

IMPACTOS NO USO DA DAPAGLIFLOZINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA: REVISÃO SISTEMÁTICA

NEVES, Rafael Amorim¹
FRANZON, Rafael Hillebrand²
RAUBER, Rafael³

RESUMO

As doenças cardiovasculares, em especial a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), representam um problema significativo de saúde pública devido à alta mortalidade e morbidade associadas. Este estudo objetiva avaliar o impacto da dapagliflozina, um inibidor de SGLT2, na gestão da ICFER, focando em desfechos como mortalidade, hospitalizações, qualidade de vida e segurança. A metodologia consistiu em uma revisão sistemática qualitativa de ensaios clínicos randomizados e meta-análises publicadas entre 2020 e 2024. Os estudos foram selecionados a partir das bases de dados PubMed® e Medline®. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina reduz significativamente o risco de hospitalizações e morte cardiovascular em pacientes com ICFER, independentemente da presença de diabetes. Além disso, a dapagliflozina foi associada a melhorias na qualidade de vida e apresentou um perfil de segurança favorável, com baixos índices de eventos adversos, como depleção de volume, infecções genitourinárias e disfunção renal. Conclui-se que a dapagliflozina é uma terapêutica eficaz e segura no manejo da ICFER, oferecendo benefícios substanciais tanto em termos de sobrevida quanto de qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: dapagliflozina; coração; insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

IMPACTS OF DAPAGLIFLOZIN USE IN HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Cardiovascular diseases, particularly heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), represent a significant public health issue due to the high associated mortality and morbidity rates. This study aims to evaluate the impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, in the management of HFrEF, focusing on outcomes such as mortality, hospitalizations, quality of life, and safety. The methodology consisted of a qualitative systematic review of randomized clinical trials and meta-analyses published between 2020 and 2024. Studies were selected from the PubMed® and Medline® databases. The results demonstrated that dapagliflozin significantly reduces the risk of hospitalizations and cardiovascular death in patients with HFrEF, regardless of diabetes status. Additionally, dapagliflozin was associated with improvements in quality of life and presented a favorable safety profile, with low rates of adverse events such as volume depletion, genitourinary infections, and renal dysfunction. It is concluded that dapagliflozin is an effective and safe therapeutic option for managing HFrEF, providing substantial benefits in both survival and patients' quality of life.

KEYWORDS: dapagliflozin; heart; heart failure with reduced ejection fraction.

1. INTRODUÇÃO

No panorama das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as doenças cardiovasculares (DCVs) são responsáveis por milhares de mortes no mundo, com estimativas indicando que, até o ano de 2030, mais de 23 milhões de óbitos serão atribuídos a essas causas. As fatalidades decorrentes

¹ Discente do oitavo período no curso de medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: rafael_neves1989@hotmail.com

² Docente de cardiologia do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: rafaelfranzon_18@hotmail.com

³ Docente titular do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz. E-mail: rafaelr@fag.edu.br

dessas enfermidades superam a soma de todos os tipos de câncer, causas externas (violência e acidentes), doenças respiratórias e infecções (Brasil, 2021).

Neste cenário, os fatores predisponentes modificáveis, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e obesidade estão cada vez mais associados ao estilo de vida sedentário em um mundo globalizado e urbanizado. Desta forma, o envelhecimento populacional, a disparidade social e o menor status socioeconômico trazem maiores desafios devido às falhas no acesso à prevenção primária, aos tratamentos de alta complexidade e à reabilitação cardiovascular (Bichara, 2023).

De acordo com dados das diretrizes europeias, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) representa cerca de metade ou mais dos casos de insuficiência cardíaca (IC) (Tafazzoli, 2023). A ICFER está associada a maiores taxas de internação, mortalidade e a um prognóstico desfavorável em até cinco anos, reforçando a necessidade de intervenções precoces, tanto com o uso de fármacos modernos quanto de dispositivos terapêuticos, com o objetivo de melhorar o estado clínico dos pacientes e evitar a progressão da doença (Mesquita *et al.*, 2010).

No que tange a novas terapias, há uma constante busca por medicamentos que possam oferecer maiores benefícios aos pacientes com IC. Nesse contexto, surgem os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), como a dapagliflozina, foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento de DM2, mas estudos recentes demonstraram seus benefícios significativos no manejo da ICFER. Esses medicamentos atuam promovendo a excreção de glicose pelos rins e têm efeitos adicionais como a redução da pressão arterial, perda de peso, modulação de diversas vias metabólicas e inflamatórias, auxiliando na melhora da função cardíaca (Petrie *et al.*, 2020).

Esta revisão sistemática busca reunir e avaliar qualitativamente e criticamente as evidências disponíveis sobre os impactos da dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, analisando seus efeitos na morbidade, mortalidade, qualidade de vida, segurança e principais eventos adversos. Ao revisar uma variedade de estudos, pretende-se gerar insights valiosos para profissionais de saúde e pesquisadores, além de orientar decisões clínicas e identificar lacunas para futuras pesquisas. O objetivo final é contribuir para o avanço no cuidado da ICFER, oferecendo uma síntese crítica das evidências sobre o uso da dapagliflozina nesse contexto clínico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

As doenças cardiovasculares são complexas e de etiologia multifatorial, além de, geralmente, estarem atribuídas a um ou mais dos seguintes mecanismos fisiopatológicos, como falência da

contratilidade cardíaca, obstrução do fluxo sanguíneo, fluxo regurgitante, fluxo colateral, distúrbios da condução cardíaca, ruptura do coração e de um vaso principal (Robbins, 2013).

Esse conjunto de condições patológicas gera doenças como: doença arterial coronariana (DAC), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca, valvopatias, arritmias, cardiopatias congênitas e cardiomiopatias. Dentre estas, a DAC foi a principal causa de morte no Brasil, seguida pelo acidente vascular encefálico (AVE) em 2019; adicionalmente, foi descrito que a IC apresentou a maior taxa de custos relacionados a internações por doenças cardiovasculares no mesmo ano (Oliveira, 2022).

A IC é um grave problema de saúde pública não apenas no Brasil, mas em todo o mundo, agravado pelo crescente envelhecimento populacional, resultando em milhares de novos casos todos os anos. Em uma análise aprofundada, sugere-se que países subdesenvolvidos registram elevadas taxas de morbimortalidade relacionadas à insuficiência cardíaca quando comparadas com as nações já desenvolvidas (Cestari, 2022).

Sendo a manifestação final de várias patologias cardíacas, a insuficiência cardíaca impõe restrições clínicas e cotidianas aos pacientes. Na conjuntura brasileira, destaca-se que a cardiopatia isquêmica crônica, em associação com a HAS, é a causa mais prevalente de IC. Contudo, em determinadas regiões brasileiras, ainda imperam condições relacionadas à doença de Chagas, à doença valvar reumática e, em raros casos, à endomiocardiofibrose. Todas essas condições demandam tratamentos de elevado custo, sobrecarregando o sistema de saúde (Velasco, 2020).

A classificação da insuficiência cardíaca inclui a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) no ecocardiograma, categorizando-a como preservada ($\geq 50\%$), intermediária (41-49%) ou reduzida ($\leq 40\%$). Outra classificação considera os sintomas de I a IV, de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA), indicando desde a ausência (I) até piores sintomas clínicos e maior risco de morte (IV). Além disso, a *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) propõe uma classificação abrangente que vai do risco de IC até os casos terminais, envolvendo transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular (Rohde, 2018).

Na abordagem da IC, diversos medicamentos possuem ampla evidência científica no seu uso, de modo único ou combinado. Entre eles estão os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), diuréticos, antagonistas de mineralocorticoides, betabloqueadores (BB), digoxina, vasodilatadores e agentes inotrópicos. Medidas gerais, como dieta, perda de peso, controle da HAS, DM, dislipidemia, exercício físico e uso de oxigênio quando necessário, complementam as opções terapêuticas (Vilas-Boas, 2006).

