

Benefícios cardiovasculares relacionados ao uso de fármacos inibidores da proteína SGLT-2

Cardiovascular benefits related to the use of SGLT-2 protein inhibitor drugs

Beneficios cardiovasculares relacionados con el uso de fármacos inibidores de la proteína SGLT-2

Recebido: 11/03/2024 | Revisado: 21/03/2024 | Aceitado: 22/03/2024 | Publicado: 25/03/2024

Matheus Leite Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8303-1851>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: 20182056034@fsmead.com.br

Vanessa Erika Abrantes Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-972X>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: vanessaerika.bio@gmail.com

Mayara Furtado Araújo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1134-0038>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: mayara_furtado@outlook.com

Rodolfo de Abreu Carolino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7962-024X>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: rodolfoorg@yahoo.com.br

Francisco Samuel Estrela Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3037-2588>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: samuel.estrela.borges@gmail.com

Resumo

Co-transportadores de sódio e glicose (SGLT) são proteínas que atuam transferindo sódio para o interior das células juntamente com glicose, de modo que o sub-tipo 2 (SGLT-2) consegue reabsorver a glicose filtrada. Em 2019, a American Diabetes Association, passou a recomendar o uso das drogas inibidoras do SGLT-2 em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica com risco para insuficiência cardíaca. Esses fármacos conseguem diminuir lesões cardíacas, reduzindo, assim, mortes, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Esse estudo buscará discutir os benefícios cardiovasculares obtidos ao uso dessas medicações. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura pautada na pergunta norteadora: “Quais os benefícios cardiovasculares que podem ser obtidos com o uso de medicações inibidoras da proteína SGLT-2?” com levantamento bibliográfico realizado na base de dados do PUBMED. Os Descritores Controlados de Ciências da Saúde (DeCS) utilizados foram: SglT2; Insuficiência cardíaca. Assim, foram selecionados 40 ensaios clínicos randomizados publicados entre 2017 e 2023 de acordo com o objetivo da pesquisa e que se enquadravam nos critérios de inclusão: artigos publicados em inglês, português ou espanhol, cujos títulos e resumos mostraram-se estar de acordo com o propósito da revisão de literatura, indexados no banco de dados supracitado. Artigos repetidos, teses, dissertações e resumos de anais foram excluídos. A análise evidenciou os benefícios dos fármacos inibidores de SGLT-2: melhorias de via energética, efeitos antifibróticos e melhoria da qualidade de vida. Nos desfechos, observaram-se diminuição de hospitalizações, mortalidade e aumento da expectativa de vida.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Insuficiência cardíaca; SGLT-2.

Abstract

Sodium and glucose co-transporters (SGLT) are proteins that act by transferring sodium into cells, particularly with glucose, so that subtype 2 (SGLT-2) can reabsorb filtered glucose. In 2019, the American Diabetes Association recommended the use of SGLT-2 inhibitor drugs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease at risk of heart failure. These medications alleviate heart injuries, thereby reducing deaths, nonfatal myocardial infarction, stroke, and hospitalizations for heart failure. This study will seek to discuss the cardiovascular benefits obtained from the use of these medications. This is a systematic review of the literature based on the guiding question: “What cardiovascular benefits can be obtained with the use of drugs that inhibit the SGLT-2 protein?” with a bibliographic survey carried out in the PUBMED database. The Controlled Health Sciences Descriptors (DeCS) used were: SglT2; Cardiac insufficiency. Thus, 40 clinical trials published between 2017 and 2023 were selected according to the objective of the research and which met the inclusion criteria: articles published in English, Portuguese or Spanish, whose titles and

abstracts were shown to be in accordance with the purpose. of the literature review, indexed in the aforementioned database. Repeated articles, theses, dissertations and analysis summaries were excluded. An analysis highlighted the benefits of SGLT-2 inhibitor drugs: improvements in energy pathways, antifibrotic effects and improved quality of life. In the stages, a reduction in hospitalizations, mortality and an increase in life expectancy were observed.

Keywords: Diabetes Mellitus; Heart failure; SGLT-2.

Resumen

Los cotransportadores de sodio y glucosa (SGLT) son proteínas que actúan transfiriendo sodio a las células, particularmente con glucosa, de modo que el subtipo 2 (SGLT-2) pueda reabsorber la glucosa filtrada. En 2019, la Asociación Estadounidense de Diabetes recomendó el uso de fármacos inhibidores de SGLT-2 en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica con riesgo de insuficiencia cardíaca. Estos medicamentos alivian las lesiones cardíacas, reduciendo así las muertes, los infartos de miocardio no mortales, los accidentes cerebrovasculares y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Este estudio buscará discutir los beneficios cardiovasculares obtenidos del uso de estos medicamentos. Se trata de una revisión sistemática de la literatura basada en la pregunta orientadora: "¿Qué beneficios cardiovasculares se pueden obtener con el uso de fármacos que inhiben la proteína SGLT-2?" con un levantamiento bibliográfico realizado en la base de datos PUBMED. Los Descriptores Controlados en Ciencias de la Salud (DeCS) utilizados fueron: SglT2; Insuficiencia cardíaca. Así, se seleccionaron 40 ensayos clínicos publicados entre 2017 y 2023 según el objetivo de la investigación y que cumplieron con los criterios de inclusión: artículos publicados en inglés, portugués o español, cuyos títulos y resúmenes demostraron ser acordes con el propósito de la revisión de la literatura, indexada en la base de datos antes mencionada. Se excluyeron artículos repetidos, tesis, disertaciones y resúmenes de análisis. Un análisis destacó los beneficios de los fármacos inhibidores de SGLT-2: mejoras en las vías energéticas, efectos antifibróticos y mejora de la calidad de vida. En las etapas se observó una reducción de las hospitalizaciones, la mortalidad y un aumento de la esperanza de vida.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Insuficiencia cardíaca; SGLT-2.

1. Introdução

Co-transportadores de sódio e glicose (SGLT) são uma família de proteínas transmembrana que atuam transferindo sódio para o interior das células juntamente com glicose (Garcia-arias *et al.* 2019). Dessa maneira, o subtipo-2 da proteína co-transportadora de sódio e glicose (SGLT-2) está presente no rim ao nível dos segmentos S1 e S2 do túbulo contorcido proximal, reabsorvendo 90% da glicose filtrada, com alta capacidade de transporte ("Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura", 2021).

