

Impacto dos inibidores de SGLT2 na qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca: revisão sistemática

Impact of SGLT2 inhibitors on quality of life in patients with heart failure: a systematic review

Impacto de los inhibidores de SGLT2 en la calidad de vida de pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática

DOI:10.34119/bjhrv7n3-310

Submitted: May 06th, 2024

Approved: May 27th, 2024

Rafael Aguiar Magalhães

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – câmpus Formosa

Endereço: Formosa, Goiás, Brasil

E-mail: rmagalhaes004@gmail.com

Sophia de Paulo Ferreira Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – câmpus Formosa

Endereço: Formosa, Goiás, Brasil

E-mail: sophiadpaula06@gmail.com

Edson Abadias Macedo Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Atenas – câmpus Paracatu

Endereço: Paracatu, Minas Gerais, Brasil

E-mail: edsonmacedon@gmail.com

Iran Delfino de Sousa Filho

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) – câmpus Formosa

Endereço: Formosa, Goiás, Brasil

E-mail: iranfilho@yahoo.com

RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma das principais causas de morbidade e mortalidade global, afetando cerca de 2 milhões de pessoas no Brasil anualmente. Os inibidores de SGLT2 surgem como uma opção terapêutica promissora para essa condição, devido à sua eficácia e capacidade de reduzir eventos adversos. Esta revisão sistemática com meta-análise investigou a eficácia desses medicamentos na qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2 ou fração de ejeção. O objetivo foi avaliar o impacto dos inibidores de SGLT2, considerando sua relevância emergente no tratamento da condição. Seguindo o protocolo PRISMA 2020, foram incluídos estudos publicados entre 2019 e 2024 no PubMed, com texto completo gratuito, usando os descritores 'SGLT2 inhibitors', 'heart failure' e 'hospitalization' no DeCS, com o operador booleano 'AND'.

Dos 21.677 participantes, 10.840 (\cong 50,01%) receberam inibidores de SGLT2, resultando 1.444 eventos adversos (\cong 13,32%). No grupo placebo, com 10.837 participantes (\cong 49,99%), ocorreram 1.939 casos de desfechos (\cong 17,89%). A análise de risco relativo mostrou uma redução significativa nos eventos adversos no grupo de intervenção (RR: 0,74, IC 95% 0,70-0,79, $p < 0,01$). Conclui-se que os inibidores de SGLT2 podem beneficiar pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes ou fração de ejeção.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca, inibidores de SGLT2, hospitalização.

ABSTRACT

Heart failure is one of the leading causes of morbidity and mortality globally, affecting approximately 2 million people in Brazil annually. SGLT2 inhibitors are emerging as a promising therapeutic option for this condition, due to their efficacy and ability to reduce adverse events. This systematic review with meta-analysis investigated the effectiveness of these medications on the quality of life of heart failure patients, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus or ejection fraction. The aim was to assess the impact of SGLT2 inhibitors, considering their emerging relevance in the treatment of the condition. Following the PRISMA 2020 protocol, studies published between 2019 and 2024 in PubMed, with free full text, using the descriptors 'SGLT2 inhibitors,' 'heart failure,' and 'hospitalization' in DeCS, with the boolean operator 'AND', were included. Of the 21,677 participants, 10,840 (\cong 50.01%) received SGLT2 inhibitors, resulting in 1,444 adverse events (\cong 13.32%). In the placebo group, with 10,837 participants (\cong 49.99%), there were 1,939 outcome cases (\cong 17.89%). The relative risk analysis showed a significant reduction in adverse events in the intervention group (RR: 0.74, 95% CI 0.70-0.79, $p < 0.01$). It is concluded that SGLT2 inhibitors may benefit heart failure patients, regardless of the presence of diabetes or ejection fraction.