Em pesquisas com pessoas diagnosticadas com DM2, constatou-se que os iSGLT2 apresentaram a capacidade de diminuir a incidência de IC. Esse efeito tornou-se evidente logo após

a randomização, sugerindo que os benefícios possivelmente não estão exclusivamente associados à redução da glicose, podendo ser reproduzidos em indivíduos sem diabetes (Thomas, 2018; Meng, 2008).

Esses efeitos observados dos inibidores do co-transporte sódio-glicose levaram a estudos mais aprofundados sobre seu potencial risco/benefício em pacientes com insuficiência cardíaca e ICFER, com e sem diabetes, já em uso dos fármacos relacionados a terapia padrão para essa patologia (Mcmurray, 2019).

No ensaio randomizado "*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction*" (DECLARE-TIMI 58), o propósito foi analisar o impacto da dapagliflozina nos desfechos cardíacos e renais de pacientes com aterosclerose ou em risco de doença aterosclerótica. Os resultados revelaram uma redução significativa no índice de hospitalização ou morte cardiovascular por insuficiência cardíaca, além de taxas mais baixas de eventos adversos renais, sem diferença estatística para a doença aterosclerótica em comparação com o placebo (Wiviott, 2019).

O estudo "*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*" (DAPA-HF) foi principal estudo neste contexto e investigou o impacto da dapagliflozina na ICFER, independentemente da presença de DM2. O ensaio incluiu participantes com e sem DM2, FEVE $\leq 40\%$ e níveis elevados de peptídeo natriurético. A dapagliflozina demonstrou notável eficácia, indicando menor risco de agravamento da IC e morte cardiovascular no grupo tratado, independentemente da condição de DM2, reduzindo a morbimortalidade quando associada à terapia padrão, consolidando-se como uma terapêutica importante no manejo da ICFER. Esse estudo foi base para diversos outros relacionados à dapagliflozina (Kaplinsky, 2019).

3. METODOLOGIA

Foram incluídos neste estudo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2020 e 2024, que avaliaram a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Os estudos selecionados estavam disponíveis nas bases de dados PubMed® e Medline®, com acesso gratuito ao texto completo.

Critérios de inclusão: Estudos que investigassem a dapagliflozina em pacientes com ICFER e que fossem publicados dentro do período especificado, nas bases mencionadas.

Critérios de exclusão: Foram excluídos artigos que tratassem de outras classes de medicamentos sem comparação direta com a dapagliflozina, estudos focados em outros tipos de

insuficiência cardíaca isoladamente, artigos duplicados, textos de opinião, cartas ao editor, resumos de conferências e estudos com desenhos metodológicos inadequados.

A busca foi realizada utilizando os descritores em inglês "dapagliflozin AND heart AND heart failure with reduced ejection fraction" e em português "dapagliflozina E coração E insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida", abrangendo artigos publicados entre 2020 e 2024.

Inicialmente, foram identificados 80 artigos na base PubMed® e 54 na Medline®. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e a leitura dos títulos e resumos, artigos irrelevantes foram descartados. Os textos completos dos estudos elegíveis foram então avaliados detalhadamente, resultando em um total de 16 artigos incluídos, sendo 11 da PubMed® e 5 da Medline®.

A análise foi conduzida qualitativamente, com foco nos desfechos clínicos, como hospitalizações, mortalidade, qualidade de vida e eventos adversos. Cada estudo foi descrito considerando a população estudada, desenho do estudo, intervenção, resultados e conclusões. Embora não tenha sido utilizado um escore formal de risco de viés, aspectos metodológicos cruciais, como randomização, tamanho amostral e seguimento, foram considerados para garantir a validade dos achados.

Os dados extraídos dos estudos foram sintetizados de forma descritiva, com ênfase na redução de mortalidade, hospitalizações e melhorias na qualidade de vida. Informações sobre segurança e eventos adversos também foram coletadas e analisadas. O impacto clínico foi avaliado através da comparação dos resultados dos estudos, e uma análise metodológica foi realizada, detalhando autores, ano, título do estudo, população, desenho, intervenção, controle, eficácia e segurança.

Entre as limitações desta revisão sistemática, destaca-se a análise qualitativa, que pode limitar a generalização dos resultados. Além disso, a exclusão de estudos sem acesso gratuito ao texto completo pode ter reduzido o número de artigos incluídos. A maioria dos estudos foi baseada em análises de subgrupos ou análises post hoc, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos resultados.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF (Martinez *et al.*, 2020).

O estudo confirmou que a dapagliflozina é eficaz e segura em pacientes com ICFER, independentemente da idade. A análise dos subgrupos etários mostrou que os benefícios na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular foram consistentes em todas as faixas etárias, incluindo os idosos (≥ 65 anos e ≥ 75 anos). A dapagliflozina reduziu

significativamente o risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC em comparação ao placebo, com uma redução consistente do risco relativo entre todas as idades analisadas. Entre os eventos adversos mais comumente relatados no uso de dapagliflozina, destacam-se a depleção de volume e os efeitos adversos renais, que, embora frequentes, tendem a ser leves e tratáveis, sem comprometer a continuidade do tratamento e com taxa de descontinuação sem diferença estatística entre dapagliflozina e placebo.

Impactos na prática: Este estudo reforça que a dapagliflozina é uma opção terapêutica eficaz e segura em uma população ampla e diversificada de pacientes com ICFER, inclusive idosos. A idade avançada, frequentemente associada a múltiplas comorbidades e maior risco de eventos adversos, não deve ser vista como uma barreira para o uso da dapagliflozina, demonstrando inclusive, maior benefício absoluto. Esse achado tem relevância prática significativa, pois amplia a aplicabilidade da dapagliflozina no manejo de pacientes mais velhos, uma população frequentemente desafiadora.

As principais limitações do estudo incluem a possível sub-representação de grupos etários mais idosos, o que pode limitar a generalização dos resultados para essas populações. Além disso, como se trata de uma análise de subgrupos, a precisão das estimativas de efeito em diferentes faixas etárias pode ser reduzida. Também não foram consideradas possíveis interações entre idade e outros fatores clínicos, como comorbidades ou medicações concomitantes, que poderiam influenciar os resultados.

Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF (Adamson *et al.*, 2022).

O estudo demonstrou que o declínio inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) após o início da dapagliflozina é um fenômeno transitório, que não representa risco clínico significativo, contanto que essa queda não seja $>30\%$ que a TGFe não esteja $<20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$. Além disso, essa redução na TGFe reverte parcialmente nas 6 a 8 semanas subsequentes. Esse achado é fundamental para assegurar aos clínicos a segurança renal da dapagliflozina em pacientes com ICFER.

Impactos na prática: A análise dos efeitos renais sublinha que a "queda" inicial na TFGe, observada com o início do tratamento com dapagliflozina, é temporária e não compromete a eficácia a longo prazo nem a segurança do tratamento. Esses resultados são essenciais para tranquilizar os médicos, permitindo a continuidade do uso da dapagliflozina mesmo em pacientes que apresentem essa resposta inicial. Assim, a dapagliflozina continua sendo uma opção terapêutica válida e segura para pacientes com ICFER, incluindo aqueles que experimentam essa diminuição inicial na função

renal. O estudo reforça que o médico deve conhecer a TGF_e do paciente e acompanhar ao longo do tratamento.

As principais limitações do estudo incluem a possibilidade de sub-representação de pacientes com diferentes perfis de risco renal, o que pode limitar a generalização dos resultados para populações com comprometimento renal mais grave. Além disso, o estudo foi desenhado como uma análise específica de subgrupos, o que pode reduzir a precisão das estimativas de efeito sobre a função renal. Finalmente, o acompanhamento a longo prazo poderia fornecer mais dados sobre a segurança renal contínua da dapagliflozina em pacientes com ICFER.

Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial (Kosiborod *et al.*, 2020).

