceu evidências de que a terapia com empagliflozina, dentro de 72 horas após a intervenção coronária percutânea (ICP), pode melhorar significativamente os parâmetros ecocardiográficos funcionais e estruturais, também foi associada a uma redução significativamente maior do hormônio natural natriurético do cérebro (NT-proBNP) ao longo de 26 semanas, acompanhada de melhora nos parâmetros ecocardiográficos. (von Lewinski, et al., 2022).

Um grande ensaio está em andamento, o EMPACT-MI, um estudo que visa testar se a empagliflozina pode reduzir o risco de insuficiência cardíaca e morte em pessoas que tiveram IAM. Vem sendo conduzido na forma de estudo duplo cego, em que os pacientes são divididos em dois grandes grupos, um dos grupos toma empagliflozina 01 comprimido ao dia, e o outro grupo toma placebo 01 comprimido ao dia (sem nenhum tipo de droga). Os pesquisadores acreditam que a empagliflozina também pode ajudar as pessoas após o IAM. Consiste em um estudo fase 3 e conta com 6522 participantes atualmente, com uma data de conclusão estimada para 31 de agosto de 2023 (Boehringer Ingelheim, 2023). Outro trabalho duplo cego, com metodologia semelhante, em andamento, é o estudo DAPA-MI que conta, atualmente, com 4017 participantes e avaliará o efeito da dapagliflozina *versus* placebo em pacientes com IAM, visando à prevenção da hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Trata-se de um estudo baseado em literaturas prévias e o que o difere dos estudos prévios é que os autores testam o uso da dapagliflozina em pacientes sem diagnóstico de diabetes mellitus, o trabalho tem data prevista de conclusão para 14 de julho de 2023 (AstraZeneca, 2023).

Já foi comprovado que os inibidores da SGLT2 têm o potencial de diminuir as chances de resultados adversos relacionados à IC e doença renal, como hospitalização por IC e progressão para terapia de substituição renal (Karangelis, et al., 2021). Essas drogas são conhecidas por aliviar o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, regular negativamente a inflamação sistêmica e a atividade simpática, estimular a produção de eritropoetina, melhorar a energia do coração e reduzir a pré-carga, a pós-carga e a massa ventricular. Embora seu impacto nos resultados ateroscleróticos em grandes estudos de resultados CV tenha sido mínimo, essas propriedades deveriam, em teoria, ser benéficas para pacientes com SCA (Koufakis, et al., 2022).

O mecanismo pelo qual os SGLT2i reduzem a morbidade não é totalmente compreendido, pois o coração humano não expressa receptores de SGLT2. Acredita-se que mudanças favoráveis na estrutura e função do ventrículo esquerdo (VE) ocorram secundariamente a efeitos hemodinâmicos e metabólicos (Lan, et al., 2019). Pacientes com DM2 representam uma coorte única, onde a hipertrofia do VE e a disfunção diastólica do VE se desenvolvem precocemente e são comuns (From, et al., 2010). Além disso, o DM2 está associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e IC com fração de ejeção preservada (McMurray, et al., 2014). Estudos de ecocardiografia em pacientes ambulatoriais estáveis com DM2 demonstraram que os inibidores de SGLT2 podem reduzir a massa do VE e melhorar a função diastólica do VE (Verma, et al., 2016; Matsutani, et al., 2018; Soga, et al., 2018).

Em pacientes com SCA, a remodelação do VE e a ativação neuro-hormonal podem resultar em disfunção do VE (Bhatt, et al., 2017). O padrão de enchimento mitral restritivo, a forma mais grave de disfunção diastólica do VE, pode ser observado em 1 em cada 5 pacientes após uma SCA e é um preditor independente de IC e mortalidade neste cenário (MeRGE). É importante ressaltar que pacientes com DM2 têm maior incidência de disfunção diastólica do VE e IC após uma SCA em comparação com pacientes sem diabetes (Aronson, et al., 2010). As terapias que previnem a remodelação adversa do VE são cruciais para melhorar os resultados (Bhatt, et al., 2017).