Keywords: heart failure, SGLT2 inhibitors, hospitalization.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, afectando aproximadamente a 2 millones de personas en Brasil anualmente. Los inhibidores de SGLT2 surgen como una opción terapéutica prometedora para esta condición, debido a su eficacia y capacidad para reducir eventos adversos. Esta revisión sistemática con metaanálisis investigó la eficacia de estos medicamentos en la calidad de vida de pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2 o fracción de eyección. El objetivo fue evaluar el impacto de los inhibidores de SGLT2, considerando su relevancia emergente en el tratamiento de la condición. Siguiendo el protocolo PRISMA 2020, se incluyeron estudios publicados entre 2019 y 2024 en PubMed, con texto completo gratuito, utilizando los descriptores 'inhibidores de SGLT2', 'insuficiencia cardíaca' y 'hospitalización' en DeCS, con el operador booleano 'Y'. De los 21,677 participantes, 10,840 (\cong 50.01%) recibieron inhibidores de SGLT2, resultando en 1,444 eventos adversos (\cong 13.32%). En el grupo placebo, con 10,837 participantes (\cong 49.99%), hubo 1,939 casos de resultados (\cong 17.89%). El análisis de riesgo relativo mostró una reducción significativa en los eventos adversos en el grupo de intervención (RR: 0.74, IC del 95% 0.70-0.79, $p < 0.01$). Se concluye que los inhibidores de SGLT2 pueden beneficiar a los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia de diabetes o fracción de eyección.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, inhibidores de SGLT2, hospitalización.

1 INTRODUÇÃO

Insuficiência cardíaca pela definição do American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) é uma síndrome em que há comprometimento do enchimento ventricular ou da ejeção (Lopes *et al.*, 2015). Diante disso ela foi classificada de acordo com sua fração de ejeção, um coração saudável tem sua fração de ejeção por volta dos 55% a 60%, assim os diferentes tipos são, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) ou levemente reduzida, o que resulta em uma redução do fluxo sanguíneo e outros sinais clínicos como dispneia e cansaço (Lopes *et al.*, 2015; Barbosa *et al.*, 2024). Essa é uma das principais causas de mortalidade e morbidade no Brasil e no mundo, sendo que, no nosso país há a prevalência de 2 milhões de casos e uma incidência de 240.000 novos casos por ano (Cestari *et al.*, 2002).

Diante disso, ficou evidente a gravidade da insuficiência cardíaca e que essa morbidade é motivo de preocupação dos órgãos competentes, haja visto que esses números exacerbantes podem congestionar ainda mais os sistemas de saúde (Lins *et al.*, 2023). Por isso, nos últimos anos, muito foi estudado sobre medicações para melhorar o desfecho da insuficiência cardíaca, sendo um dos medicamentos estudados os inibidores de SGLT2, que por sua vez vem tendo relevância emergente no tratamento da condição. Essa classe dos inibidores do SGLT2 (um cotransportador de Na⁺-glicose localizado quase exclusivamente na porção proximal do túbulo renal), já revelou seus benefícios para diabéticos, visto que reduzem a taxa de recuperação da glicose no túbulo proximal e desviam o limiar renal para a excreção de glicose. Os colaterais desses fármacos incluem aumento o risco de fraturas (advertência da Food and Drug Administration), e há evidências preliminares de que esses fármacos afetam o equilíbrio mineral e os níveis circulantes de paratormônio e de 1,25-hidroxivitamina D (Laurence *et al.*, 2019).

Dessa maneira, foi visto que há uma necessidade de preencher uma lacuna na atual literatura acerca dos efeitos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, independentemente do tipo da insuficiência do paciente e se a diabetes vai influenciar ou não nesses resultados. Portanto, esse estudo objetivou-se a buscar a real eficácia dos inibidores de SGLT2 na melhora da qualidade de vida em pacientes portadores de IC com fração de ejeção preservada ou reduzida, independente se possuam diabetes mellitus tipo 2.

2 METODOLOGIA

Essa revisão sistemática (Sampaio *et al.*, 2007). com meta análise seguiu o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) 2020 (Page *et al.*, 2021).

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizado busca no PubMed sobre pesquisas de 2019 a 2024, apenas artigos com texto completo gratuito envolvendo teste em pessoas acima de 18 anos. Os descritores utilizados estão cadastrados no DeCS, foram: “SGLT2 inhibitors” “heart failure” e “hospitalization”, usando o operador booleano “AND” até o mês de março de 2024. Os títulos e resumos encontrados foram revisados por dois autores independentes (R. A. M. e S. P. F. S.), após isso, foram eleitos os textos para irem a fase de avaliação acerca dos critérios de inclusão/exclusão previamente decididos.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluímos estudos os quais os participantes (P) são adultos com diagnóstico confirmado de insuficiência cardíaca como principal comorbidade, para que fosse possível estabelecer uma correlação direta do fármaco com sua melhoria de qualidade de vida. Os Ensaios clínicos randomizados(T) que comparem o uso de inibidores de SGLT2 (como dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) (I) com placebo (C), como desfecho (O) de interesse Estudos que avaliem desfechos relacionados à qualidade de vida, como hospitalizações por insuficiência cardíaca, visitas de emergência, mortalidade cardiovascular, sintomas de insuficiência cardíaca, capacidade funcional, entre outros. Não foram estabelecidas restrições quanto ao tempo de duração do estudo, número mínimo de participantes ou grau específico de insuficiência cardíaca (ICFER ou ICFEP)