O estudo analisou o impacto da dapagliflozina em desfechos relacionados à qualidade de vida, sintomas e função física em pacientes com ICFER. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina não apenas reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC, mas também proporcionou melhorias (pequena, moderada ou grande) na qualidade de vida geral dos pacientes, redução na carga de sintomas e a melhoria no estado funcional. Estas melhorias foram avaliadas e analisadas por meio do questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ). A dapagliflozina mostrou ser eficaz em proporcionar alívio sintomático e em melhorar a funcionalidade dos pacientes, tornando-se uma opção terapêutica robusta que abrange uma gama ampla de benefícios clínicos.

Impactos na prática: Este estudo destaca a eficácia da dapagliflozina em melhorar a sobrevida e reduzir hospitalizações em pacientes com ICFER, além de proporcionar melhorias significativas na qualidade de vida, independentemente do estado clínico inicial. A dapagliflozina demonstrou um impacto positivo na carga de sintomas e no estado funcional, sublinhando seu papel essencial no manejo da ICFER. Esses achados reforçam a dapagliflozina como uma opção terapêutica robusta e abrangente, ideal para ser utilizada como terapia de primeira linha, mesmo em pacientes com tratamento prévio otimizado, devido ao seu amplo espectro de benefícios.

O estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiramente, o estudo foi conduzido como uma análise post hoc, o que pode introduzir vieses de seleção e limitar a interpretação causal dos resultados. Além disso, o questionário KCCQ, apesar de amplamente validado, é baseado em autorrelato, o que pode introduzir subjetividade nos resultados. Outra limitação é a duração do acompanhamento, que, embora suficiente para detectar melhorias iniciais na qualidade de vida, pode não capturar os efeitos de longo prazo do tratamento. Por fim, a generalização

dos resultados pode ser limitada, uma vez que a amostra do estudo pode não representar adequadamente todas as subpopulações de pacientes com ICFER, especialmente aqueles com comorbidades mais complexas.

Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction (Berg *et al.*, 2020).

O estudo analisa o tempo necessário para que os pacientes com ICFER obtenham benefícios clínicos após o início do tratamento com dapagliflozina, considerando o histórico de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Os resultados indicam que a dapagliflozina oferece benefícios clínicos rápidos, com reduções significativas no risco relativo e absoluto de hospitalização por IC e morte cardiovascular logo nas primeiras semanas de tratamento. O estudo revelou que os pacientes com histórico recente de hospitalização por insuficiência cardíaca (<12 meses) apresentaram os maiores benefícios em termos de redução de eventos adversos, sugerindo que o início precoce da dapagliflozina é especialmente benéfico para esses pacientes.

Impactos na prática: Esses achados reforçam a importância da introdução precoce da dapagliflozina em pacientes com ICFER, especialmente naqueles com histórico recente de hospitalização por IC. O impacto positivo observado em um curto período após o início do tratamento sublinha a relevância da dapagliflozina como uma intervenção imediata e eficaz para reduzir o risco de eventos adversos graves. Este estudo destaca que a dapagliflozina é uma opção terapêutica valiosa em uma população de alto risco, oferecendo benefícios rápidos e sustentáveis na prática clínica. A rapidez com que esses benefícios foram observados reforça seu potencial como terapia de primeira linha, sublinhando a importância de sua introdução precoce no manejo da ICFER para maximizar os resultados clínicos e reduzir hospitalizações e morte cardiovascular em uma população diversificada de pacientes.

O estudo apresenta algumas limitações, incluindo o fato de ser uma análise post hoc do DAPA-HF, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos resultados. Além disso, a análise não explorou profundamente as interações entre o histórico de hospitalização por insuficiência cardíaca e outros fatores clínicos, como comorbidades ou o uso concomitante de outras terapias. Outra limitação é a falta de um acompanhamento mais longo para avaliar os efeitos sustentados da dapagliflozina ao longo do tempo em diferentes subgrupos de pacientes. Por fim, a sub-representação de pacientes sem histórico prévio de hospitalização por IC pode ter limitado a avaliação completa do impacto da dapagliflozina nesse grupo específico.

Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes (Petrie *et al.*, 2020).

O estudo investigou a eficácia da dapagliflozina em pacientes com ICFER, tanto com diabetes quanto sem. A análise revelou que a dapagliflozina reduziu significativamente o risco de piora da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular em ambos os grupos de pacientes. Os benefícios foram consistentes independentemente da presença de diabetes, demonstrando que a dapagliflozina é uma opção terapêutica eficaz e segura para uma ampla população de pacientes com ICFER.

Impactos na prática: Os resultados deste estudo são particularmente relevantes, pois demonstram que a dapagliflozina oferece benefícios cardiovasculares significativos em pacientes com ICFER, independentemente do status glicêmico. Isso sublinha a versatilidade da dapagliflozina como uma intervenção terapêutica que pode ser utilizada de forma eficaz em uma população diversificada, incluindo aqueles sem diabetes. A dapagliflozina, portanto, se apresenta como uma terapia de primeira linha robusta no manejo da ICFER, com o potencial de melhorar os desfechos clínicos em pacientes com ou sem diabetes.

O estudo, embora robusto, teve algumas limitações. Uma delas é a natureza de subgrupo da análise, o que pode introduzir vieses e limitar a generalização dos resultados. Além disso, a duração do acompanhamento pode não ter sido suficiente para capturar todos os eventos adversos potenciais a longo prazo. Outra limitação é a possível sub-representação de certos subgrupos de pacientes, como aqueles com formas mais graves de diabetes, o que pode afetar a extrapolação dos resultados para essas populações.

Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index (Adamson *et al.*, 2020).

A análise do estudo indica que a dapagliflozina é eficaz independentemente do índice de massa corporal (IMC) dos pacientes. O estudo estratificou os participantes em três categorias de IMC: baixo (<25 kg/m²), médio (25-29,9 kg/m²) e alto (≥30 kg/m²). Os resultados mostraram que, em todas as categorias, os pacientes experimentaram melhorias significativas na função cardíaca e na qualidade de vida, além de uma redução nas hospitalizações. Isso reforça a utilidade da dapagliflozina como uma terapia que pode ser aplicada universalmente, sem a necessidade de ajustes baseados no IMC, facilitando a abordagem clínica em uma população diversificada de pacientes com ICFER.

Impactos na prática: Esses resultados são particularmente relevantes para a prática clínica, uma vez que mostram que a dapagliflozina é uma opção terapêutica eficaz para pacientes com ICFER,

independentemente de sua classificação de peso. Isso é crucial, pois pacientes com IMC elevado frequentemente apresentam múltiplas comorbidades e podem ter uma resposta diferenciada a tratamentos padrão. A dapagliflozina oferece benefícios clínicos substanciais em termos de redução de hospitalizações e mortalidade cardiovascular, reforçando sua aplicabilidade em uma população diversificada.

Embora o estudo forneça evidências sobre a eficácia da dapagliflozina em pacientes com ICFER, independentemente do IMC, algumas limitações devem ser consideradas. A generalização dos resultados pode ser restrita, pois a população estudada pode não refletir a diversidade dos pacientes em cenários clínicos reais. Além disso, a duração do estudo é limitada, e não se sabe se os benefícios se mantêm a longo prazo. O estudo também pode não ter considerado variáveis que influenciam os resultados, como atividade física e comorbidades. Por fim, a categorização do IMC em apenas três grupos pode limitar a compreensão dos efeitos em diferentes níveis de obesidade.

Efficacy of dapagliflozin in black versus white patients with heart failure and reduced ejection fraction (Docherty *et al.*, 2022).

O estudo revelou que a dapagliflozina é igualmente eficaz em pacientes negros e brancos, embora a magnitude dos benefícios possa variar ligeiramente entre os grupos. A análise indicou que pacientes negros apresentaram uma maior taxa de agravamento da IC, mas não uma maior taxa de mortalidade, em comparação com pacientes brancos. Essas observações são cruciais para garantir que a dapagliflozina seja considerada uma opção terapêutica eficaz e equitativa para diferentes grupos étnicos.