Outrossim, o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um estado de hiperglicemia, mediante resistente diminuição da secreção de insulina, com prevalência mundial de 400 milhões de pacientes (Inoue *et al.* 2018). Nesse contexto, a redução da glicemia é a meta do tratamento e, para esse objetivo, inibidores de SGLT-2 mostram-se eficazes ao inibir a reabsorção de glicose renal, bem como ao reduzir a mortalidade cardiovascular, doenças renais e cardíacas (Palmer *et al.* 2021).

Inicialmente, é necessário entender o que leva à redução da contratilidade cardíaca em pacientes com DM2. Os diabéticos possuem maior consumo de O₂ pelo miocárdio e uma maior concentração de ácidos graxos séricos, o que pode promover disfunção mitocondrial, de maneira que alterações na sensibilidade ao cálcio também podem ser encontradas. Apesar disso, o principal mecanismo de patogenicidade da insuficiência cardíaca (IC) e DM2 é a hiperglicemia, que promove glicação de numerosas macromoléculas, diminuindo a elasticidade das paredes dos vasos, acarretando disfunção do músculo cardíaco (Pradhan *et al.* 2019).

Assim, em 2019, a American Diabetes Association, passou a recomendar o uso das drogas inibidoras do SGLT-2 em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, seja ela de alto risco para insuficiência cardíaca ou, até mesmo, em casos que a IC está associada ao quadro (Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019", 2018). Tais observações foram possíveis a partir de efeitos dos inibidores de SGLT-2, como natriurese, redução da pressão arterial, feedback glomerular tubular melhorado, complacência vascular e função endotelial, amenizando os fatores fisiopatológicos da IC (Wiviott, 2019).

Dessa forma, entende-se que os inibidores da proteína SGLT-2 interagem funcionalmente com o trocador sódio-hidrogênio, que está aumentado na insuficiência cardíaca, mas também inibem a troca sódio-hidrogênio no coração,

diminuindo lesões cardíacas, hipertrofia, fibrose, remodelação e disfunção sistólica (Packer *et al.* 2017). Desse modo, os estudos recentes provaram que, a nível cardiovascular, tais fármacos, representados por Empagliflozina, Canagliflozina e Dapagliflozina, mostraram redução dos principais efeitos cardiovasculares adversos, como mortes, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e hospitalizações por IC (Pradhan *et al.* 2019).

Posto isso, é possível inferir a relevância do presente estudo, visto a atualidade e a pertinência do tema abordado. Nessa conjuntura, sabe-se que as doenças crônicas, principalmente o diabetes, apresentam alta prevalência, ressaltando a necessidade de tratamento a fim de evitar complicações (Rodriguez *et al.*, 2020), entre as quais destacam-se os eventos cardiovasculares, de forma que o objeto central dessa produção se propõe a discutir os benefícios cardiovasculares de fármacos, primordialmente, adjuvantes ao tratamento de DM2 (inibidores da proteína SGLT-2).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. As etapas para a produção do seguinte artigo de revisão procederam-se de forma linear e coerente e estão esquematizadas na imagem ao final desta seção. Iniciou-se com uma questão norteadora: “Quais os benefícios cardiovasculares que podem ser obtidos com o uso de medicações inibidoras da proteína SGLT-2?”. Posteriormente, foram identificadas as palavras-chaves na plataforma de Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), a saber: Diabetes Mellitus; Insuficiência cardíaca; Sgl2. Em sequência, realizou-se a busca de artigos científicos publicados em periódicos indexados na base de dados do PUBMED.

As próximas etapas realizadas para a produção do trabalho foram baseadas nas buscas e coletas de dados, com publicações elegidas segundo critérios específicos: ensaios clínicos randomizados, completos, disponíveis eletronicamente, escritos em inglês, português ou espanhol, que apresentassem a temática proposta no título, no resumo ou no descritor. O recorte temporal foi especificado, referenciando artigos de 2017 a 2023.

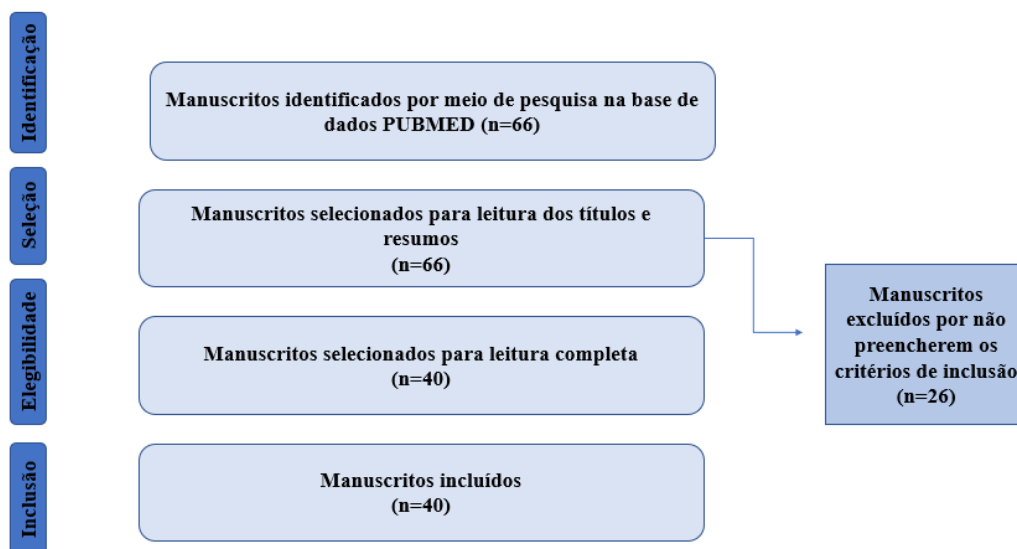
Foram identificadas 66 publicações elegíveis para a inclusão na revisão e após leitura de título e resumos selecionaram-se estrategicamente 40 artigos, que, a partir desses, atendiam aos interesses da pesquisa, de maneira a excluir 26 artigos enquadrados como teses, resumos, dissertações, revisões sistemáticas e/ou aqueles que não atendiam ao objetivo do estudo. Por fim, as publicações restantes foram analisadas, interpretadas e sintetizadas. A sua sistematização transcorreu coesa e foi apresentada de forma tangível e completa, atingindo o objetivo deste trabalho.

A busca e a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão foram pertinentes para filtrar e para identificar 40 artigos (n=40) individuais dentro das datas especificadas. Tais estudos foram financiados por instituições acadêmicas, órgãos públicos ou organizações de caridade/sem fins lucrativos e/ou empresas farmacêuticas.