2.3 OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos que incluam exclusivamente pacientes com insuficiência renal, uma vez que isso pode interferir nos resultados relacionados à eficácia dos inibidores de SGLT2, estudos que tenham como desfecho principal a avaliação de parâmetros intrínsecos do coração, como

biomarcadores cardíacos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, entre outros, que não estejam diretamente relacionados à qualidade de vida, ensaios clínicos que envolvam apenas pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a menos que haja um grupo de controle sem essa condição para comparação, estudos que não forneçam dados suficientes para a avaliação da qualidade metodológica ou que apresentem alto risco de viés.

A extração dos dados foi feita de forma independente pelos autores (E. A. M. N. e I. D. S. F.). Os dados referentes aos resultados da pesquisa, duplicatas e estudos incluídos e excluídos (com explicação) foram registrados. A extração de dados incluiu características do estudo (país, desenho e informações apropriadas para avaliar a qualidade do estudo) e uma descrição detalhada da intervenção

Após isso foi feita a avaliação dos estudos utilizando a escala de Jadad (Silva Filho *et al.*, 2005), desenvolvida por A. H. Jadad e colaboradores, ela é baseada em critérios como randomização, cegamento e descrição de retiradas e abandonos, pontua-se de 0-5, sendo que quanto maior a nota melhor a qualidade do estudo

Foi realizado uma metanálise dos dados utilizando modelo de efeito fixo, apresentados com RR, com intervalo de confiança de 95% e estatisticamente significativo com $p < 0.01$. A análise estatística foi feita pelo software R, versão R-4.3.3 para Windows, pacote meta versão 7.0-0

A heterogeneidade foi avaliada utilizando a estatística I^2 , onde um valor próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, próximo a 25 indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica heterogeneidade moderada e próximo a 75% indica alta heterogeneidade entre os estudos.

Para as análises apresentadas como Risco Relativo, os seguintes métodos foram utilizados Mantel-Haenszel method (common effect model), restricted maximum-likelihood estimator for τ^2 e q-Profile method for confidence interval of τ^2 and tau, continuity correction of 0.5 in studies with zero cell frequencies.

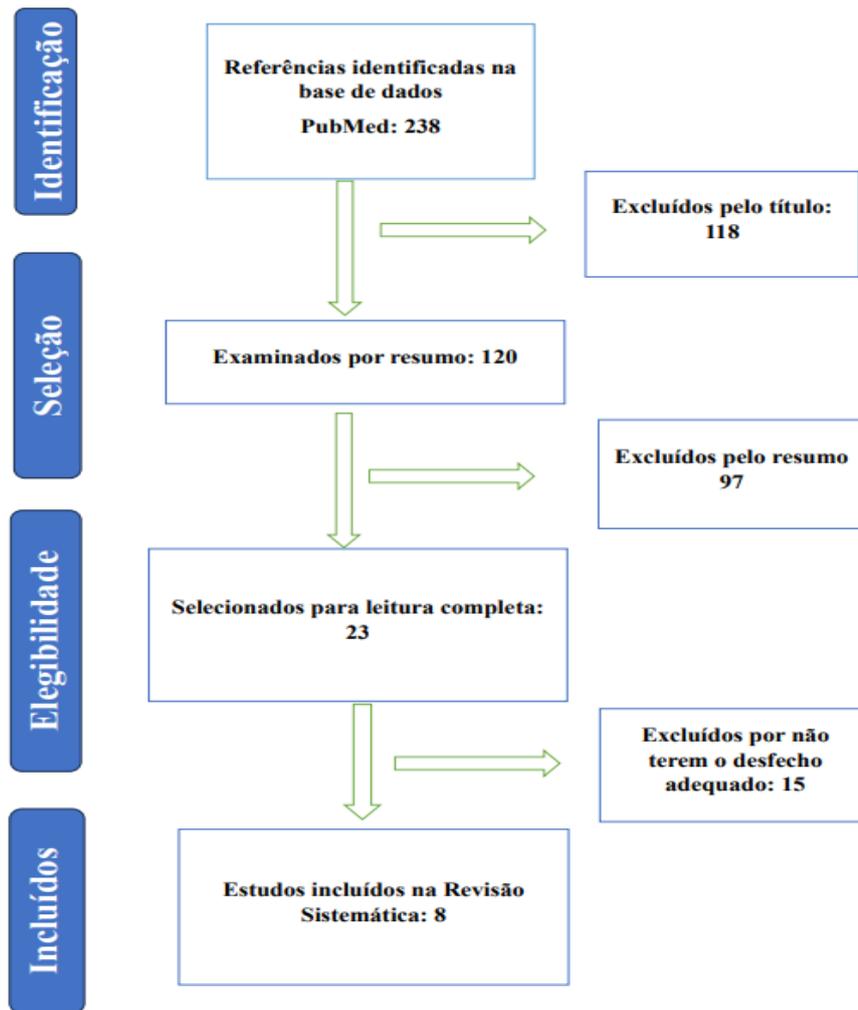
Essa revisão foi atualizada até a última data disponível na literatura, que abrangeu estudos publicados até 18/04/2024