Impactos na prática: Este estudo fornece evidências importantes sobre a eficácia da dapagliflozina em diferentes grupos étnicos, destacando seu papel como uma terapia universalmente aplicável para pacientes com ICFER. Isso reforça a necessidade de uma abordagem equitativa no tratamento da IC, garantindo que todos os pacientes, independentemente de sua etnia, possam se beneficiar do tratamento com dapagliflozina.

O estudo reconhece a sub-representação de pacientes negros nos ensaios clínicos, o que pode limitar a generalização dos resultados. Além disso, o estudo não explorou profundamente as possíveis interações entre a etnia e outras variáveis clínicas, como comorbidades ou tratamentos concomitantes, que poderiam influenciar a resposta ao tratamento. Essas limitações sugerem que mais estudos com populações diversas são necessários para confirmar os achados e garantir que a dapagliflozina seja eficaz e segura em todos os grupos étnicos.

Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): a systematic review (Mohammadnezhad *et al.*, 2022).

A análise de custo-efetividade da dapagliflozina no manejo da ICFER mostra que o medicamento é uma opção econômica em comparação com terapias padrão, devido à sua capacidade de reduzir hospitalizações, complicações e mortalidade, além de melhorar a qualidade de vida em geral dos pacientes. Os resultados reforçam a dapagliflozina como uma intervenção viável e sustentável a longo prazo, equilibrando eficácia e custo, e destacam sua importância como terapia de primeira linha em ICFER, beneficiando tanto pacientes quanto os sistemas de saúde.

Impactos na prática: Os impactos da análise de custo-efetividade da dapagliflozina incluem a viabilidade de sua adoção como terapia de primeira linha no manejo da ICFER. O uso da dapagliflozina pode contribuir para a sustentabilidade do sistema de saúde, reduzindo hospitalizações e mortalidade, ao mesmo tempo em que melhora a qualidade de vida dos pacientes. Isso oferece aos formuladores de políticas e médicos uma opção terapêutica que combina eficácia clínica com benefícios econômicos, tornando o tratamento mais acessível e eficaz a longo prazo.

Há algumas limitações a serem consideradas, a dependência de modelos econômicos que podem não capturar toda a complexidade dos custos associados ao manejo da ICFER, como modelos de saúde que não estavam citados no trabalho. Além disso, a variabilidade nos sistemas de saúde mundial e nos custos regionais pode limitar a generalização dos resultados. O estudo também não considerou potenciais custos indiretos, como perda de produtividade, o que poderia impactar as conclusões de custo-efetividade, desta forma, relacionar custo-efetividade pode ser um desafio a ser considerado por cada país, considerando suas políticas internas de saúde.

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 (Butt *et al.*, 2021).

O estudo mostrou que a dapagliflozina é igualmente eficaz, segura e bem tolerada em homens e mulheres com ICFER, reduzindo o risco de morte cardiovascular e hospitalizações por IC em ambos os sexos. A ausência de diferenças significativas nos resultados sugere que a dapagliflozina é uma opção de tratamento eficaz e equitativa para todos os pacientes, reforçando sua ampla aplicabilidade no manejo da ICFER.

Impactos na prática: Os achados reforçam a dapagliflozina como uma opção robusta para ambos os sexos na prática clínica. O tratamento pode ser aplicado com confiança em uma população

diversificada de pacientes, garantindo que todos os indivíduos, independentemente de gênero e suas particularidades, possam obter benefícios significativos. Esses resultados são fundamentais para orientar os médicos na escolha de terapias inclusivas e eficazes.

A sub-representação de mulheres em determinados subgrupos e a falta de análise de fatores específicos de gênero podem restringir a generalização dos resultados deste estudo. Além disso, é crucial considerar essas limitações ao aplicar os achados na prática clínica, assegurando que as terapias sejam acessíveis e eficazes para todos os pacientes, independentemente de características demográficas ou clínicas.

Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF (Fu *et al.*, 2023).

O estudo demonstrou que a dapagliflozina promoveu melhorias na função ventricular esquerda em pacientes com DM2 e ICFER, com redução do volume ventricular e melhora dos valores da FEVE, indicando um efeito benéfico no remodelamento cardíaco reverso. Esses benefícios, além da redução da glicose, incluem melhorias nos marcadores de carga volumétrica e estresse miocárdico, sugerindo efeitos cardiorrenais benéficos para prevenir a progressão da ICFER em pacientes de alto risco. Os efeitos adversos foram leves e manejáveis clinicamente, sendo estatisticamente comparáveis com o placebo, garantindo que a dapagliflozina, apresenta uma boa margem de segurança no tratamento da ICFER em pacientes com DM2.

Impactos na prática: A dapagliflozina emerge como uma terapia promissora para o manejo de pacientes com ICFER e diabetes tipo 2, oferecendo benefícios que podem traduzir-se em uma melhor qualidade de vida e potencialmente em menor necessidade de intervenções hospitalares. Esses resultados sugerem que o uso da dapagliflozina pode ser considerado já em estágios iniciais da doença para maximizar a resposta clínica.

As limitações do estudo incluem a possibilidade de viés na seleção de pacientes e no desenho do estudo, além de uma duração relativamente curta do acompanhamento, o que pode não capturar todos os efeitos de longo prazo da dapagliflozina no remodelamento ventricular. Também é importante considerar que os resultados podem não ser generalizáveis para todas as populações de pacientes com diabetes tipo 2 e ICFER, pois o estudo foi realizado em um contexto controlado, e as respostas ao tratamento podem variar em cenários de prática clínica real.

Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis (Soleimani *et al.*, 2024).

A revisão sistemática e meta-análise sobre a segurança dos inibidores de SGLT-2 em pacientes com ICFER e ICPEP. A dapagliflozina, em particular, demonstrou um efeito protetor mais forte para a mortalidade e hospitalização por IC em comparação com outros iSGLT-2 e o placebo, embora a diferença não seja considerada significativa. Demonstrou-se que esses medicamentos são amplamente seguros, com menor incidência de eventos adversos graves, como cetoacidose diabética e amputações. No entanto, uma maior incidência de depleção de volume, infecções genitourinárias e eventos renais foi observada, mas sendo facilmente manejáveis e não comprometendo o perfil de segurança geral da medicação.

Impactos na prática: A segurança dos inibidores de SGLT-2, aliada à sua eficácia em reduzir eventos cardiovasculares e hospitalizações, apoia seu uso como opção de primeira linha no tratamento da ICFER ou até mesmo antes, no início da IC. A dapagliflozina, em particular, demonstrou um efeito protetor mais forte na mortalidade e hospitalização em comparação a outros iSGLT-2, reforçando seu valor terapêutico. A capacidade de melhorar os desfechos clínicos sem aumentar significativamente os riscos justifica sua adoção na prática clínica.

Uma das limitações desta meta-análise é a heterogeneidade dos estudos incluídos, que variam em termos de populações, definições de eventos adversos e duração do acompanhamento. Além disso, o foco em eventos adversos específicos pode ter excluído outros efeitos colaterais menos comuns, mas clinicamente relevantes.

Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in heart failure with reduced ejection fraction: a post hoc analysis of the DAPA-HF trial (Butt *et al.*, 2022).

A análise demonstrou que a dapagliflozina foi eficaz na redução de eventos importantes, como hospitalizações por IC e morte cardiovascular, independentemente do nível de fragilidade. Pacientes frágeis experimentaram uma redução significativa no risco de hospitalizações e morte cardiovascular de maneira semelhante aos pacientes menos frágeis. Além disso, os benefícios clínicos também incluíram melhorias nos sintomas e na qualidade de vida. Em termos de segurança, a dapagliflozina apresentou um perfil consistente entre todos os subgrupos, com eventos adversos comparáveis entre os pacientes frágeis e não frágeis. Esses resultados sugerem que a dapagliflozina é uma intervenção eficaz para pacientes com ICFER, independentemente do estado de fragilidade, ampliando sua aplicabilidade em uma população vulnerável, sem aumento significativo nos efeitos colaterais.

