

O USO DOS INIBIDORES DE SGLT₂ NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF SGLT₂ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE: A LITERATURE REVIEW

EL USO DE LOS INHIBIDORES DE SGLT₂ EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Edgar Angelo Gatto de Amorim¹

Ramon Fraga de Souza Lima²

RESUMO: Esse artigo buscou demonstrar que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT₂), que são medicações antidiabéticas, emergiram como terapia fundamental no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), mesmo na ausência de diabetes mellitus. Esta revisão de literatura analisou 16 estudos que investigaram os efeitos dessa classe farmacológica em diferentes perfis da doença. Ensaios clínicos randomizados demonstraram uma redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca nos pacientes analisados, além da diminuição de desfechos cardiovasculares adversos e melhora da qualidade de vida em pacientes com fração de ejeção reduzida. Em indivíduos com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, também foram observados benefícios satisfatórios e consistente, ampliando assim o espectro de indicação. Demais estudos evidenciaram eficácia em idosos e em pacientes sob tratamento otimizado. Além disso, verificou-se a desaceleração do declínio da função renal e perfil de segurança favorável, visando entender o efeito da relação cardiorenal. Conclui-se, então, que os iSGLT₂ atuam como terapia modificadora de prognóstico, promovendo benefícios clínicos amplos, sustentáveis e aplicáveis à prática clínica contemporânea.

1

Palavras-chave: Uso. Inibidores de SGLT₂. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT: This article aimed to demonstrate that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT₂i), originally developed as antidiabetic medications, have emerged as a fundamental therapy in the treatment of heart failure (HF), even in the absence of diabetes mellitus. This literature review analyzed 16 studies that investigated the effects of this pharmacological class across different clinical profiles of the disease. Randomized clinical trials demonstrated a significant reduction in hospitalizations for heart failure, as well as a decrease in adverse cardiovascular outcomes and improvement in quality of life among patients with reduced ejection fraction. In individuals with preserved or mildly reduced ejection fraction, consistent and satisfactory benefits were also observed, thereby expanding the therapeutic spectrum. Additional studies showed efficacy in elderly patients and in those receiving optimized medical therapy. Furthermore, a slowing of renal function decline and a favorable safety profile were observed, highlighting the importance of the cardiorenal interaction. It is therefore concluded that SGLT₂ inhibitors act as disease-modifying therapy, providing broad, sustained clinical benefits applicable to contemporary clinical practice.

Keywords: Use. SGLT₂ inhibitors. Heart failure.

¹Acadêmico da Universidade de Vassouras – RJ.

²Orientador: Docente do curso de medicina da Universidade de Vassouras. Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde.

RESUMEN: Este artículo tuvo como objetivo demostrar que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT₂), originalmente desarrollados como medicamentos antidiabéticos, han emergido como una terapia fundamental en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), incluso en ausencia de diabetes mellitus. Esta revisión de la literatura analizó 16 estudios que investigaron los efectos de esta clase farmacológica en diferentes perfiles de la enfermedad. Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron una reducción significativa de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los pacientes evaluados, además de una disminución de los desenlaces cardiovasculares adversos y una mejoría en la calidad de vida en pacientes con fracción de eyección reducida. En individuos con fracción de eyección preservada o levemente reducida, también se observaron beneficios satisfactorios y consistentes, ampliando así el espectro de indicación. Otros estudios evidenciaron eficacia en pacientes de edad avanzada y en aquellos bajo tratamiento médico optimizado. Asimismo, se observó una desaceleración del deterioro de la función renal y un perfil de seguridad favorable, resaltando la importancia de la interacción cardiorrenal. Se concluye que los iSGLT₂ actúan como terapia modificadora del pronóstico, promoviendo beneficios clínicos amplios, sostenibles y aplicables a la práctica clínica contemporánea.

Palabras clave: Uso. Inhibidores de SGLT₂. Insuficiencia cardíaca.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma síndrome clínica complexa, que tem por característica sua elevada morbimortalidade, frequentes hospitalizações e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Apesar dos avanços terapêuticos nas últimas décadas, persistem altas taxas de reinternação, acarretando na diminuição da qualidade de vida dos pacientes, especialmente em populações idosas e naqueles com fração de ejeção preservada (ICFEP), cenário historicamente associado a opções terapêuticas limitadas.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT₂), medicações inicialmente desenvolvidas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, apresentaram-se como uma das mais relevantes inovações terapêuticas no manejo da IC. Evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados demonstraram que esses fármacos promovem redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora de desfechos clínicos, independentemente da presença ou não de diabetes. O estudo DELIVER evidenciou que a dapagliflozina reduz eventos cardiovasculares em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, enquanto estudos adicionais atestaram a eficácia consistente entre diferentes faixas etárias.