3 RESULTADOS

A busca resultou em 238 publicações na base de dados da PubMed, desses 238, 118 foram excluídos por serem análises secundárias ou revisões, após isso foi feita a leitura do título e resumo, sendo excluídos 97 estudo que tinham desfechos de não interesse, sobrando 23

estudos que foram lidos na íntegra, desses, apenas 8 (Damman *et al.*, 2020; McMurray *et al.*, 2019; Nassif *et al.*, 2019; Packer *et al.*, 2020, 2021; Santos-Gallego *et al.*, 2021; Solomon *et al.*, 2022; Voors *et al.*, 2022) fizeram parte dessa revisão com metanálise. (Figura 1)

Figura 1. Fluxograma seguindo o protocolo PRISMA da seleção de estudos



Fonte: Elaborado pelos autores (2024)

Na Tabela 1 tem as características dos estudos, todos foram ensaios clínicos randomizados e cegos, pontuando 5 na escala de jasad.

Tabela 1. Características de base dos estudos escolhidos

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	IDADE (anos)	INTERVENÇÃO	CONTROLE	LOCAIS	FRAÇÃO DE EJEÇÃO	DM2	QUALIDADE
McMurray <i>et al.</i> , 2019	ECR	≥ 18	Dapagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	América do Norte, América do sul, Ásia e Europa	≤ 40%	Com ou sem DM	BOM
Solomon <i>et al.</i> , 2022	ECR	≥ 40	Dapagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	América do Norte, América Latina, Europa, Arábia Saudita e Ásia	> 40%	Com ou sem DM	BOM
Nassif <i>et al.</i> , 2019	ECR	≥ 19	Dapagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	EUA	≤ 40%	Com ou sem DM	BOM
Voors <i>et al.</i> , 2022	ECR	≥ 18 ≥21(Japão)	Empagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	América do Norte, Ásia e Europa	*	Com ou sem DM	BOM
Anker <i>et al.</i> , 2021	ECR	≥ 20	Empagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania	> 40%	Com ou sem DM	BOM
Packer <i>et al.</i> , 2020	ECR	≥ 18	Empagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	América do Norte, América do Sul, Europa, Ásia e Oceania	≤ 40%	Com ou sem DM	BOM
Damman <i>et al.</i> , 2020	ECR	> 18	Empagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	Holanda	≤ 40%	Com ou sem DM	BOM
Santos-Gallego <i>et al.</i> , 2020	ECR	>18	Empagliflozina 10 mg 1x/dia	PLACEBO	EUA	<50%	Sem DM	BOM

ECR= ensaio clínico randomizado; DM= diabetes mellitus.

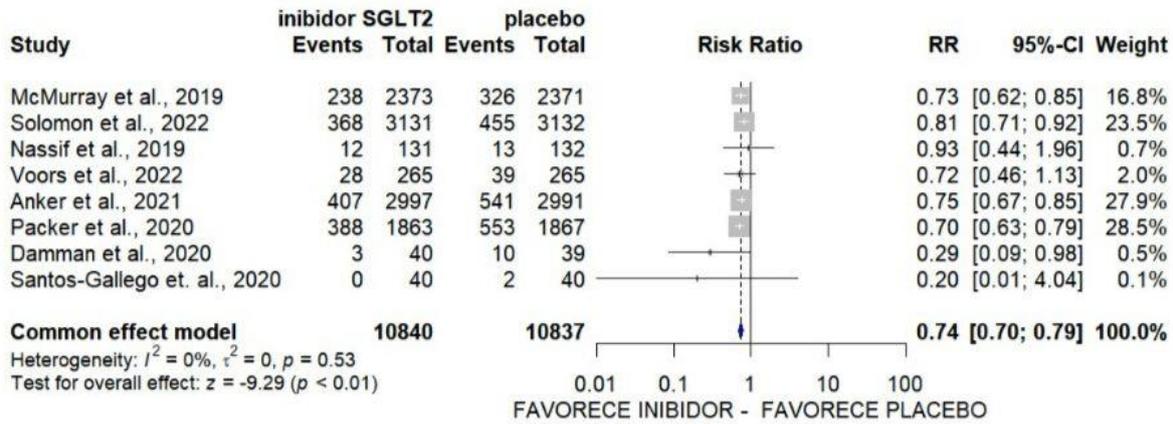
*estudo não especificou a fração de ejeção na escolha dos participantes