Impactos na prática: Na prática clínica, isso significa que a dapagliflozina pode ser uma opção terapêutica viável mesmo em pacientes com ICFER e altos níveis de fragilidade, um grupo que muitas vezes é subtratado devido a preocupações com segurança e tolerabilidade. A capacidade de reduzir hospitalizações e melhorar os desfechos clínicos importantes sem aumentar significativamente os riscos faz com que a dapagliflozina seja uma escolha apropriada para pacientes frágeis, ampliando seu uso na prática clínica para um grupo anteriormente considerado de difícil manejo.

Uma das principais limitações deste estudo é o fato de se tratar de uma análise post hoc, o que pode introduzir viés na interpretação dos resultados. Além disso, a fragilidade foi avaliada por meio de um escore específico, o que pode não refletir a complexidade total do conceito de fragilidade em diferentes populações. A generalização dos achados também pode ser limitada a pacientes que se assemelham ao perfil da coorte estudada, e mais estudos são necessários para validar esses resultados em populações mais diversas.

Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF (Butt *et al.*, 2022).

A análise mostrou que a dapagliflozina proporciona benefícios para pacientes com ICFER, tanto na redução de eventos cardiovasculares quanto na fibrilação atrial (FA). Pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram uma menor incidência de FA em comparação ao grupo controle, além de melhorias nos desfechos cardiovasculares, como a diminuição de hospitalizações e agravamento por IC, menor mortalidade cardiovascular e morte por todas as causas. A redução da incidência de FA sugere que os efeitos cardiorrenais da dapagliflozina podem ajudar a estabilizar eletricamente o coração e reduzir a sobrecarga de volume, fatores cruciais no manejo da insuficiência cardíaca. No entanto, entre os pacientes sem FA no início do estudo, a dapagliflozina não diminuiu o risco de FA de início recente em comparação ao placebo.

Impactos na prática: A dapagliflozina demonstra um impacto clínico significativo, sendo uma opção viável para o manejo de pacientes com ICFER que também estão em risco de desenvolver FA, que em muitos casos, coexistem. A possibilidade de reduzir o risco de arritmias com o uso de dapagliflozina pode mudar a abordagem de tratamento, promovendo uma terapêutica mais abrangente tanto para os desfechos de ICFER quanto a prevenção de complicações como a FA. Este benefício pode se traduzir em uma redução de hospitalizações e intervenções, além de uma melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Uma das principais limitações da análise é que a ocorrência de FA não era o desfecho primário do estudo DAPA-HF, o que pode influenciar na robustez das conclusões sobre a prevenção de FA.

Além disso, o estudo foi limitado por um acompanhamento de médio prazo, o que impede a avaliação dos efeitos de longo prazo da dapagliflozina na prevenção de FA.

Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial (Butt *et al.*, 2021).

O estudo avaliou a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com ICFER, divididos de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca, sendo as principais causas isquêmica e não isquêmica. A dapagliflozina reduziu de forma eficaz o risco de hospitalizações por IC e morte cardiovascular, independentemente da etiologia, além de melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos pacientes. Esses resultados sugerem que a dapagliflozina oferece uma proteção cardiovascular robusta em diferentes contextos etiológicos, o que é especialmente relevante para pacientes com etiologia isquêmica, que geralmente apresentam pior prognóstico devido à DAC, a qual pode reduzir a resposta a terapias convencionais.

Impactos na prática: O uso da dapagliflozina no tratamento de ICFER, independentemente da etiologia, reforça seu papel como uma terapia fundamental em pacientes com diferentes perfis clínicos. A possibilidade de oferecer benefícios semelhantes para pacientes com IC de origem isquêmica e não isquêmica amplia as indicações de uso deste medicamento. Isso significa que a dapagliflozina pode ser considerada uma opção de tratamento viável e eficaz para uma ampla gama de pacientes, ajudando a reduzir hospitalizações e mortalidade cardiovascular de maneira consistente.

Uma limitação do estudo é que a análise post-hoc pode ter vieses devido à seleção de subgrupos retrospectivamente, o que pode limitar a robustez das conclusões. Além disso, o estudo não foi desenhado originalmente para avaliar especificamente a eficácia da dapagliflozina de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca, o que sugere a necessidade de estudos prospectivos dedicados a essa questão para confirmar esses achados de maneira mais detalhada. Por fim, a generalização dos resultados para populações com etiologias menos comuns de ICFER pode ser limitada, já que os principais grupos estudados foram aqueles com etiologia isquêmica e não isquêmica.

Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction (Starr *et al.*, 2021).

Foram avaliados os impactos dos inibidores de SGLT2, incluindo a dapagliflozina, nos desfechos cardiovasculares em pacientes com ICFER. Os resultados destacaram uma redução na mortalidade cardiovascular e nas hospitalizações por IC, além de melhorias em desfechos como

qualidade de vida e redução na progressão da doença. O benefício foi observado tanto em pacientes com e sem DM2, sugerindo que os efeitos terapêuticos dos iSGLT2 vão além do controle glicêmico, atuando também de maneira eficaz no sistema cardiovascular. A proteção cardiovascular observada nesses pacientes está relacionada a mecanismos como a redução da sobrecarga de volume e o controle da pressão arterial e do estresse miocárdico, indicando que os iSGLT2 oferecem uma abordagem inovadora no manejo da IC, com efeitos pleiotrópicos que favorecem a melhora do estado clínico.

Impactos na prática: A ampla eficácia dos inibidores de SGLT2, independentemente do status diabético, implica que essa classe de medicamentos deve ser considerada como uma das principais opções terapêuticas no manejo de ICFER, pois, reitera a capacidade de reduzir significativamente os desfechos clínicos mais graves, como hospitalizações e morte cardiovascular. Além disso, a segurança associada ao uso de dapagliflozina, mesmo em populações vulneráveis, facilita sua incorporação na prática clínica como uma terapia de primeira linha, especialmente em pacientes com alto risco de eventos adversos.

Apesar dos resultados promissores, o estudo apresenta algumas limitações. A maioria das evidências disponíveis é derivada de ensaios clínicos randomizados com critérios de inclusão estritos, o que pode não refletir a diversidade da prática clínica diária. Além disso, há a necessidade de estudos com acompanhamento a longo prazo para avaliar os impactos dos iSGLT2 em populações mais amplas e diversas, incluindo pacientes com comorbidades complexas.

Dapagliflozin in a real-world chronic heart failure population: how many are actually eligible? (Maltês *et al.*, 2021).

Os achados indicaram que uma proporção substancial dos pacientes com ICFER na vida real seria elegível para o uso de dapagliflozina, com base nos critérios dos ensaios clínicos, como o DAPA-HF. Esses resultados reforçam o potencial de eficácia da dapagliflozina na prática clínica, mas ressaltam a necessidade de cautela ao estender seu uso para populações com comorbidades mais graves, como disfunção renal severa e hipotensão sustentada. Embora os benefícios clínicos da dapagliflozina estejam bem estabelecidos em ensaios controlados, sua aplicabilidade no cotidiano pode ser limitada por condições associadas à IC. Isso evidencia que, apesar de muitos pacientes atenderem aos critérios, outros podem ser excluídos devido a contraindicações ou aumento de riscos.

Impactos na prática: Na prática clínica, os achados sugerem que a dapagliflozina é uma opção terapêutica válida para muitos pacientes com ICFER, mas sua implementação deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com insuficiência renal ou pressão arterial baixa. A análise reforça a importância de uma abordagem individualizada ao considerar o uso de dapagliflozina,

garantindo que os pacientes atendam aos critérios de elegibilidade e que potenciais contraindicações sejam abordadas. Isso pode levar a uma reavaliação dos critérios de uso na prática cotidiana, considerando a diversidade de perfis clínicos dos pacientes com IC.