Dessa maneira, dar-se-á, a partir de agora, a comparação e tabulação dos compostos/resultados juntos, agrupados por exposição e desfechos para permitir que contrastes frente a frente sejam desenhados.

O processo de pesquisa com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, gerando a seleção dos estudos para análise está esquematizado na figura abaixo.

Figura 1 – Etapas para produção do artigo.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Fármacos inibidores da proteína SGLT-2

Nessa seção do presente estudo, buscou-se analisar, de maneira ampla, a classe de fármacos capazes de inibir a ação do co-transportador renal de sódio e glicose, bem como suas implicações metabólicas e mecanismo de ação no diabetes mellitus do tipo 2, aspecto comum a todos os artigos abaixo referidos (n=9), que se diferenciaram de acordo com subtemas, eixos e espaços amostrais que se propuseram a estudar e analisar. Dessa maneira, o resumo dos estudos de acordo com seu ano de publicação foi organizado no quadro abaixo.

Quadro 1 - Artigos selecionados acerca da classe medicamentosa iSGLT-2 em ordem crescente de ano de publicação.

Artigo	Tipo de estudo	Autor	Ano
Efficacy and safety of ipragliflozin and metformin for visceral fat reduction in patients with type 2 diabetes receiving treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japan: a study protocol for a prospective, multicentre, blinded-endpoint phase IV randomised controlled trial (PRIME-V study)	Ensaio clínico randomizado (estudo controlado prospectivo, multicêntrico, cego de fase IV randomizado)	Koshizaka M, Ishikawa K, Ishikawa T, et al	2017
Effect of canagliflozin on circulating active GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized trial.	Ensaio clínico randomizado.	Takebayashi K, Hara K, Terasawa T, et al.	2017
Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers.	Ensaio clínico randomizado	Dekkers CCJ, Petrykiv S, Laverman GD, Cherney DZ, Gansevoort RT, Heerspink HJL.	2018
Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on versus sequential add-on to metformin and of triple versus dual therapy with metformin.	Ensaio clínico randomizado.	Del Prato S, Rosenstock J, Garcia-Sanchez R, et al.	2018
Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study.	Ensaio clínico randomizado	Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al.	2018
Sotagliflozin Decreases Postprandial Glucose and Insulin Concentrations by Delaying Intestinal Glucose Absorption.	Ensaio clínico randomizado	Powell DR, Zambrowicz B, Morrow L, et al.	2020.

Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes under Insulin Glargine Combined with Other Oral Hypoglycemic Drugs.	Ensaio clínico randomizado.	Luo M, Kong X, Wang H, et al.	2020
Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients.	Ensaio clínico randomizado	Hussain M, Atif M, Babar M, Akhtar L.	2021
Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial.	Ensaio clínico randomizado.	Zhang J, Xing C, Cheng X, He B.	2022

Fonte: Autoria própria.

Os artigos trouxeram dados referentes às primeiras pesquisas com essa classe farmacológica, de forma a traçar uma linha temporal entre descoberta dos medicamentos e sua viabilidade financeira no tratamento de diabetes mellitus tipo 2.

Três artigos (n=3) se propuseram a analisar os mecanismos de ação farmacológicos dessas medicações. Hussain *et al.* (2021) buscou entender como se dá a absorção de insulina nos usuários da medicação, bem como traçou um efeito comparativo entre a dapagliflozina e a empagliflozina no controle do diabetes. Dessa forma, avaliaram-se os efeitos das drogas em monoterapia ou em uso combinado a outras drogas clássicas antidiabéticas após mudanças de alimentação e estilo de vida não surtirem efeito. Nessa doença, melhoram o controle glicêmico e variabilidade glicêmica, causando glicosúria, natriurese e diurese osmótica com efeito independente da insulina, bem como possuem efeitos na redução do peso, da hemoglobina glicada (HbA1c), da aspartato transaminase (AST) e da gordura hepática, de maneira que os estudos evidenciaram potencial maior de tais benefícios nos grupos que usaram empagliflozina em comparação aos grupos que usaram dapagliflozina. Apesar disso, tanto a empagliflozina quanto a dapagliflozina apresentam excelente perfil de eficácia e segurança, podendo, assim, serem usados como terapia complementar em pacientes diabéticos tipo 2.

Além disso, o estudo de Dekkers *et al.* (2018) mostrou que tais fármacos possuem benefícios além da redução da glicemia. Nesse ínterim, aumentam a disponibilidade de sódio na mácula densa com vasoconstricção arteriolar aferente, o que resulta em redução da hipertensão intraglomerular e da albuminúria, de forma a prevenir doença renal diabética. Assim, além dos benefícios hemodinâmicos, reduzem as necessidades energéticas pelos rins, mas também proporciona efeitos antioxidantes, antifibróticos e anti-inflamatórios renais devido à redução dos produtos da glicosilação e da expressão de moléculas inflamatórias.

Cinco artigos (n=5) estabeleceram uma relação de comparação entre os iSGLT-2 e outros medicamentos com potencial antidiabético, sejam eles agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), biguanidas (metformina), inibidores da dipeptidil-peptidase-4 (iDPP4), mediante a sitagliptina, ou ainda, entre os próprios iSGLT-2. Takebayashi *et al.* (2017) analisou e comparou, assim, o potencial de redução da glicemia e hemoglobina glicada, variação e manutenção da glicemia dos pacientes ao longo do dia, risco de causar eventos hipoglicemiantes, bem como seus benefícios e riscos nos pacientes diabéticos com doença renal e/ou cardiovascular estabelecida, além da capacidade de reduzir o peso corporal, efeito comprovado e aprovado dos GLP-1. Os estudos realizaram rastreios, a partir de associações entre as medicações supracitadas, como também seus efeitos em uso isolado, estudando, ainda, o perfil de segurança e efeitos adversos dessas medicações a partir de parâmetros vitais e antropométricos, evidenciando a capacidade de redução da glicemia pós prandial com uso de sotaglifozina mediante o estudo de Powell *et al.* (2020). Comprovou-se, com isso, de acordo com Kosiborod *et al.* (2018), redução da mortalidade, menor risco de acidente vascular encefálico e eventos cardiovasculares no grupo de pacientes em uso de inibidores de SGLT-2.