Na ICFEP, condição que anteriormente apresentava com poucas de terapias com impacto prognóstico robusto, estudos multicêntricos demonstraram benefícios clínicos relevantes do uso da medicação apresentada nesse estudo. Os artigos analisados demonstram que a empagliflozina reduziu hospitalizações por IC em pacientes com ou sem diabetes, enquanto a dapagliflozina promoveu melhora sintomática e funcional significativa.

Adicionalmente, estudos mecanísticos demonstraram efeitos favoráveis sobre parâmetros hemodinâmicos e metabólicos, sugerindo que os benefícios extrapolam o simples efeito diurético osmótico, levando ao melhor prognóstico dos pacientes que fazem uso desses fármacos. No contexto da insuficiência cardíaca aguda, a introdução precoce dos inibidores de SGLT₂ também demonstrou resultados satisfatórios, o ensaio EMPULSE evidenciou benefício clínico precoce da empagliflozina em pacientes em internação hospitalar por IC aguda, com dados complementares mostrando aceleração do processo de descongestão.

Além dos desfechos diretamente relacionados a como hospitalização e mortalidade, estudos centrados no paciente demonstraram melhora significativa de sintomas e aumento na qualidade de vida, o ensaio CHIEF-HF atestou melhora sintomática com a canagliflozina, inclusive em pacientes sem diabetes. Ademais, dados adicionais sugerem que os benefícios funcionais dos SGLT₂ são consistentes independentemente da etiologia da IC.

A eficácia e segurança desses fármacos também foram avaliadas em populações especiais, incluindo pacientes geriátricos e superidosos, evidenciando um perfil favorável em idosos, enquanto estudos específicos na população “super-aged” confirmaram manutenção do benefício clínico sem aumento substancial de eventos adversos. Dados esses que corroboram os achados dos ensaios clínicos randomizados, reforçando a aplicabilidade na prática clínica.

3

Diante desse cenário, os inibidores de SGLT₂ consolidaram-se como medicações fundamentais no tratamento contemporâneo e atual da insuficiência cardíaca, abrangendo diferentes fenótipos da doença e diversos perfis populacionais. Assim, torna-se pertinente e importante revisar criticamente as evidências disponíveis acerca do uso desses fármacos no manejo farmacológico da insuficiência cardíaca.