As principais limitações do estudo envolvem a falta de padronização nos critérios de elegibilidade, que podem variar dependendo do sistema de saúde ou das diretrizes seguidas. Além disso, o estudo foi baseado em dados observacionais, o que pode introduzir vieses de seleção e limitar a capacidade de generalizar os achados para todas as populações de IC. A ausência de um acompanhamento clínico detalhado também impede a avaliação de longo prazo da segurança e eficácia da dapagliflozina nesses subgrupos.

Quadro 1 – Análise metodológica dos artigos.

Autores e Ano	Título do Estudo	População	Desenho	Intervenção VS controle	Eficácia e Segurança
Martinez et al., 2020.	Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF.	4.744 pacientes com ICFER (DAPA-HF), distribuídos em diferentes grupos etários: <55 anos (13,4%), entre 55 e 64 anos (26,2%), entre 65 e 74 anos (36,2%), e ≥75 anos (24,2%).	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além do tratamento padrão para ICFER.	Redução no risco relativo combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, com eficácia consistente entre todas as faixas etárias. Perfis de segurança semelhantes, com baixos índices de efeitos adversos relacionados à dapagliflozina em todas as idades. Os eventos adversos mais comuns foram depleção de volume e efeitos renais, sem diferenças estatísticas entre os grupos dapagliflozina/placebo nas idades analisadas por este estudo.
Adamson et al., 2022.	Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.	4.744 pacientes com ICFER (DAPA-HF), sendo 97%, 95% e 93% tinham dados para calcular a estimativa da TGF em 14 dias, 60 dias e 120 dias respectivamente, independente da presença de DM2 e com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de $\geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além do tratamento padrão para ICFER.	A dapagliflozina foi eficaz em reduzir os desfechos combinados de morte cardiovascular e hospitalização por IC, mesmo após a "queda" inicial na TFG. O estudo reforçou o fato de que o declínio inicial na TFG não resultou em eventos adversos renais significativos, sendo a taxa de descontinuação sem diferença estatística, na qual 1,6% para o grupo da dapagliflozina e 1,3% para o grupo do placebo entre 14 e 60 dias, demonstrando um perfil de segurança favorável para a dapagliflozina.

Kosiboro et al., 2020.	Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial.	4.744 pacientes com ICFER (DAPA-HF). Desses, 4.443 (93,7%) foram inicialmente elegíveis, divididos em 3 grupos e sendo analisados em 4 meses 4.141 (89,7%) e em 8 meses 3.955 (88,3%), realizando a análise com aplicação do <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ).	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia padrão para a IC.	Demonstrou-se que a dapagliflozina não só melhorou de forma pequena, moderada ou grande os sintomas, função física e qualidade de vida dos pacientes, como também reduziu o risco de morte cardiovascular, internação e piora da IC. Sendo bem tolerada e com um perfil de segurança consistente. Não houve relatos de aumento nos efeitos adversos em comparação ao placebo.
Berg et al., 2020.	Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction	Baseada no ensaio clínico DAPA-HF, com 4.744 participantes. Incluiu pacientes com ICFER, categorizado de acordo com o tempo desde a hospitalização mais recente por insuficiência cardíaca até a inscrição no estudo. Os pacientes foram classificados como tendo sido hospitalizados por IC nos últimos 12 meses, mais de 12 meses antes da inscrição ou nunca hospitalizados.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia padrão para a IC.	A dapagliflozina mostrou uma redução rápida e sustentada no risco de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca, com benefícios estatisticamente significativos emergindo já em 28 dias após o início do tratamento. Reduziu o risco relativo do desfecho primário em 16% nos pacientes sem histórico de hospitalização por IC, 27% naqueles hospitalizados por IC há mais de um ano antes da inscrição, e 36% nos que foram hospitalizados nos 12 meses anteriores. O perfil de segurança não trouxe novos sinais ou preocupações emergentes. Eventos adversos, como depleção de volume e eventos adversos renais, foram semelhantes entre os grupos dapagliflozina e placebo.

Petrie et al., 2020.	Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes.	A população foi baseada no ensaio DAPA-HF, com 4.744 participantes, sendo neste estudo 2373 randomizado para receber a dapagliflozina e 2371 para receber placebo. Os pacientes com ICFER, foram divididos em grupos com e sem DM2, idade média de 66 anos, sendo avaliados em 14 e 60 dias após a randomização.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia padrão para a IC.	A dapagliflozina demonstrou eficácia robusta em reduzir eventos adversos graves, como hospitalizações por IC e morte cardiovascular, em pacientes com ICFER, independentemente do status diabético. A segurança foi comparável ao placebo, sem diferença estatística significativa em nenhum dos grupos de pacientes, com eventos adversos geralmente manejáveis, sendo os mais comuns a depleção de volume, eventos renais e fratura óssea. Esses achados consolidam a dapagliflozina como uma opção terapêutica eficaz e segura no manejo da ICFER de pacientes com e sem DM2.
Adamson et al., 2020.	Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index.	A população estudada foi baseada no ensaio clínico DAPA-HF. Sendo incluídos 4.742 pacientes com ICFER e estratificados por IMC baixo (<25 kg/m ²), médio (25-29,9 kg/m ²) e alto (≥30 kg/m ²). O acompanhamento ocorreu após 14 dias da randomização e em 2, 4, 8 e 12 meses, e a cada 4 meses após disso.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo.	A eficácia da dapagliflozina não foi impactada pela classificação de obesidade dos pacientes, trazendo resultados consistentes e todo espectro de IMC estudado, apesar de demonstrar uma perda de peso modesta entre 0,8 a 1,5kg, quanto maior o IMC maiores podem ser os sintomas dos pacientes com ICFER. Além disso, não houve nenhuma preocupação adicional com a segurança da terapêutica medicamentosa nos grupos estudados, trazendo como principais reações adversas, a depleção de volume, eventos adversos renais e fratura óssea, o que já foi algo relatados por outros estudos, mas sem risco adicional, reafirmando o excelente perfil de segurança da dapagliflozina.

Docherty et al., 2022.	Efficacy of dapagliflozin in black versus white patients with heart failure and reduced ejection fraction.	Baseada no ensaio clínico DAPA-HF, com 4.744 pacientes com ICFER, comparando populações negras e brancas. Como 99% dos negros foram randomizados nas Américas, esta análise considerou apenas brancos e negros da América do norte e do Sul. Destes, 1.494 foram inscritos nas Américas, sendo 1.181 (79,0%) eram brancos e 225 (15,1%) eram negros.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia padrão para ICFER.	A dapagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular, agravamento de eventos e hospitalizações por IC em pacientes negros e brancos, com efeitos consistentes entre ambos os grupos, destacando a eficácia da medicação em diferentes etnias. Em termos de segurança, os eventos adversos mais comuns, como depleção de volume e eventos renais, foram manejáveis e não comprometeram a continuidade do tratamento, com uma taxa de descontinuação baixa e semelhante entre os grupos, indicando um perfil de segurança aceitável para todos.
Mohammadzadeh et al., 2022.	Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): a systematic review.	Pacientes com ICFER, incluindo aqueles com e sem DM2. O estudo foi realizado com uma amostra diversa de várias regiões globais incluindo países em desenvolvimento e desenvolvidos.	Revisão sistemática.	Adição da dapagliflozina 10 mg/dia a terapia padrão para ICFER VS tratamento padrão para IC sem dapagliflozina.	Apesar da dapagliflozina ter custo mais elevado, ela demonstrou um índice custo-efetividade incremental favorável, sendo robusta em diversas análises de sensibilidade, incluindo diferentes horizontes temporais e subgrupos de pacientes. Mostrou também eficácia como cardioprotetor, principalmente na população diabética, além de manter um excelente perfil de segurança, sem aumento de efeitos adversos já conhecidos como depleção de volume, eventos renais e fraturas ósseas.