Um artigo (n=1) se propôs a analisar os benefícios da associação de iSGLT-2 ao tratamento convencional com metformina isolada para Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em mulheres obesas. Com isso, Zhang *et al.* (2022) mostrou

benefício na redução de testosterona total, curva glicêmica e de insulina, porém com benefícios semelhantes na melhora da frequência menstrual, controle de peso, hiperandrogenemia e alívio da resistência à insulina quando comparado à monoterapia com metformina.

3.2 Mecanismo de ação miocárdico

A partir do que foi analisado, buscou-se evidenciar quais seriam os mecanismos metabólicos e farmacológicos advindos do uso de medicações responsáveis pela inibição do co-transportador de sódio e glicose que proporcionariam resultados positivos no sistema cardiovascular, de maneira que todos os ensaios com elucidações acerca dessa temática foram relacionados no quadro abaixo (n=6).

Quadro 2 - mecanismo de ação dos iSGLT-2 no sistema cardiovascular por ordem crescente de ano de publicação.

Artigo	Tipo de estudo	Autor	Ano
Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects.	Ensaio clínico randomizado.	Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al.	2020
Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, et al.	2020
Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure: Results From the EMBRACE-HF Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, et al.	2021
Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors.	Ensaio clínico randomizado.	Herrington WG, Savarese G, Haynes R, et al.	2021
Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al.	2022
Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin.	Ensaio clínico randomizado.	Vaduganathan M, Sattar N, Xu J, et al.	2022

Fonte: Autoria própria.

Nesse sentido, dois artigos (n=2) analisaram os mecanismos relacionados à proteção cardiovascular, metabólico e renal, a partir da diurese provocada por essas medicações. De fato, os estudos de Griffin *et al.* (2020) e Herrington *et al.* (2021) propuseram que um dos principais mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos dessa medicação é através da redução da pré-carga, que se deve, principalmente, aos efeitos diuréticos e natriuréticos, proporcionando melhora da carga ventricular. Assim, a diurese osmótica resultante desse efeito é favorável, especialmente no coração do paciente diabético, que funciona em curva de Frank-Starling íngreme, de modo que aproximadamente 50% dos efeitos cardiovasculares são atribuídos à hemoconcentração induzida pela empaglifozina e dapaglifozina, de modo que outros diuréticos clássicos, como hidroclorotiazida não alteram prognóstico na insuficiência cardíaca, por exemplo, pois, diferentemente dos inibidores de SGLT-2, não conseguem reduzir volume plasmático e aumentar a massa eritrocitária.

Um estudo (n=1) realizado por Peikert *et al.* (2021) estudou a segurança e os efeitos provocados por esses fármacos de acordo com a idade de maneira independente da classificação da insuficiência cardíaca dos pacientes utilizados no estudo (fração de ejeção preservada ou reduzida), de forma que a dapaglifozina reduziu o risco do resultado composto primário em comparação com o placebo em todas as categorias de idade, bem como os eventos adversos ocorreram com mais frequência com o aumento da idade, mas não houve diferenças significativas nos resultados de segurança predefinidos entre os pacientes randomizados para dapaglifozina e placebo em todas as faixas etárias.

Um artigo (n=1) estudou a eficácia dessas medicações a partir da análise dos marcadores de estresse miocárdico e

renal e como tais respondiam à administração da canagliflozina. Assim, Vaduganathan *et al.* (2022) comprovou que a canagliflozina atrasa o aumento longitudinal de troponina T cardíaca de alta sensibilidade (hs-cTnT) e da supressão solúvel da tumorigênese-2 (sST2) em comparação com placebo em até 6 anos, reduzindo, também, a insuficiência cardíaca e os eventos renais independentemente da concentração basal do biomarcador.

Um trabalho (n=1) realizado por Nassif *et al.* (2021) buscou entender como esses fármacos atuam na pressão da artéria pulmonar e como esse efeito traria benefícios a paciente cardiopatas ou com risco elevado de desenvolvimento de afecções cardíacas. Dessa forma, a empagliflozina produziu reduções rápidas nas pressões PA que foram amplificadas ao longo do tempo e pareceram ser independentes do manejo do diurético de alça.

Por fim, Singh *et al.* (2020) realizou um estudo (n=1) comparativo entre o efeito da dapagliflozina e o placebo na remodelação do ventrículo direito em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca, reduzindo o remodelamento cardíaco na comparação com o placebo, por meio da supressão de marcadores pró-fibróticos, como colágeno tipo I, α -actina do músculo liso, fator de crescimento do tecido conjuntivo e metaloproteinase de matriz 2. Logo, a inibição da proteína, independente da hiperglicemia, gera efeitos favoráveis na função dos fibroblastos cardíacos, fator importante na insuficiência cardíaca.

3.3 Benefício, emprego dos iSGLT-2 na insuficiência cardíaca, desfechos cardiovasculares e impacto na qualidade de vida

De fato, buscou-se entender quais seriam os benefícios do uso dos inibidores do co-transportador de sódio e glicose em pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente de sua classificação, bem como essas medicações impactam na qualidade de vida desses pacientes. Tal questionamento proporcionou um arsenal de 25 ensaios (n=25), que abordam as indagações supracitadas, descritos no quadro abaixo.

Quadro 3 - benefícios dos iSGLT-2 na insuficiência cardíaca por ordem crescente de ano de publicação.

Artigo	Tipo de estudo	Autor	Ano
Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors).	Ensaio clínico randomizado.	Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al.	2017
Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program.	Ensaio clínico randomizado.	Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al.	2018
Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial.	Ensaio clínico randomizado	Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al.	2020
Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al.	2020
Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials.	Ensaio clínico randomizado	Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al.	2020
The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial.	Ensaio clínico randomizado	Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al.	2022
Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial	Ensaio clínico randomizado	Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, et al.	2021
Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart	Ensaio clínico	Packer M, Anker SD, Butler J,	2021

Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial.	randomizado.	et al.	
Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction	Ensaio clínico randomizado.	Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al.	2021
Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Packer M, Anker SD, Butler J, et al.	2021
Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Januzzi JL Jr, Zannad F, Anker SD, et al.	2021
Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.	Ensaio clínico randomizado.	Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JÁ, et al.	2021
Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, et al.	2021
Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Docherty KF, Jhund PS, Claggett B, et al.	2021
Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists: An Analysis of DAPA-HF.	Ensaio clínico randomizado.	Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al.	2021.
The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial.	Ensaio clínico randomizado	Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al.	2022
Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al.	2022
Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, et al.	2022
Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDESCENCE results.	Ensaio clínico randomizado.	Agarwal R, Anker SD, Filippatos G, et al.	2022
Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial.	Ensaio clínico randomizado.	Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al.	2022
Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.	Ensaio clínico randomizado.	Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, et al.	2022
Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial.	Ensaio clínico randomizado.	Voors AA, Damman K, Teerlink JR, et al.	2022
Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction.	Ensaio clínico randomizado.	Butt JH, Kondo T, Jhund PS, et al.	2022
Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.	Ensaio clínico randomizado.	Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al.	2022
Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial.	Ensaio clínico randomizado.	Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al.	2022

Fonte: A autoria própria.