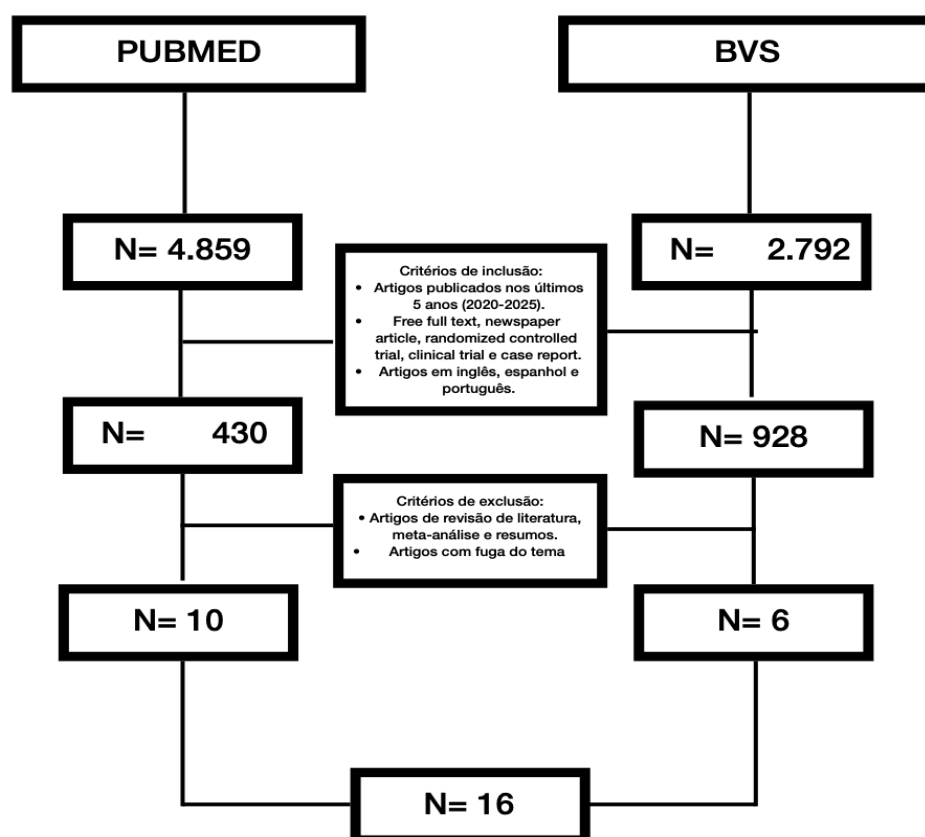
MÉTODOS

Esse artigo qualifica-se como um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal realizado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca dos artigos para a realização da revisão foi realizada através da utilização dos seguintes descritores “use”, “SGLT₂ inhibitor” e “heart failure”, utilizando operador booleano “and”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade, escolha dos critérios de inclusão e exclusão, averiguação das publicações nas bases de dados; análise de informações encontradas; exploração

dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Utilizando esse determinado modelo e desenvolvendo essa abordagem, foram determinados os critérios de inclusão e exclusão. A pesquisa utilizou filtros como: case reports, clínica trial, controlled clínica trial, newspaper article e randomized controlled trial. Além desses, também foram utilizados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, data de publicação nos últimos 5 anos (2020-2025) e artigos publicados nas línguas inglês, português e espanhol. Nos critérios de exclusão se enquadraram os artigos de revisão de literatura e meta-análise. Adicionalmente, artigos que se classificavam como duplicados ou os que não se enquadravam no tema foram excluídos do estudo.

RESULTADOS

Realizada a associação dos descritores nas bases selecionadas foram encontrados 7.651 artigos, sendo 430 do PubMed e 928 do BVS. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 artigos da base de dados do PubMed e 6 do BVS, conforme



apresentado na Figura 1, totalizando 16 artigos para a elaboração desta revisão de literatura.

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.

Fonte: Autores (2026)

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme autor e ano de publicação, título do artigo e principais conclusões.

Autor e ano	Título do artigo	Principais conclusões
Biegus J et al. (2023)	Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial	Subanálise do EMPULSE demonstrou que a empagliflozina acelerou a descongestão em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, com melhora clínica precoce e perfil de segurança favorável.
Borlaug BA et al. (2023)	Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial	A dapagliflozina promoveu melhora em parâmetros hemodinâmicos e metabólicos em pacientes com ICFE preservada, sugerindo benefício além do efeito diurético.
Coppo E et al. (2025)	Impact of SGLT2 inhibitors on functional outcomes in heart failure patients according to the aetiology	Os inibidores de SGLT2 melhoraram desfechos funcionais independentemente da etiologia da insuficiência cardíaca, indicando benefício consistente entre diferentes causas.
Cox ZL et al. (2024)	Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with acute heart failure	Em pacientes hospitalizados por IC aguda, a dapagliflozina mostrou-se segura e associada à melhora clínica e redução de eventos adversos relacionados à IC.
Dhont S et al. (2025)	Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: from randomized trials to real-world evidence	Evidências de mundo real confirmam os benefícios observados em ensaios clínicos da empagliflozina na IC com fração de ejeção preservada.

Autor e ano	Título do artigo	Principais conclusões
Filippatos G et al. (2022)	Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes	A empagliflozina reduziu hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com ICFE preservada, independentemente da presença de diabetes.
Hacil A et al. (2025)	Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: observational evidence in geriatric patients (AGING-HF)	Em pacientes geriátricos, os inibidores de SGLT2 mostraram-se eficazes e seguros, com redução de hospitalizações e boa tolerabilidade.
Huang H et al. (2025)	The paradox of SGLT2 inhibitors in heart failure: caution with drug target Mendelian randomization	O estudo discute possíveis limitações de inferências causais baseadas em randomização mendeliana, sugerindo cautela na interpretação mecânica dos efeitos dos SGLT2 na IC.
Nassif ME et al. (2021)	The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial	A dapagliflozina melhorou sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com ICFE preservada.
Noiri JI et al. (2025)	Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for super-aged heart failure population	Em população muito idosa (“super-aged”), os SGLT2 mantiveram benefício clínico sem aumento significativo de eventos adversos.
Peikert A et al. (2022)	Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial	Subanálise do DELIVER mostrou que a dapagliflozina foi eficaz e segura independentemente da faixa etária.