Butt 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.	4.744 pacientes com ICFER, estratificados por sexo. 1109 eram pacientes mulheres, com idade média de 67 anos e 3635 eram homens com idade média de 66 anos. Análise do DAPA-HF.	Análise de subgrupo (homens e mulheres). Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Adição de 10 mg de dapagliflozina ou placebo uma vez ao dia, além da terapia recomendada pelas diretrizes.	As mulheres apresentaram maiores reduções no risco de hospitalizações por IC e morte cardiovascular com o uso de dapagliflozina em comparação com os homens. Apesar disso, não foram observadas diferenças significativas em termos de eficácia ou segurança entre os sexos. Este estudo destaca que a dapagliflozina é eficaz de forma semelhante em ambos os sexos, reforçando seu papel no tratamento da ICFER, sem necessidade de ajuste por questão de gênero.
Fu et al., 2023.	Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF.	Incluiu 60 pacientes adultos com DM2 e ICFER (30 pacientes no grupo da dapagliflozina e 30 no grupo do placebo), sendo submetidos a ecocardiografia transtorácica e avaliação doppler antes do início da dapagliflozina e após 12 meses de tratamento.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego crossover.	Dapagliflozina 10mg/dia, junto ao tratamento de base para IC e DM2. VS placebo junto ao tratamento de base para IC e diabetes.	A dapagliflozina proporcionou melhorias significativas na função ventricular esquerda, incluindo a redução do volume diastólico final e o aumento da fração de ejeção. Além disso, houve uma diminuição nos marcadores de estresse miocárdico, sugerindo que o fármaco possui um efeito direto sobre o remodelamento cardíaco. O benefício da dapagliflozina foi mais consistente em pacientes com FEVE < 30%, ou seja, com ICFER avançada classe II ou III da NHYA e com DM2. A droga foi bem tolerada, com poucos eventos adversos sérios reportados. Os efeitos adversos mais comuns incluíram desidratação leve e infecções geniturinárias, que foram manejáveis.

Soleimani et al., 2024.	Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis.	Incluído 18 ensaios com um total de 42.318 participantes. 21.338 receberam iSGLT2, sendo que 14.398 (67,5%, maior parcela) utilizaram dapagliflozina, enquanto 20.980 participantes receberam placebo. Esses estudos englobaram tanto pacientes com ICFER quanto com fração de ejeção preservada, e a maioria também incluiu indivíduos com e sem DM2.	Revisão sistemática e meta-análise que avaliou ensaios clínicos randomizados.	Dapagliflozina e outros iSGLT2 VS placebo.	Quando comparado com outros iSGLT2, a dapagliflozina exibiu um efeito protetor mais forte na prevenção da mortalidade por IC com um melhor e mais baixo perfil de eventos adversos. A eficácia se manteve elevada e comparável com estudos já publicados. A segurança se manteve no perfil já conhecido por estudos com o DAPA-HF e o DELIVER, sendo as infecções urinárias, eventos renais e o risco de depleção de volume facilmente manejáveis, sem diferença estatística em comparação com o placebo e sem aumento no índice de eventos graves.
Butt et al., 2022 (A).	Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial.	Dos 4.744 pacientes com ICFER e com níveis elevados de peptídeo natriurético do DAPA-HF, 4.724 tiveram o índice de fragilidade de Rockwood calculados e separados em classes FI 1, 2 e 3. Desses 2.392 (50,4%) pacientes estavam na classe FI 1, 1.606 (33,9%) na classe FI 2 e 744 (15,7%) na classe FI 3, sendo os mais frágeis. O tempo médio de acompanhamento de 18,2 meses.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia recomendada pelas diretrizes para ICFER.	A dapagliflozina demonstrou eficácia em reduzir o risco de piora da IC ou morte cardiovascular em todas as classes de fragilidade. A redução absoluta de eventos foi mais expressiva nos pacientes mais frágeis, comparada aos grupos frágeis e não frágeis. Além disso, a dapagliflozina promoveu melhorias significativas na qualidade de vida, especialmente nos pacientes mais frágeis, com base no escore total de sintomas do <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ). A taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi semelhante ao placebo, independentemente da fragilidade, indicando boa tolerabilidade do medicamento.

Butt et al., 2022 (B).	Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.	Dos 4.744 pacientes com ICFER do estudo DAPA-HF, 1.910 (40,3%), tinham histórico de fibrilação atrial (FA). O estudo analisou a eficácia e segurança da dapagliflozina nos pacientes com e sem FA.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia recomendada pelas diretrizes para ICFER.	A dapagliflozina demonstrou eficácia independentemente do status de fibrilação atrial, reduzindo significativamente o risco de hospitalização por IC e morte cardiovascular em comparação ao placebo. O estudo também sugeriu uma possível associação entre a dapagliflozina e uma menor incidência de FA, exceto em casos de FA de início recente, embora este não fosse um dos desfechos principais do DAPA-HF. A medicação foi bem tolerada, com poucos eventos adversos, sendo os mais comuns a depleção de volume, efeitos renais e fraturas ósseas, sem diferenças estatísticas com o placebo.
Butt et al., 2021.	Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial.	Incluiu 4.744 pacientes com ICFER. Foram divididos em grupos com diferentes etiologias, como cardiomiopatia isquêmica 2.674 (56,4%), não isquêmica 1.687 (35,6%) e 383 (8,1%) de etiologia não conhecida, que foi assumido como não isquêmica. A análise permitiu uma comparação direta da eficácia da dapagliflozina entre as causas de ICFER.	Análise post hoc, do estudo DAPA-HF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Dapagliflozina 10 mg/dia VS placebo, além da terapia recomendada pelas diretrizes para ICFER.	A dapagliflozina reduziu significativamente desfechos como morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, agravamento da ICFER e morte por todas as causas, além de melhorar os sintomas e a qualidade de vida em ambos os grupos, demonstrando eficácia em diferentes etiologias. A medicação foi bem tolerada, com eventos adversos como depleção de volume, complicações renais, fraturas ósseas e amputações ocorrendo em taxas semelhantes às observadas no grupo placebo.

Starr et al., 2021.	Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction.	O estudo incluiu pacientes com ICFER, avaliando os efeitos dos inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina, sobre desfechos cardiovasculares em indivíduos com ou sem diabetes mellitus.	Revisão sistemática e meta-análise, que compilou dados de ensaios clínicos randomizados que investigaram os efeitos dos iSGLT2 na ICFER.	iSGLT2, incluindo dapagliflozina e terapia padrão para ICFER VS placebo ou tratamento padrão sem iSGLT2.	O estudo revelou que os inibidores de SGLT2 demonstraram benefícios claros no tratamento da ICFER, com uma redução consistente do risco relativo em pacientes com e sem DM2. Especificamente, a dapagliflozina mostrou uma redução significativa nos desfechos compostos de morte por insuficiência cardíaca e hospitalização, quando comparada tanto a outros iSGLT2 quanto ao placebo. Além disso, os iSGLT2 foram considerados seguros, com eventos adversos semelhantes entre si e ao placebo, sem comprometer a segurança do tratamento.
Maltês et al., 2021.	Dapagliflozin in a real-world chronic heart failure population: how many are actually eligible?	Analisou uma coorte de pacientes, no geral foram incluídos 479 pacientes com IC e desses 155 (32,4%) com ICFER e FEVE $\leq 40\%$, sendo 90 (18,8%) desses pacientes elegíveis para dapagliflozina. Buscando identificar quantos pacientes da vida real seriam elegíveis para o tratamento com dapagliflozina, seguindo os critérios do ensaio clínico DAPA-HF.	Estudo observacional coorte retrospectiva.	Dapagliflozina VS não houve um grupo comparador direto, o estudo focou na elegibilidade dos pacientes em relação aos critérios do DAPA-HF.	O estudo não apresentou diretamente novos dados sobre a eficácia e segurança da dapagliflozina, mas confirmou que, após a aplicação dos critérios do estudo, uma grande parcela de pacientes da vida real com ICFER (>58%) seria elegível para o tratamento. A dapagliflozina foi destacada como uma adição potente ao manejo da ICFER, sugerindo que os benefícios observados no DAPA-HF podem ser amplamente aplicáveis na prática clínica real. O estudo também reafirmou o perfil de segurança favorável da dapagliflozina, conforme demonstrado no DAPA-HF, com baixo risco de eventos adversos graves.