Com isso, nove artigos (n=9) abordaram tais questões a partir da análise dos efeitos obtidos ao uso da empaglifozina. Nesse contexto, os estudos de Packer *et al.* (2021), Butler *et al.* (2022) e Voors *et al.* (2022) trouxeram, por meio de três artigos (n=3) os impactos da medicação em pacientes hospitalizados (homens e mulheres; graves ou não) por insuficiência cardíaca, seja ela de fração reduzida ou preservada, gerando benefícios de menor número de hospitalizações e complicações

sem diferenças significativas de desfechos entre os sexos.

Cinco ensaios clínicos (n=5) se propuseram a estudar o impacto da empagliflozina apenas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, analisando, dessa forma, estabilidade clínica dos pacientes, repercussão quando há sobrecarga de volume associada ao quadro, efeitos renais, limitação física e qualidade de vida em hospitalizados, bem como a implicação quando não há diabetes tipo 2 como comorbidade basal. Nesse âmbito, dois (n=2) estudos de Packer *et al.* (2020; 2021) mostraram redução do risco e do número total de eventos de piora da insuficiência cardíaca em pacientes internados e ambulatoriais, com benefícios observados logo após o início do tratamento e mantidos durante a terapia, bem como o início da empagliflozina em pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda produziu benefício clínico, independentemente do grau de comprometimento sintomático no início do estudo, e melhorou sintomas, limitações físicas e qualidade de vida, com benefícios observados já em 15 dias e mantidos até 90 dias, conforme evidenciado por Kosiborod *et al.* (2022).

Para mais, um artigo (n=1) desenvolvido por Januzzi *et al.* (2021) estudou o impacto da empagliflozina na redução dos níveis do marcador pró- BNP, que tem valor prognóstico e diagnóstico no ambiente da insuficiência cardíaca. Houve redução do marcador associado ao risco da insuficiência cardíaca em todos os cenários analisados em 52 semanas com diferença de redução em 13% comparada ao placebo, gerando melhor prognóstico subsequente, menor risco de hospitalização e redução da mortalidade.

Outrossim, três estudos (n=3) se propuseram a estudar o efeito da canagliflozina em tais pacientes. Dessa maneira, Spertus *et al.* (2022) analisou o benefício da medicação na insuficiência cardíaca, sem distinção de classificação e/ou comorbidades associadas, mostrando redução de sintomas em 12 semanas, através de um estudo centrado no paciente e conduzido de forma remota. O estudo desenvolvido por Rådholm *et al.* (2018) analisou o impacto desse fármaco nos pacientes que possuem diabetes tipo 2 associado ao quadro com redução do risco de morte cardiovascular ou IC hospitalizada em uma ampla gama de diferentes subgrupos de pacientes. Por conseguinte, Agarwal *et al.* (2021) realizou um estudo comparativo da canagliflozina com a finerenona, droga de potencial anti-mineralocorticoide, aprovada para uso na insuficiência cardíaca quando há doença renal crônica e diabetes associados ao quadro, proporcionando 30% de redução de risco ao uso da droga inibidora de SGLT-2, mas com benefícios cardiorrenais semelhantes.

Ademais, 10 estudos (n=10) realizaram pesquisas relacionadas aos benefícios cardiovasculares da dapagliflozina. Dois estudos (n=2) analisaram o tempo para que o benefício da medicação seja atingido com redução dos sintomas relacionados à internação anterior na insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada. Nessa conjuntura, o estudo de Berg *et al.* (2021) comprovou resultados positivos em desfecho primário foram atingidos com 28 dias após o início do estudo, gerando redução de risco de desfecho negativo que variou em 16% a 36%, como também pacientes com internação recente atingiram benefícios em dois anos de uso. Ao estudo de Vaduganathan *et al.* (2022) a dapagliflozina levou a reduções precoces e sustentadas em eventos clínicos em pacientes com IC com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada com reduções estatisticamente significativas observadas dentro de 2 semanas após o início do tratamento.

Shein *et al.* (2021) realizou comparações da dapagliflozina com outras medicações de uso na insuficiência cardíaca, sendo elas, sacubitril em associação com valsartana e drogas de poder anti-mineralocorticoide (AMC), sendo o inibidor de SGLT-2 igualmente seguro no tratamento da doença em uso ou não de AMC. Solomon *et al.* (2020) comprovou que a dapagliflozina foi igualmente eficaz e segura em pacientes que estavam ou não em uso de sacubitril/valsartan no estudo DAPA-HF, o que sugere que o uso de ambos os agentes juntos pode reduzir ainda mais a morbidade e a mortalidade em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.

Além disso, dois estudos (n=2) realizados por Butt *et al.* (2021; 2022) se propuseram a analisar a eficácia e a segurança da medicação, de maneira que um deles analisou esse parâmetro mediante a fragilidade dos pacientes e o outro por meio do sexo dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, de forma a diminuir o risco de

agravamento da IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas. Ademais, melhorou sintomas, função física e qualidade de vida relacionada à saúde de maneira semelhante em homens e mulheres com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida. Além disso, a dapagliflozina foi segura e bem tolerada independentemente do sexo.

Dois estudos (n=2) realizados por Butt *et al.* (2021; 2022), analisaram o uso do fármaco quando há fibrilação atrial associada ao quadro de insuficiência cardíaca. A dapagliflozina, em comparação com o placebo, reduziu o risco de piora dos eventos de IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas, e melhorou os sintomas em pacientes com e sem FA, bem como os benefícios foram consistentes, independentemente do tipo de FA no início do estudo.