Estudos observacionais demonstraram que os inibidores de SGLT2 estão associados a mudanças benéficas na estrutura e função do VE em pacientes ambulatoriais estáveis com DM2 ao longo de 3 a 6 meses. Em pacientes com DM2 e doença CV, Verma, et al., (2016) demonstraram que a empaglifozina reduziu o índice de massa do VE e melhorou a função diastólica do VE. Matsutani, et al., (2018) demonstraram que em pacientes com DM2 com alto risco CV, a canaglifozina melhorou o índice de massa ventricular esquerda e a função diastólica do VE. Além disso, Soga, et al., (2018) e Tanaka, et al., (2020) demonstraram que a dapaglifozina melhorou a deformação longitudinal global do VE, reduziu o índice de massa do VE e o índice de volume do átrio esquerdo, e melhorou a função diastólica do VE com base na relação E/e' septal em pacientes com DM2 e IC estável.

Por outro lado, Tochiya, et al., (2020) não encontraram melhora significativa na função sistólica ou diastólica do VE com tofoglifozina em pacientes com DM2 e uma variedade de doenças cardíacas. Recentemente, Verma, et al., (2019) relataram os resultados de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, utilizando ressonância magnética cardíaca em 97 pacientes com DM2 e doença arterial coronariana. Esse julgamento descobriu que o tratamento com empaglifozina reduziu significativamente o índice de massa do VE após seis meses (Verma, et al., 2019). No entanto, um subestudo ecocardiográfico dos mesmos pacientes por Bami, et al., (2020) não encontraram diferenças significativas nos parâmetros diastólicos do VE no acompanhamento, sugerindo que as condições de carga não mediam a redução da massa do VE.

O estudo de Lan, et al., (2020) encontrou uma diferença na alteração no índice de volume do átrio esquerdo, em que o tratamento com empaglifozina foi associado a uma redução no volume do átrio esquerdo em comparação com o grupo sem tratamento com inibidor da SGLT2. Este é um achado importante, pois o volume do átrio esquerdo reflete os efeitos cumulativos do aumento das pressões de enchimento do VE ao longo do tempo e é um preditor independente de IC, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade (Nagueh, et al., 2016). Além disso, uma redução na massa do VE pode levar a uma melhora da função diastólica do VE e a uma redução no tamanho do átrio esquerdo (Nagueh, et al., 2016).

Resultados sugerem que os inibidores da SGLT2 podem ter o potencial de promover remodelação favorável do VE e do átrio esquerdo após SCA em pacientes com DM2. Se confirmados em estudos posteriores, esses achados teriam grandes implicações clínicas para o manejo de pacientes com SCA. No entanto, não há estudos randomizados publicados avaliando os efeitos dos inibidores de SGLT2 na função VE no período pós-SCA imediato (Lan, et al., 2020).

Os inibidores de SGLT2 são fortemente recomendados pelas diretrizes internacionais para pacientes com DM2 que têm SCA, IC, doença renal crônica, doença CV ou que apresentam alto risco para doença CV (Davies, et al., 2018) (Buse, et al., 2020) (Cosentino, et al., 2020), e com possibilidade de extensão da proteção cardiovascular, aterosclerose em modelos animais, no entanto, mas com necessidade de estudos mais robustos em humanos. No entanto, estudos randomizados recentes elucidam que a SGLT2 administrada em pacientes hospitalizados por SCA logo após a estabilização demonstraram um perfil risco-benefício favorável (Voors, et al., 2022).

4. Conclusão

Estudos comprobatórios e outros em andamento apontam a relevância dos benefícios do uso do SGLT2, apontando um caminho promissor no tratamento de SCA, podendo ser capaz de melhorar a sobrevida e os desfechos nesta população.

Até o momento, o maior benefício dos SGLT2i na DAC e na SCA encontram-se nos seus efeitos sobre remodelamento cardíaco e prevenção tanto de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida quanto de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Não foram encontrados estudos concluídos, envolvendo pessoas sem DM2 em uso de SGLT2i visando benefício na SCA. No entanto acredita-se que tal medicação seja favorável a desfechos positivos, estimulando pesquisas nesta área.