Fonte: produção dos autores.

Diante disso, dos 16 artigos analisados por este trabalho, 13 artigos (81,25%) corroboram o uso da dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e 12 artigos (75%) citaram perfil de segurança favorável, demonstrando benefícios consistentes, como redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC em diferentes subgrupos de pacientes. Enquanto 3 deles (Maltês S et al., 2021, Soleimani H et al., 2024 e Adamson C et al., 2022) (18,75%), recomendam cautela devido as limitações na elegibilidade por causa de comorbidades, como insuficiência renal severa, e a necessidade de monitoramento a longo prazo dos eventos adversos. Nenhum dos artigos se opôs ao uso da dapagliflozina na ICFER.

Já sobre os efeitos/eventos adversos, 75% dos artigos mencionam efeitos adversos, ou seja, 12 deles. Dos artigos analisados, os eventos adversos mais relatados foram eventos adversos renais como declínio transitório na taxa de filtração glomerular (TGF) observado em 10% dos pacientes, infecções geniturinárias com prevalência entre 5-10% e depleção de volume (desidratação) com prevalência de 2-5%. Entretanto, nenhum estudo relata que esses eventos adversos foram totalmente incapacitantes para o uso da dapagliflozina na ICFER, fato corroborado por Butt JH et al., 2022 (A) que analisou a dapagliflozina em pacientes frágeis e reiterou que o medicamento pode ser utilizado independentemente do estado de fragilidade sem maiores riscos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática confirma que a dapagliflozina é uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida - ICFER, demonstrando consistentemente redução na mortalidade cardiovascular e por todas as causas, hospitalizações e redução dos sintomas por IC e melhora da qualidade de vida dos pacientes, independentemente de fatores como idade, IMC, diabetes ou etiologia da doença. Embora alguns eventos adversos tenham sido descritos, todos foram manejáveis e sem riscos adicionais a segurança e terapêutica. A dapagliflozina mostrou benefícios rápidos, especialmente em pacientes com histórico recente de hospitalização, reforçando sua aplicabilidade clínica logo no início do quadro de IC. Apesar da necessidade de mais estudos a longo prazo, as evidências atuais indicam que a dapagliflozina é uma opção a ser considerada no manejo e na otimização da terapia a ICFER.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, C. *et al.* Initial decline (dip) in estimated glomerular filtration rate after initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.

Circulation, Dallas, v. 146, n. 6, p. 438-449, 2022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058910.

ADAMSON, C.; JHUND, P. S.; DOCHERTY, K. F. *et al.* Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. **European Journal of Heart Failure**, Oxford, v. 23, n. 10, p. 1662-1672, 2021. DOI: 10.1002/ejhf.2308.

BERG, D. D.; JHUND, P. S.; DOCHERTY, K. F. *et al.* Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. **JAMA Cardiology**, Chicago, v. 6, n. 5, p. 499-507, 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.7585.

BICHARA, J. L.; BASTOS, L. A.; VILLELA, P. B.; OLIVEIRA, G. M. M. Indicadores socioeconômicos e mortalidade por doença isquêmica do coração e doença cerebrovascular no Brasil de 2000 a 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 120, n. 8, e20220832, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim temático da Biblioteca do Ministério da Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Subsecretaria de Assuntos Administrativos, Divisão de Biblioteca, v. 1, n. 1, mar. 2021.

BUTT, J. H.; DEWAN, P.; MERKELY, B. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin according to frailty in heart failure with reduced ejection fraction: a post hoc analysis of the DAPA-HF trial. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 175, n. 6, p. 820-830, 2022. DOI: 10.7326/M21-4776.

BUTT, J. H.; DOCHERTY, K. F.; JHUND, P. S. *et al.* Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. **European Journal of Heart Failure**, Oxford, v. 24, n. 3, p. 513-525, 2022. DOI: 10.1002/ejhf.2381.

BUTT, J. H.; DOCHERTY, K. F.; PETRIE, M. C. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in men and women with heart failure with reduced ejection fraction: a prespecified analysis of the DAPA-HF trial. **JAMA Cardiology**, Chicago, v. 6, n. 6, p. 678-689, 2021. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0379.

BUTT, J. H.; NICOLAU, J. C.; VERMA, S. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. **European Journal of Heart Failure**, Oxford, v. 23, n. 4, p. 601-613, 2021. DOI: 10.1002/ejhf.2124.

CESTARI, V. R. F. *et al.* Distribuição espacial de mortalidade por insuficiência cardíaca no Brasil, 1996-2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 118, n. 1, p. 41-45, 2022.

DOCHERTY, K. F.; OGUNNIYI, M. O.; ANAND, I. S. *et al.* Efficacy of dapagliflozin in Black versus White patients with heart failure and reduced ejection fraction. **JACC: Heart Failure**, New York, v. 10, n. 1, p. 52-64, 2022. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.08.006.

FU, Q. *et al.* Effect of SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, on left ventricular remodeling in patients with type 2 diabetes and HFrEF. **BMC Cardiovascular Disorders**, London, v. 23, n. 1, art. 544, 2023. DOI: 10.1186/s12872-023-03591-3.

KAPLINSKY, E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. **Drugs in Context**, Manchester, v. 9, 2020. DOI: 10.7573/dic.2019-11-3.

KOSIBOROD, M. N. *et al.* Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. **Circulation**, Dallas, v. 141, n. 2, p. 90-99, 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138.

KUMAR, V. *et al.* **Robbins & Cotran: patologia: bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

MALTÊS, S. *et al.* Dapagliflozin in a real-world chronic heart failure population: how many are actually eligible? **Cardiology**, Basel, v. 146, n. 2, p. 201-206, 2021. DOI: 10.1159/000512432.

MARTINEZ, F. A. *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. **Circulation**, Dallas, v. 141, n. 2, p. 100-111, 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.

McMURRAY, J. J. V. *et al.* A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). **European Journal of Heart Failure**, Oxford, v. 21, n. 5, p. 665-675, 2019. DOI: 10.1002/ejhf.1432.

MENG, W. *et al.* Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington, v. 51, n. 5, p. 1145-1149, 2008. DOI: 10.1021/jm701272q.

MESQUITA, E. T.; JORGE, A. J. L. Tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 414-426, 2010. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000300021.

MOHAMMADNEZHAD, G. *et al.* Cost-effectiveness analysis of dapagliflozin in the management of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF): a systematic review. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, London, v. 20, art. 62, 2022. DOI: 10.1186/s12962-022-00396-7.

OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 118, n. 1, p. 115-373, 2022.

PETRIE, M. C. *et al.* Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 14, p. 1353-1368, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1906.

ROHDE, L. E. P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

SOLEIMANI, H. *et al.* Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors drugs among heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. **ESC Heart Failure**, Chichester, v. 11, n. 2, p. 637-648, 2024. DOI: 10.1002/ehf2.14633.

STARR, J. A.; PINNER, N. A.; LIENBY, K. M.; OSMONSON, A. Impact of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. **Pharmacotherapy**, Lenexa, v. 41, n. 6, p. 526-536, 2021. DOI: 10.1002/phar.2527.

TAFAZZOLI, A. *et al.* A European multinational cost-effectiveness analysis of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction. **European Journal of Health Economics**, Berlin, v. 24, p. 1441-1454, 2023. DOI: 10.1007/s10198-022-01555-6.

THOMAS, M. C.; CHERNEY, D. Z. I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. **Diabetologia**, Berlin, v. 61, p. 2098-2107, 2018. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0.

VELASCO, I. T. *et al.* **Medicina de emergência: abordagem prática**. 14. ed. Barueri: Manole, 2020.

VILAS-BOAS, F.; FOLLATH, F. Tratamento atual da insuficiência cardíaca descompensada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 87, n. 3, p. 369-377, 2006. DOI: 10.1590/S0066-782X2006001600022.

WIVIOTT, S. D. *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.