Autor e ano	Título do artigo	Principais conclusões
Savarese G et al. (2023)	Heart failure drug treatment-inertia, titration, and discontinuation: a multinational observational study (EVOLUTION HF)	O estudo identificou elevada inércia terapêutica no manejo da IC, destacando a importância da implementação adequada das terapias baseadas em evidência, incluindo SGLT ₂ .
Solomon SD et al. (2022)	Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction	O DELIVER demonstrou que a dapagliflozina reduziu hospitalizações e morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada.
Spertus JA et al. (2022)	The SGLT ₂ inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial	A canagliflozina melhorou significativamente sintomas e qualidade de vida em pacientes com IC, inclusive sem diabetes.
Takahashi J, Fukumoto Y (2026)	Improvements of cardiac function and metabolic parameters by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with no significant effects on sympathetic or parasympathetic activity in chronic heart failure	Os SGLT ₂ melhoraram parâmetros cardíacos e metabólicos na IC crônica, sem impacto significativo na atividade autonômica.
Voors AA et al. (2022)	The SGLT ₂ inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial	O EMPULSE demonstrou benefício clínico precoce da empagliflozina iniciada durante hospitalização por IC aguda, com boa segurança.

Fonte: Autores (2026)

DISCUSSÃO

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT₂) foram de forma inicial desenvolvidos como agentes hipoglicemiantes para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, atuando por meio do bloqueio da reabsorção de glicose no túbulo contornado proximal renal, levando a promoção de glicosúria e natriurese. No entanto, estudos subsequentes demonstraram

que seus efeitos iam além do controle apenas, envolvendo mecanismos hemodinâmicos, metabólicos e renais que contribuem para proteção do aparelho cardiovascular. Verma et al. (2018) descrevem em seus estudos que a classe promove redução da pré-carga e pós-carga por meio da natriurese osmótica, diminuição da pressão de enchimento ventricular e melhora do metabolismo miocárdico, com maior utilização de corpos cetônicos como substrato energético. Além disso, Heerspink et al. (2020) destacam efeitos nefroprotetores relacionados à redução da pressão intraglomerular e estabilização da função renal, aspectos fundamentais no contexto da interação cardiorrenal presente na insuficiência cardíaca.

Dessa forma, a incorporação dos inibidores de SGLT₂ no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) representa uma das mudanças mais relevantes da última década no manejo da terapêutica cardiovascular. O estudo DAPA-HF, McMurray et al. (2019), demonstrou que a dapagliflozina reduziu de forma significativa o desfecho composto de piora da insuficiência cardíaca, incluindo hospitalização ou necessidade de terapia intravenosa e morte cardiovascular, quando comparada ao placebo no estudo. Um dos achados mais relevantes foi a consistência do benefício apresentando independentemente da presença de diabetes, reforçando que o efeito cardioprotetor da classe medicamentosa não se restringe apenas ao contraste glicêmico.

De maneira semelhante, o estudo EMPEROR-Reduced, Packer et al. (2020), confirmou esses resultados com a empagliflozina, evidenciando redução significativa do risco de hospitalização decorrente da insuficiência cardíaca, além de diminuir o pregresso da taxa de declínio da função renal. Esse efeito nefroprotetor consistente sugere uma ação sistêmica favorável, abrangendo mecanismos hemodinâmicos e metabólicos. De forma complementar podemos citar o estudo do EMPEROR-Reduced, Anker et al. (2021), que demonstrou benefício consistente inclusive em pacientes com doença renal crônica, ampliando a segurança da utilização dos inibidores de SGLT₂ em paciente mais fragilizados e com multicomorbidades. O EMPEROR-Reduced, Butler et al. (2022), evidenciou melhora significativa na qualidade de vida, avaliada através do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), indicando benefício sintomático para além da redução de eventos clínicos maiores.