Enfim, Vardeny *et al.* (2022) estudou os benefícios da medicação na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e, para mais, um artigo (n=1) traçou dados acerca da sobrevida e ausência de eventos adversos a longo prazo na vigência de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Os pacientes foram randomizados com 10 mg de dapagliflozina e se beneficiaram da adição de um inibidor do cotransportador 2 de sódio/glicose à terapia médica dirigida por diretrizes instituídas anteriormente para reduzir ainda mais a morbidade e a mortalidade. Além disso, Docherty *et al.* (2021) propôs que a média extrapolada de sobrevida livre de eventos para um indivíduo com 65 anos de idade de um evento de desfecho composto primário foi de 6,2 anos para placebo e 8,3 anos para dapagliflozina, representando um ganho de tempo de sobrevida livre de eventos de 2,1 anos, o que indica que a medicação. fornece ganhos clinicamente significativos na sobrevida global e livre de eventos extrapolados.

Nessa perspectiva, Cosentino *et al.* (2020) realizou um estudo (n=1) acerca da ertuglifozina e seus efeitos em eventos relacionados à insuficiência cardíaca em pacientes com diagnóstico prévio de diabetes tipo II e doença aterosclerótica. Tal fármaco reduziu o risco e evento de primeira internação e internações posteriores, como também houve redução de morte total por insuficiência cardíaca.

Em conclusão, dois estudos conduzidos por Kosiborod *et al.* (2017) e Vaduganathan *et al.* (2020) se propuseram a realizar uma análise geral dos benefícios cardiovasculares da classe dos medicamentos inibidoras do co-transportador SGLT-2, sem enfoque em medicações específicas. Estudou-se, com isso, o potencial de diminuição do risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca e morte por eventos adversos da doença, bem como tentou-se estimar os benefícios a longo prazo com o uso dessas medicações com aumento da expectativa de vida proporcional à idade dos pacientes ao início da terapia com dados substanciais em modificação de doença que apoiam, também, a combinação de terapias farmacológicas aprovadas para tratamento de insuficiência cardíaca.

4. Considerações Finais

Tendo em vista as informações obtidas com esta revisão de literatura pode-se inferir que os benefícios cardiovasculares provenientes de fármacos que agem promovendo a inibição do co-transportador de sódio e glicose do tipo 2 são palpáveis.

Com efeito, os principais benefícios advêm da redução da pré-carga ventricular, podendo, também, melhorar o metabolismo energético cardíaco, sendo capazes de otimizar o débito cardíaco e a eficiência energética, bem como agem na remodelação do cardíaca pela supressão de agentes pró-fibróticos e inflamatórios.

Outrossim, de maneira geral, as medicações desta classe ganham notoriedade no tratamento da insuficiência cardíaca, pois comprovou-se a redução do número de hospitalizações e mortalidade nos pacientes tratados com iSGLT-2, além de gerar aumento global de expectativa e qualidade de vida. Os benefícios foram independentes do sexo e idade, bem como foram superiores, em todos os cenários, a medicações previamente recomendadas para o tratamento.

Por fim, aguarda-se que o estudo acerca dessas medicações continue a avançar, de forma a trazer aplicabilidades clínicas ainda maiores para condições, como síndrome metabólica, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e

diabetes. É importante, também, que esse avanço esteja aliado a uma política pública que facilite o acesso a tais fármacos sem restrições por classes sociais e poder aquisitivo.

Referências

- Agarwal, R., Anker, S. D., Filippatos, G., Pitt, B., Rossing, P., Ruilope, L. M., Boletis, J., Toto, R., Umpierrez, G. E., Wanner, C., Wada, T., Scott, C., Joseph, A., Ogbaa, I., Roberts, L., Scheerer, M. F., & Bakris, G. L. (2021). *Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDESCENCE results. Nephrology Dialysis Transplantation.* <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab336>
- Berg, D. D., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Murphy, S. A., Verma, S., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Bengtsson, O., Ponikowski, P., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., & Sabatine, M. S. (2021). *Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiology, 6(5), 499.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7585>
- Butt, J. H., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Boer, R. A., Böhm, M., Desai, A. S., Howlett, J. G., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Nicolau, J. C., Petrie, M. C., Ponikowski, P., Bengtsson, O., Langkilde, A. M., Schou, M., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., Sabatine, M. S., & Køber, L. (2021). *Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. European Journal of Heart Failure, 24(3), 513–525.* <https://doi.org/10.1002/ehfj.2381>
- Butt, J. H., Docherty, K. F., Petrie, M. C., Schou, M., Kosiborod, M. N., O'Meara, E., Katova, T., Ljungman, C. E. A., Diez, M., Ogunniyi, M. O., Langkilde, A. M., Sjöstrand, M., Lindholm, D., Bengtsson, O., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Solomon, S. D., Jhund, P. S., & Køber, L. (2021). *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiology, 6(6), 678.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0379>
- Butt, J. H., Jhund, P. S., Belohlávek, J., de Boer, R. A., Chiang, C.-E., Desai, A. S., Drożdż, J., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Katova, T., Kitakaze, M., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Langkilde, A. M., Lindholm, D., Bachus, E., Martinez, F., Merkely, B., Petersson, M., & McMurray, J. J. V. (2022). *Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients with Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. Circulation.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.061754>
- Butt, J. H., Kondo, T., Jhund, P. S., Comin-Colet, J., de Boer, R. A., Desai, A. S., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Janssens, S. P., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Langkilde, A. M., Lindholm, D., Martinez, F., Petersson, M., Shah, S. J., Thierer, J., Vaduganathan, M., Verma, S., & McMurray, J. J. (2022). *Dapagliflozin, atrial fibrillation, and heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction in DELIVER. Journal of the American College of Cardiology.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.718>
- Butler, J., Filippatos, G., Siddiqi, T. J., Ferreira, J. P., Brueckmann, M., Bocchi, E., Böhm, M., Chopra, V. K., Giannetti, N., Iwata, T., Januzzi, J. L., Kaul, S., Piña, I. L., Ponikowski, P., Rauch-Kröhnert, U., Shah, S. J., Senni, M., Sumin, M., Verma, S., & Anker, S. D. (2022). *Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation, 146(14), 1046–1055.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059755>
- Cosentino, F., Cannon, C. P., Cherney, D. Z. I., Masiukiewicz, U., Pratley, R., Dagogo-Jack, S., Frederich, R., Charbonnel, B., Mancuso, J., Shih, W. J., Terra, S. G., Cater, N. B., Gantz, I., & McGuire, D. K. (2020). *Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure–Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation, 142(23), 2205–2215.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050255>
- Dekkers, C. C. J., Petrykiv, S., Laverman, G. D., Cherney, D. Z., Gansevoort, R. T., & Heerspink, H. J. L. (2018). *Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(8), 1988–1993.* <https://doi.org/10.1111/dom.13301>
- Del Prato, S., Rosenstock, J., Garcia-Sanchez, R., Iqbal, N., Hansen, L., Johnsson, E., Chen, H., & Mathieu, C. (2018). *Safety and tolerability of dapagliflozin, saxagliptin and metformin in combination: Post-hoc analysis of concomitant add-on versus sequential add-on to metformin and of triple versus dual therapy with metformin. Diabetes, Obesity and Metabolism, 20(6), 1542–1546.* <https://doi.org/10.1111/dom.13258>
- Docherty, K. F., Jhund, P. S., Claggett, B., Ferreira, J. P., Bengtsson, O., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., McMurray, J. J. V., DeMets, D. L., Inzucchi, S. E., Køber, L., & Ho, D. (2021). *Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. JAMA Cardiology.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2632>
- García-Arias, M. R., Gonzaga-López, T. I., del Carmen González-Fernández, N., Guzmán-Ramírez, P. M., Ángeles-Acuña, A., Enríquez-Peregrino, K. G., ... & Cedillo-Rivera, E. A. (2019). *Efecto cardiometabólico de los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2). Medicina interna de México, 34(6), 924-932.*
- Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. (2021). *Revista Uruguaya de Cardiología, 36(1).* <https://doi.org/10.29277/cardio.36.2.8>
- Griffin, M., Rao, V. S., Ivey-Miranda, J., Fleming, J., Mahoney, D., Maulion, C., Suda, N., Siwakoti, K., Ahmad, T., Jacoby, D., Riello, R., Bellumkonda, L., Cox, Z., Collins, S., Jeon, S., Turner, J. M., Wilson, F. P., Butler, J., Inzucchi, S. E., & Testani, J. M. (2020). *Empagliflozin in Heart Failure. Circulation, 142(11), 1028–1039.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.045691>
- Herrington, W. G., Savarese, G., Haynes, R., Marx, N., Mellbin, L., Lund, L. H., Dendale, P., Seferovic, P., Rosano, G., Staplin, N., Baigent, C., & Cosentino, F. (2021). *Cardiac, renal, and metabolic effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a position paper from the European Society of Cardiology ad-hoc task force on sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors. European Journal of Heart Failure, 23(8), 1260–1275.* <https://doi.org/10.1002/ehfj.2286>
- Hussain, M., Elahi, A., Iqbal, J., Ghaffoor, M., Rehman, H., & Akhtar, S. (2021). *Comparison of Efficacy and Safety Profile of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors as Add-On Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. Cureus.* <https://doi.org/10.7759/cureus.14268>