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Nessa revisão tivemos 21677 participantes, desses, 10840 (≅ 50,01%) fizeram o uso de algum inibidor de sgl2 e resultou em 1444 (≅ 13,32%) eventos de agrave [RR: 0,74, IC 95% (0,70-0,79), p < 0,01], já no grupo controle que fez o uso de placebo, teve 10837 (≅ 49,99%) participantes e resultou em 1939 (≅ 17,89%) casos de desfecho. Um total de 498 casos a mais de desfechos desfavoráveis no grupo que fez uso de placebo.

A Figura 2 apresenta o resultado da análise estatística dos dados de hospitalização devido a insuficiência cardíaca ou visitas que necessitaram de urgência, unidas no gráfico de floresta.

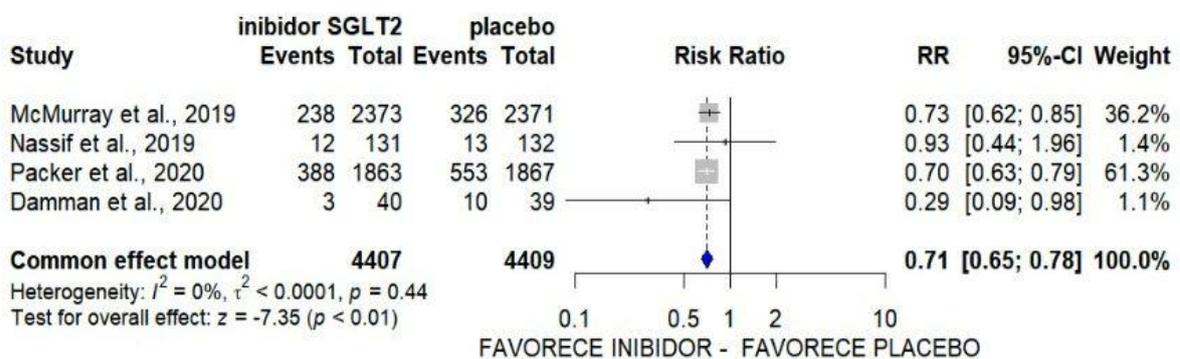
Figura 2. Gráfico de floresta sem realizar a subdivisão dos pacientes



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Ademais, também foi realizado análise de subgrupos de pacientes com fração de ejeção reduzida e preservada, para evidenciar o benefício de inibidores de SGLT2 independente da fração de ejeção do paciente. A análise de pacientes com fração de ejeção reduzida foi realizada em 8816 pessoas, desses, 4407 (49,98%) fizeram o uso de inibidores de SGLT2 e 4409 (50,02%), no grupo tratamento 641 (14,54%) tiveram uma exacerbação do quadro de insuficiência em comparação a 902(20,45%) casos de exacerbação do grupo placebo [RR 0.71, IC 95% (0.65-078), $p < 0.01$]. (Figura 3)

Figura 3. Gráfico de floresta dos pacientes com fração de ejeção reduzida

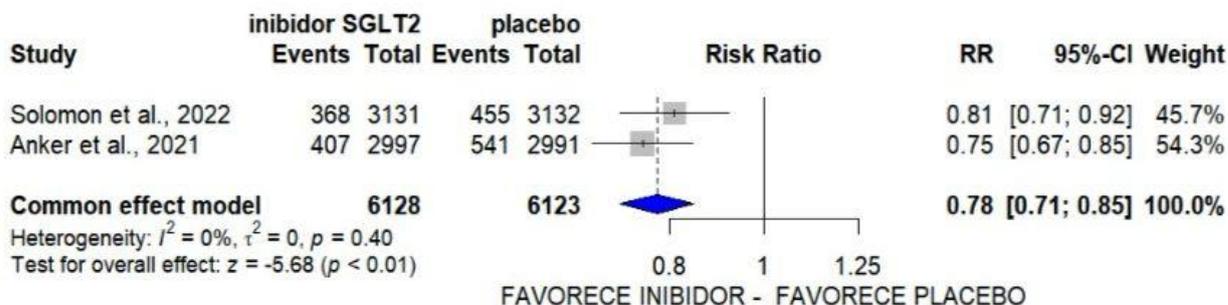


Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Já na análise dos pacientes com fração de ejeção preservada tiveram 12251 pacientes, 6128(50,02) fizeram tratamento com inibidores de SGLT2 e 6123 (49,98%) ficaram no grupo