Acredita-se que estudos randomizados sejam necessários para maiores esclarecimentos quanto a questões de segurança e eficácia deste tipo de tratamento, e forneçam orientações para a prática diária deste método terapêutico.

Referências

- American Diabetes Association (2018). 9. cardiovascular disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. *Diabetes care*, 41(Suppl 1), S86–S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-S009>
- André, R., Bongard, V., Elosua, R., Kirchberger, I., Farmakis, D., Häkkinen, U., Fusco, D., Torre, M., Garel, P., Araújo, C., Meisinger, C., Lekakis, J., Malmivaara, A., Dovali, M., Pereira, M., Marrugat, J., & Ferrières, J. (2014). International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. *Heart (British Cardiac Society)*, 100(15), 1201–1207. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305196>
- Aronson, D., Musallam, A., Lessick, J., Dabbah, S., Carasso, S., Hammerman, H., Reisner, S., Agmon, Y., & Mutlak, D. (2010). Impact of diastolic dysfunction on the development of heart failure in diabetic patients after acute myocardial infarction. *Circulation. Heart failure*, 3(1), 125–131. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.877340>
- AstraZeneca. (2023). Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events in Patients With an Acute Heart Attack (DAPA-MI). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04564742>
- Banks, M. P., Ning, H., Allen, N. B., Bertoni, A. G., Carnethon, M. R., Correa, A., Echouffo-Tcheugui, J. B., Lange, L. A., Lloyd-Jones, D. M., & Wilkins, J. T. (2019). Long-term Absolute Risk for Cardiovascular Disease Stratified by Fasting Glucose Level. *Diabetes care*, 42(3), 457–465. <https://doi.org/10.2337/dc18-1773>
- Bami, K., Gandhi, S., Leong-Poi, H., Yan, A. T., Ho, E., Zahrani, M., Garg, V., Zuo, F., Teoh, H., Quan, A., Leiter, L. A., Gilbert, R. E., Zinman, B., Thorpe, K. E., Jüni, P., Mazer, C. D., Verma, S., Ong, G., & Connelly, K. A. (2020). Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Remodeling in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease: Echocardiographic Substudy of the EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 33(5), 644–646. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.02.005>
- Bhatt, A. S., Ambrosy, A. P., & Velazquez, E. J. (2017). Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Current cardiology reports*, 19(8), 71. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0876-4>
- Boehringer Ingelheim. (2023). EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>
- Buse, J. B., Wexler, D. J., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., D'Alessio, D. A., & Davies, M. J. (2020). 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 43(2), 487–493. <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
- Chan, G. C., Ng, J. K., Chow, K. M., & Szeto, C. C. (2023). SGLT2 inhibitors reduce adverse kidney and cardiovascular events in patients with advanced diabetic kidney disease: A population-based propensity score-matched cohort study. *Diabetes research and clinical practice*, 195, 110200. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110200>
- Chen, S., Coronel, R., Hollmann, M. W., Weber, N. C., & Zurbier, C. J. (2022). Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovascular diabetology*, 21(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01480-1>
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., & ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*, 41(2), 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G., Rossing, P., Tsapas, A., Wexler, D. J., & Buse, J. B. (2018). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 41(12), 2669–2701. <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
- Elrakaybi, A., Laubner, K., Zhou, Q., Hug, M. J., & Seufert, J. (2022). Cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors - Do anti-inflammatory mechanisms play a role?. *Molecular metabolism*, 64, 101549. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101549>
- From, A. M., Scott, C. G., & Chen, H. H. (2010). The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(4), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.003>
- Gach, O., El, H. Z., & Lancellotti, P. (2018). Syndrome coronarien aigu [Acute coronary syndrome]. *Revue medicale de Liege*, 73(5-6), 243–250.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., & American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2013). Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127(1), e6–e245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
- Gupta, A., Wang, Y., Spertus, J. A., Geda, M., Lorenze, N., Nkonde-Price, C., D'Onofrio, G., Lichtman, J. H., & Krumholz, H. M. (2014). Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(4), 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.054>
- Jhund P. S. (2022). SGLT2 Inhibitors and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart failure clinics*, 18(4), 579–586. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.03.010>