- Inoue, H., Tamaki, Y., Kashihara, Y., Muraki, S., Kakara, M., Hirota, T., & Ieiri, I. (2018). *Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. British Journal of Clinical Pharmacology, 85(2), 393–402.* <https://doi.org/10.1111/bcp.13807>
- Januzzi, J. L., Zannad, F., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Ferreira, J. P., Sattar, N., Verma, S., Vedin, O., Schnee, J., Iwata, T., Cotton, D., & Packer, M. (2021). *Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. Journal of the American College of Cardiology, 78(13), 1321–1332.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.046>
- Koshizaka, M., Ishikawa, K., Ishikawa, T., Kobayashi, K., Takemoto, M., Horikoshi, T., Shimofusa, R., Takahashi, S., Nagashima, K., Sato, Y., Tatsuno, I., Terano, T., Hashimoto, N., Kuribayashi, N., Uchida, D., & Yokote, K. (2017). *Efficacy and safety of ipragliflozin and metformin for visceral fat reduction in patients with type 2 diabetes receiving treatment with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Japan: a study protocol for a prospective, multicentre, blinded-endpoint phase IV randomised controlled trial (PRIME-V study). BMJ Open, 7(5), Article e015766.* <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015766>
- Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Holl, R. W., Norhammar, A., Birkeland, K. I., Jørgensen, M. E., Thuresson, M., Arya, N., Bodegård, J., Hammar, N., & Fenici, P. (2017). *Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. Circulation, 136(3), 249–259.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.029190>
- Kosiborod, M., Lam, C. S. P., Kohsaka, S., Kim, D. J., Karasik, A., Shaw, J., Tangri, N., Goh, S.-Y., Thuresson, M., Chen, H., Surmont, F., Hammar, N., Fenici, P., Kosiborod, M., Cavender, M. A., Fu, A. Z., Wilding, J. P., Khunti, K., Norhammar, A., & Magliano, D. (2018). *Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. Journal of the American College of Cardiology, 71(23), 2628–2639.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.009>
- Kosiborod, M. N., Angermann, C. E., Collins, S. P., Teerlink, J. R., Ponikowski, P., Biegus, J., Comin-Colet, J., Ferreira, J. P., Mentz, R. J., Nassif, M. E., Psocka, M. A., Tromp, J., Brueckmann, M., Blatchford, J. P., Salsali, A., & Voors, A. A. (2022). *Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure - Results From the EMPULSE Trial. Circulation.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059725>
- Luo, M., Kong, X., Wang, H., Zhai, X., Cai, T., Ding, B., Hu, Y., Jing, T., Su, X., Li, H., & Ma, J. (2020). *Effect of Dapagliflozin on Glycemic Variability in Patients with Type 2 Diabetes under Insulin Glargine Combined with Other Oral Hypoglycemic Drugs. Journal of Diabetes Research, 2020, 1–7.* <https://doi.org/10.1155/2020/6666403>
- Nassif, M. E., Qintar, M., Windsor, S. L., Jermyn, R., Shavelle, D. M., Tang, F., Lamba, S., Bhatt, K., Brush, J., Civitello, A., Gordon, R., Jonsson, O., Lampert, B., Pelzel, J., & Kosiborod, M. N. (2021). *Empagliflozin Effects on Pulmonary Artery Pressure in Patients With Heart Failure. Circulation, 143(17), 1673–1686.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052503>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., & Zannad, F. (2017). *Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure. JAMA Cardiology, 2(9), 1025.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Sattar, N., Brueckmann, M., Jamal, W., Cotton, D., Iwata, T., & Zannad, F. (2021). *Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload. Journal of the American College of Cardiology, 77(11), 1381–1392.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>
- Packer, M., Butler, J., Zannad, F., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Carson, P., Anand, I., Doehner, W., Haass, M., Komajda, M., Miller, A., Peherson, S., Teerlink, J. R., Schnaidt, S., Zeller, C., Schnee, J. M., & Anker, S. D. (2021). *Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056824>
- Palmer, S. C., Tendal, B., Mustafa, R. A., Vandvik, P. O., Li, S., Hao, Q., Tunnicliffe, D., Ruospo, M., Natale, P., Saglimbene, V., Nicolucci, A., Johnson, D. W., Tonelli, M., Rossi, M. C., Badve, S. V., Cho, Y., Nadeau-Fredette, A.-C., Burke, M., Faruque, L. I., & Strippoli, G. F. M. (2021). *Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, m4573.* <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
- Peikert, A., Martinez, F. A., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Kulac, I. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Shah, S. J., Katova, T., Merkely, B., Vardeny, O., Wilderäng, U., Lindholm, D., & Solomon, S. D. (2022). *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. Circulation: Heart Failure.* <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.122.010080>
- Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. (2018). *Diabetes Care, 42(1), S90–S102.* <https://doi.org/10.2337/dc19-s009>
- Powell, D. R., Zambrowicz, B., Morrow, L., Beysen, C., Hompesch, M., Turner, S., Hellerstein, M., Banks, P., Strumph, P., & Lapuerta, P. (2019). *Sotagliflozin Decreases Postprandial Glucose and Insulin Concentrations by Delaying Intestinal Glucose Absorption. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 105(4), Article e1235-e1249.* <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz258>
- Pradhan, A., Vohra, S., Vishwakarma, P., & Sethi, R. (2019). *Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure. Journal of Family Medicine and Primary Care, 8(6), 1855.* https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_232_19
- Rådholm, K., Figtree, G., Perkovic, V., Solomon, S. D., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Barrett, T. D., Shaw, W., Desai, M., Matthews, D. R., & Neal, B. (2018). *Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation, 138(5), 458–468.* <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034222>
- Rodríguez, J. H., Domínguez, Y. A., & Espinal, O. M. M. (2020). *Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. Revista Cubana de Endocrinología, 31(3), 1-15.*
- Santos-Gallego, C. G., Vargas-Delgado, A. P., Requena, J. A., Garcia-Ropero, A., Mancini, D., Pinney, S., Macaluso, F., Sartori, S., Roque, M., Sabatel-Perez, F., Cordero, A. R., Zafar, M. U., Fergus, I., Atallah-Lajam, F., Contreras, J. P., Varley, C., Moreno, P. R., Abascal, V. M., Lala, A., ... Badimon, J. J. (2020).

Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Journal of the American College of Cardiology. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.008>

Shen, L., Kristensen, S. L., Bengtsson, O., Böhm, M., de Boer, R. A., Docherty, K. F., Inzucchi, S. E., Katova, T., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Lindholm, D., Martinez, M. F. A., O'Meara, E., Nicolau, J. C., Petrie, M. C., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Schou, M., ... McMurray, J. J. V. (2021). *Dapagliflozin in HFrEF Patients Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. JACC: Heart Failure, 9(4), 254–264.* <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>

Singh, J. S. S., Mordi, I. R., Vickneson, K., Fathi, A., Donnan, P. T., Mohan, M., Choy, A. M. J., Gandy, S., George, J., Khan, F., Pearson, E. R., Houston, J. G., Struthers, A. D., & Lang, C. C. (2020). *Dapagliflozin Versus Placebo on Left Ventricular Remodeling in Patients With Diabetes and Heart Failure: The REFORM Trial. Diabetes Care, 43(6), 1356–1359.* <https://doi.org/10.2337/dc19-2187>

Solomon, S. D., Jhund, P. S., Claggett, B. L., Dewan, P., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Inzucchi, S. E., Desai, A. S., Bengtsson, O., Lindholm, D., Sjostrand, M., Langkilde, A. M., & McMurray, J. J. V. (2020). *Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan. JACC: Heart Failure, 8(10), 811–818.* <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.04.008>

Spertus, J. A., Birmingham, M. C., Nassif, M., Damaraju, C. V., Abbate, A., Butler, J., Lanfear, D. E., Lingvay, I., Kosiborod, M. N., & Januzzi, J. L. (2022). *The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. Nature Medicine, 28(4), 809–813.* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01703-8>

Takebayashi, K., Hara, K., Terasawa, T., Naruse, R., Suetsugu, M., Tsuchiya, T., & Inukai, T. (2017). *Effect of canagliflozin on circulating active GLP-1 levels in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. Endocrine Journal, 64(9), 923–931.* <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej17-0065>

Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Jhund, P. S., Cunningham, J. W., Pedro Ferreira, J., Zannad, F., Packer, M., Fonarow, G. C., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. (2020). *Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. The Lancet, 396(10244), 121–128.* [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30748-0)

Vaduganathan, M., Sattar, N., Xu, J., Butler, J., Mahaffey, K. W., Neal, B., Shaw, W., Rosenthal, N., Pfeifer, M., Hansen, M. K., & Januzzi, J. L. (2022). *Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin. Journal of the American College of Cardiology, 79(5), 432–444.* <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.027>

Vardeny, O., Fang, J. C., Desai, A. S., Jhund, P. S., Claggett, B., Vaduganathan, M., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Lam, C. S. P., Inzucchi, S. E., Martinez, F. A., Kosiborod, M. N., DeMets, D., O'Meara, E., Zieroth, S., Comin-Colet, J., Drozd, J., Chiang, C.-E., Kitakaze, M., ... Solomon, S. D. (2022). *Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. Nature Medicine.* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>

Voors, A. A., Angermann, C. E., Teerlink, J. R., Collins, S. P., Kosiborod, M., Biegus, J., Ferreira, J. P., Nassif, M. E., Psotka, 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., ... 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>

Voors, A. A., Damman, K., Teerlink, J. R., Angermann, C. E., Collins, S. P., Kosiborod, M., Biegus, J., Ferreira, J. P., Nassif, M. E., Psotka, M. A., Tromp, J., Brueckmann, M., Blatchford, J. P., Salsali, A., & Ponikowski, P. (2022). *Renal effects of empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: from the EMPULSE trial. European Journal of Heart Failure.* <https://doi.org/10.1002/ejhf.2681>

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. (2019). *Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 380(4), 347–357.* <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812389>

Zhang, J., Xing, C., Cheng, X., & He, B. (2022). *Canagliflozin combined with metformin versus metformin monotherapy for endocrine and metabolic profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A single-center, open-labeled prospective randomized controlled trial. Frontiers in Endocrinology, 13.* <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1003238>