placebo, o que ocasionou em 775 (12,64) quadros de agravamento da insuficiência cardíaca no grupo tratamento e 996 (16,26) no grupo placebo [RR: 0.78, IC 95% (0.71-0.85) $p < 0.01$]. (Figura 4)

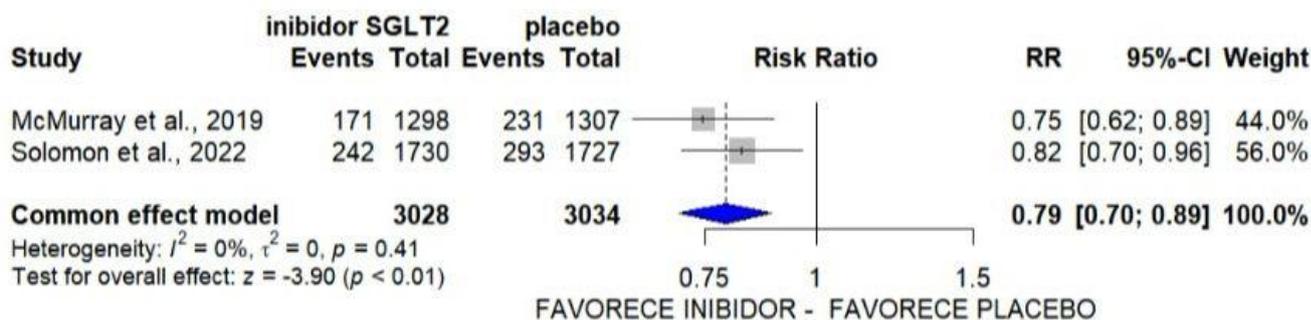
Figura 4. Gráfico de floresta dos pacientes com fração de ejeção preservada



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Fora as análises da fração de ejeção, foi realiza uma análise dos pacientes que não possuíam diabetes no início do estudo para avaliar a eficácia dos inibidores de SGLT2, nos estudos que disponibilizaram os dados dos pacientes não portadores de diabetes, foram 6062 pacientes, desses 3028 fizeram o uso do fármaco e 3034 no grupo placebo, procedeu em 413 (13,63%) agravamentos da insuficiência cardíaca no grupo tratamento e 524 (17,27%) no grupo placebo. (Figura 5)

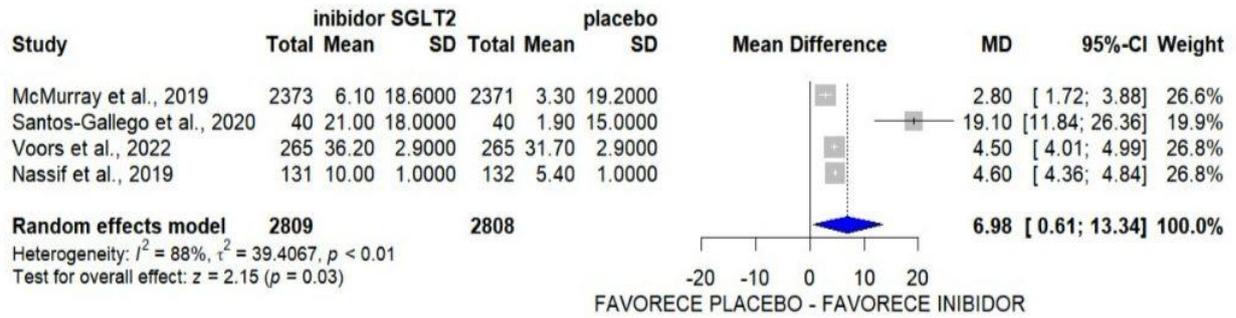
Figura 5. Gráfico de floresta dos pacientes sem diabetes que realizaram o uso de inibidores de SGLT2