- Karangelis, D., Mazer, C. D., Stakos, D., Tzifa, A., Loggos, S., Verma, S., & Mitropoulos, F. (2021). Cardio-Protective Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: Focus on Heart Failure. *Current pharmaceutical design*, 27(8), 1051–1060. <https://doi.org/10.2174/138161282666201103122813>
- Kaze, A. D., Zhuo, M., Kim, S. C., Patomo, E., & Paik, J. M. (2022). Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovascular diabetology*, 21(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01476-x>
- Koufakis, T., Vas, P., Maltese, G., & Kotsa, K. (2022). Antiatherosclerotic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: An Underrecognized Piece of the Big Puzzle?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(10), e4244–e4245. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac116>
- Koufakis, T., Karangelis, D., Androutsopoulou, V., Mikroulis, D., & Kotsa, K. (2023). Management of Type 2 Diabetes in Acute Coronary Syndromes: Current State and Future Perspectives. *Current pharmaceutical design*, 10.2174/1381612829666230210161306. Advance online publication. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230210161306>
- Lan, N. S. R., Fegan, P. G., Rankin, J. M., Bell, D. A., Watts, G. F., & Yeap, B. B. (2019). Implementing simple algorithms to improve glucose and lipid management in people with diabetes and acute coronary syndrome. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 36(12), 1643–1651. <https://doi.org/10.1111/dme.14095>
- Lan, N. S. R., Fegan, P. G., Yeap, B. B., & Dwivedi, G. (2020). The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC heart failure*, 6(5), 927–935. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12505>
- Lan, N. S. R., Yeap, B. B., Fegan, P. G., Green, G., Rankin, J. M., & Dwivedi, G. (2021). Empagliflozin and left ventricular diastolic function following an acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The international journal of cardiovascular imaging*, 37(2), 517–527. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02034-w>
- Lanzoni, G.M.M. & Meirelles, B.H.S. (2011). Leadership of the nurse: an integrative literature review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 19(3) <<https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000300026>>. Epub 07 Mar 2012. ISSN 1518-8345. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692011000300026>.
- Liu, Z., Ma, X., Ilyas, I., Zheng, X., Luo, S., Little, P. J., Kamato, D., Sahebkar, A., Wu, W., Weng, J., & Xu, S. (2021). Impact of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on atherosclerosis: from pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics*, 11(9), 4502–4515. <https://doi.org/10.7150/thno.54498>
- Lu, H., Tang, B., Zhou, Y., Xu, C., Bundhun, P. K., Tang, Z., & Bao, H. (2019). Short-Term Versus Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes Post Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus: A Simple Meta-Analysis. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 10(4), 1487–1497. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0656-9>
- Matsutani, D., Sakamoto, M., Kayama, Y., Takeda, N., Horiuchi, R., & Utsunomiya, K. (2018). Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0717-9>
- McMurray, J. J., Gerstein, H. C., Holman, R. R., & Pfeffer, M. A. (2014). Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(10), 843–851. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70031-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70031-2)
- Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators, Møller, J. E., Whalley, G. A., Dini, F. L., Doughty, R. N., Gamble, G. D., Klein, A. L., Quintana, M., & Yu, C. M. (2008). Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*, 117(20), 2591–2598. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738625>
- Mozawa, K., Kubota, Y., Hoshika, Y., Tara, S., Tokita, Y., Yodogawa, K., Iwasaki, Y. K., Yamamoto, T., Takano, H., Tsukada, Y., Asai, K., Miyamoto, M., Miyauchi, Y., Kodani, E., Maruyama, M., Tanabe, J., & Shimizu, W. (2021). Empagliflozin confers reno-protection in acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. *ESC heart failure*, 8(5), 4161–4173. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13509>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Nassif, M. E., & Kosiborod, M. (2018). Are We Ready to Bell The Cat? A Call for Cardiologists to Embrace Glucose-Lowering Therapies Proven to Improve Cardiovascular Outcomes. *Circulation*, 138(1), 4–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.022680>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erondu, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Nelson, A. J., Peterson, E. D., & Pagidipati, N. J. (2019). Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: Determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progress in cardiovascular diseases*, 62(4), 306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
- Nunes, F. M. P., & Silva, A. B. da. (2020). Assistência ao paciente com síndrome coronariana aguda: revisão integrativa. *Revista De Ciências Da Saúde Nova Esperança*, 18(2), 98–106. Recuperado de <http://revistanovaesperanca.com.br/index.php/revistane/article/view/527>
- Soga, F., Tanaka, H., Tatsumi, K., Mochizuki, Y., Sano, H., Toki, H., Matsumoto, K., Shite, J., Takaoka, H., Doi, T., & Hirata, K. I. (2018). Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 132. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z>
- Tanaka, H., Soga, F., Tatsumi, K., Mochizuki, Y., Sano, H., Toki, H., Matsumoto, K., Shite, J., Takaoka, H., Doi, T., & Hirata, K. I. (2020). Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0985-z>

Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction, Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., Biomarker Subcommittee, Jaffe, A. S., Katus, H. A., Apple, F. S., Lindahl, B., Morrow, D. A., ECG Subcommittee, Chaitman, B. R., Clemmensen, P. M., & Wagner, D. R. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1581–1598. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001>

Tochiya, M., Makino, H., Tamanaha, T., Matsuo, M., Hishida, A., Kozuka, R., Ohata, Y., Tomita T., Son, C., Miyamoto, Y., Yasuda, S. & Hosoda, K. (2020) Effect of tofogliflozin on cardiac and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes and heart diseases: a pilot study. *J Diabetes Invest*. 11:400–404. <https://doi.org/10.1111/jdi.13122>

Tsai, P. C., Chuang, W. J., Ko, A. M., Chen, J. S., Chiu, C. H., Chen, C. H., & Yeh, Y. H. (2023). Neutral effects of SGLT2 inhibitors in acute coronary syndromes, peripheral arterial occlusive disease, or ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular diabetology*, 22(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01789-5>

Wang, Y., Yu, Q., Fan, D., & Cao, F. (2012). Coronary heart disease in type 2 diabetes: mechanisms and comprehensive prevention strategies. *Expert review of cardiovascular therapy*, 10(8), 1051–1060. <https://doi.org/10.1586/erc.12.52>

Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... DECLARE-TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

Verma, S., Garg, A., Yan, A. T., Gupta, A. K., Al-Omran, M., Sabongui, A., Teoh, H., Mazer, C. D., & Connelly, K. A. (2016). Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass and Diastolic Function in Individuals With Diabetes: An Important Clue to the EMPA-REG OUTCOME Trial? *Diabetes care*, 39(12), e212–e213. <https://doi.org/10.2337/dc16-1312>

Verma, S., Mazer, C. D., Yan, A. T., Mason, T., Garg, V., Teoh, H., Zuo, F., Quan, A., Farkouh, M. E., Fitchett, D. H., Goodman, S. G., Goldenberg, R. M., Al-Omran, M., Gilbert, R. E., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., Jüni, P., Zinman, B., & Connelly, K. A. (2019). Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*, 140(21), 1693–1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>

von Lewinski, D., Kolesnik, E., Tripolt, N. J., Pferschy, P. N., Benedikt, M., Wallner, M., Alber, H., Berger, R., Lichtenauer, M., Saely, C. H., Moertl, D., Auersperg, P., Reiter, C., Rieder, T., Siller-Matula, J. M., Gager, G. M., Hasun, M., Weidinger, F., Pieber, T. R., Zechner, P. M., & Sourij, H. (2022). Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *European heart journal*, 43(41), 4421–4432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>

Voors, A. A., Angermann, C. E., Teerlink, J. R., Collins, S. P., Kosiborod, M., Biegus, J., Ferreira, J. P., Nassif, M. E., Psocka, M. A., Tromp, J., Borleffs, C. J. W., Ma, C., Comin-Colet, J., Fu, M., Janssens, S. P., Kiss, R. G., Mentz, R. J., Sakata, Y., Schirmer, H., Schou, M., & Ponikowski, P. (2022). The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature medicine*, 28(3), 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>

Zinman, B., Lachin, J. M., & Inzucchi, S. E. (2016). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 374(11), 1094. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1600827>