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Além da análise das hospitalizações e visitas urgentes relacionadas a insuficiências cardíaca, alguns estudos analisaram o questionário de cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ) o qual irá avaliar o estado de saúde de pacientes com insuficiência cardíaca, além de corroborar com análise de diminuição das internações aqui analisadas (Mishra *et al.*, 2015). (Figura 6)

Figura 6. Gráfico de floresta do aumento da média de variação do questionário KANSAS



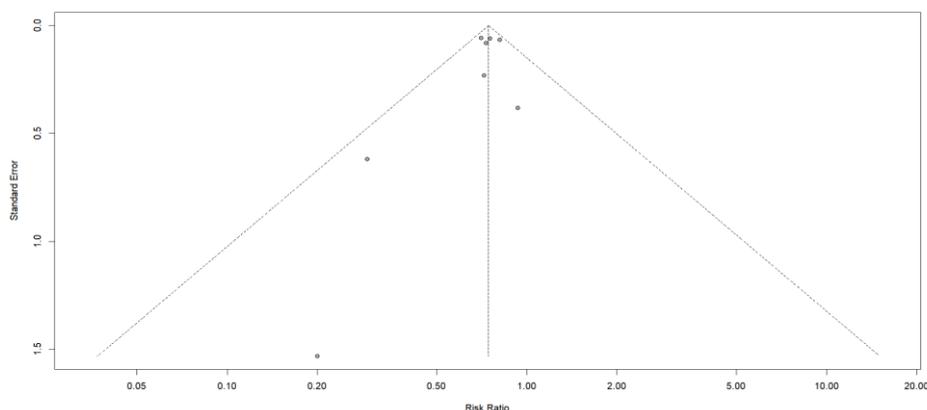
Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Ao conjunto dos estudos que disponibilizaram a média dos questionários dos participantes, tivemos um total de 2809 e participantes do grupo de tratamento, o qual teve uma média de aumento de 6.98 pontos (IC 95% 0.61-13.84, $p = 0,03$) no questionário KANSAS ao final do estudo

Em alguns estudos não foi feito a análise dos ganhos na pontuação do KCCQ, porém foi realizado a média de pacientes em que obtiveram um ganho de pelo menos 5 pontos, como no estudo do Nassif em que em 12 semanas 59 dos pacientes do grupo da dapagliflozina obtiveram esse ganho, em comparação, 40 do grupo placebo teve o mesmo aumento. Já a média do KCCQ-OS foi 3,7 pontos maior ($p = 0,037$) e a média do KCCQ-CS foi 4,6 pontos maior ($p = 0,007$) em 12 semanas em pacientes tratados com dapagliflozina versus placebo

Acerca do viés de seleção, foi aplicado o gráfico de funil, onde pode-se perceber a simetria no topo, porém uma assimetria na base não significativa (Figura 7)

Figura 7. Gráfico de funil para analisar se o estudo houve viés de seleção



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

4 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática com meta análise de 8 estudos experimentais, mostrou que o uso de inibidores de SGLT2 melhoram a qualidade de vida do paciente direta e indiretamente, independente se ele tenha fração de ejeção reduzida ou avançada, como pudemos perceber na análise realizada dos pacientes com fração de ejeção reduzida, onde os inibidores mostraram uma redução de 5,91% quando comparados com o placebo.

O mesmo se repete quando é analisado o grupo dos pacientes com fração de ejeção preservada, onde houve uma redução de 3,62% quando comparados os grupos de tratamento com o grupo placebo.

Já presença de DM2, como pudemos perceber no estudo realizado por McMurray (McMurray *et al.*, 2019), em que apenas 13,17% dos pacientes com diabetes do grupo dapagliflozin tiveram o desfecho primário, enquanto 20% dos portadores do grupo que não possuíam comorbidade obtiveram o desfecho primário

Não foi feita análise de mortalidade de causas gerais, uma vez que não seria possível estabelecer uma correlação direta com insuficiência cardíaca

Em vista da importância da saúde cardiovascular na capacidade produtiva e qualidade de vida dos trabalhadores, os resultados da sua revisão sistemática com meta-análise ressaltam a relevância dos inibidores de SGLT2 na prática clínica. A inclusão gradual dessa classe medicamentosa como terapia padrão para pacientes com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção ou da presença de diabetes tipo 2, pode contribuir significativamente para a prevenção de complicações cardiovasculares e para a promoção da saúde ocupacional.

Os resultados dessa metanálise vão de acordo com a meta análise publicada em 2020 (Butler *et al.*, 2020), onde ele analisou uma redução da quantidade de mortalidade cardiovascular [HR: 0,87 (0,79–0,96); $P = 0,005$; $I^2 = 0\%$], porém nela ainda se restam dúvidas acerca de que funcionaria nos pacientes independentemente de serem portadores de DM2.

Uma vez que, diabetes é fator de mau prognóstico para diversas doenças subjacentes, ao realizarem uma meta análise onde 5 de 7 estudos eram apenas de pacientes diabéticos, não foi possível definir que seus resultados seriam drasticamente afetados ou não, por isso nessa meta análise, foi utilizado fator de exclusão estudo que utilizaram apenas pacientes portadores de DM2 ou que possuíam outras comorbidades principais além da insuficiência cardíaca, para

que, assim fosse possível realizar uma conexão direta entre o uso de inibidores de SGLT2 e a melhora da qualidade de vida

Outra metanálise realizada em 2021 (Cardoso *et al.*, 2021) também não incluiu os estudos realizados no ano os quais tiveram 5998 pacientes e em 2022 com 6793 participantes, dessa maneira podemos considera-las desatualizadas, principalmente por não chegarem a conclusão de que os inibidores SGLT2 surtem efeito independente de sua fração de ejeção e da comorbidade prévia de diabetes, além de incluírem estudos os quais incluíram apenas portadores de DM2, porém ainda vão de acordo com os estudos mais recentes publicados no quesito do benefício dos inibidores (Packer *et al.*, 2020; Solomon *et al.*, 2022; Voors *et al.*, 2022).

5 CONCLUSÃO

A utilização dos inibidores de SGLT2 vem se mostrando uma estratégia terapêutica promissora não apenas para pacientes com diabetes tipo 2, mas também para aqueles com insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção. Portanto, sua adição gradual, como parte da terapia padrão, pode ser considerada benéfica para essa população. Essa abordagem pode contribuir para melhorar a qualidade de vida e reduzir os riscos associados à insuficiência cardíaca.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, C. C.; PERINOTE, L. C. S. da C.; GOMES, R. de C.; OLIVEIRA, F. T.; COSTA, J. S. da. Cuidados de enfermagem no paciente com insuficiência cardíaca congestiva descompensada. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 7, n. 2, p. e69175, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n2-442. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/69175>. Acesso em: 15 may. 2024.

BUTLER, J. *et al.* Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Failure**, v. 7, n. 6, p. 3298–3309, Dez. 2020.

CARDOSO, R. *et al.* SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. **E. Clinical Medicine**, v. 36, p. 100933, Jun. 2021.

CESTARI, V. R. F.; *et al.* Spatial Distribution of Mortality due to Heart Failure in Brazil, 1996-2017. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 118, n. 1, p. 41-51, Jan. 2022.

DAMMAN, K. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). **European Journal of Heart Failure**, v. 22, n. 4, p. 713–722, 7 Jan. 2020.

LAURENCE, L. *et al.* **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.

LINS, MMD; MELLO, VHC; BORGES, VFA Mudanças nos padrões de morbimortalidade por insuficiências cardíacas em pacientes hospitalizados do sistema único de saúde e seus impactos econômicos. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 6, pág. 27114–27130, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-045. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/64570>. Acesso em: 15 maio. 2024.

LOPES, A C *et al.* **Tratado de clínica médica**. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2015.

MCMURRAY, J. J. V. *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, 19 Set. 2019.

MISHRA, R. K. *et al.* Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Score Is Associated With Incident Heart Failure Hospitalization in Patients With Chronic Kidney Disease Without Previously Diagnosed Heart Failure. **Circulation: Heart Failure**, v. 8, n. 4, p. 702–708, Jul. 2015.

NASSIF, M. E. *et al.* Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. **Circulation**, v. 140, n. 18, 16 Set. 2019.

PACKER, M. *et al.* Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. **Circulation**, v. 143, n. 4, 21 Out. 2020.

PACKER, M. *et al.* Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. **Circulation**, v. 144, n. 16, 29 Ago. 2021.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 372, n. 71, Mar. 2021.

SAMPAIO, R.; MANCINI, M. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83–89, Fev. 2007.

SILVA FILHO, C. R. *et al.* Avaliação da qualidade de estudos clínicos e seu impacto nas metanálises. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 865–873, Dez. 2005.

SOLOMON, S. D. *et al.* Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 12, 27 Ago. 2022.

SANTOS-GALLEGO, C. G. *et al.* Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 3, p. 243–255, Jan. 2021.

VOORS, A. A. *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. **Nature Medicine**, v. 28, p. 1–7, 28 Fev. 2022.