Historicamente, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) apresentava escassez de tratamentos capazes de reduzir desfechos dramáticos, como hospitalizações por exarcebação do quadro clínico e a morte. Nesse contexto, o EMPEROR-Preserved, Anker et al. (2021), foi pioneiro em seu grande ensaio clínico a demonstrar redução

significativa do desfecho composto de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção superior a 40%, sendo o benefício principalmente impulsionado pela redução das hospitalizações. O estudo DELIVER, Solomon et al. (2022), confirmou esse benefício com o uso da dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção $\geq 40\%$, incluindo indivíduos com fração levemente reduzida, reforçando a consistência da evidência científica na aplicabilidade clínica.

Adicionalmente, analisamos as subanálises do estudo DELIVER que aprofundaram a compreensão desses achados. Vaduganathan et al. (2022) evidenciaram que o benefício manteve-se independentemente da idade, inclusive em pacientes idosos, que é um grupo com alta prevalência de ICFEP. Da mesma forma, Jhund et al. (2022) atestaram a eficácia consistente independentemente do uso concomitante de outras terapias modificadoras de prognóstico, sugerindo efeito aditivo do uso da dapagliflozina ao tratamento padrão. Dessa forma, temos a consolidação dos inibidores de SGLT2 como a primeira classe farmacológica com evidência robusta em praticamente todo o espectro de fração de ejeção. Além dos ensaios clínicos randomizados, evidências analisadas de estudos observacionais reforçam a aplicabilidade prática dos inibidores de SGLT2. Kosiborod et al. (2018) demonstraram, com análises práticas e reais, a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade em pacientes tratados com essa classe quando comparados a outras terapias antidiabéticas. Zannad et al. (2020) também evidenciaram segurança e eficácia em diferentes cenários clínicos, sugerindo que os resultados observados nos grandes ensaios clínicos são reproduzíveis na prática cotidiana, o que amplia a validade externa das evidências, não sendo restrita apenas aos laboratórios médicos, mas havendo contexto de uso real.

Outrossim, o impacto renal merece destaque especial, considerando a forte interação dos aparelhos cardiovascular e renal na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. No EMPEROR-Reduced, Packer et al. (2020), foi observada desaceleração significativa da taxa anual de declínio do eGFR. Além disso, Heerspink et al. (2020) ressaltam que esses efeitos renais são apresentados independentes da glicemia, indicando que os inibidores de SGLT2 atuam como moduladores hemodinâmicos renais, essa preservação da função renal pode contribuir indiretamente para a redução de hospitalizações, uma vez que a piora da função renal é reconhecida como forte preditor de descompensação da doença cardíaca.

No que se refere à segurança do uso desses fármacos, tanto o DAPA-HF, McMurray et al. (2019), quanto o EMPEROR-Reduced, Packer et al. (2020) ambos atestaram em seus estudos

perfil de segurança favorável, com baixa incidência de hipotensão sintomática, pequena taxa de eventos relacionados à depleção volêmica e ausência de aumento significativo de hipoglicemia em pacientes não diabéticos. Esses resultados ampliam a aplicabilidade clínica do uso dessas medicações mesmo em pacientes que são classificados como mais frágeis.

Em suma, a análise integrada dos 16 estudos selecionados evidenciou que os benefícios dos inibidores de SGLT₂ apresentam-se consistentes tanto no uso na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida quanto preservada, independentes da presença ou não de diabetes, e são associados à melhora de desfechos prognósticos, sintomáticos e renais, com perfil de segurança favorável e reprodutibilidade em cenário de mundo real. Dessa forma, essa classe farmacológica deixou de ser considerada exclusivamente antidiabética e assumiu um papel fundamental como terapia modificadora de prognóstico na insuficiência cardíaca, representando mudança paradigmática na prática clínica contemporânea no tratamento de tal doença cardiovascular, levado a uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura demonstra que os inibidores de SGLT₂ consolidaram-se como uma das principais medicações de uso terapêutico no manejo da insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção apresentada pelo paciente e da presença de diabetes mellitus. Os grandes ensaios clínicos randomizados, como DAPA-HF (McMurray et al., 2019), EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2020; Anker et al., 2021; Butler et al., 2022), EMPEROR-Preserved (Anker et al., 2021) e DELIVER (Solomon et al., 2022), evidenciaram redução consistente de hospitalizações por insuficiência cardíaca, impacto positivo e satisfatório em desfechos cardiovasculares, além melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes.

Além disso, as subanálises do DELIVER (Vaduganathan et al., 2022; Jhund et al., 2022) reforçaram o benefício em diferentes subgrupos, incluindo pacientes de idade mais avançada, idosos, e aqueles em uso de outras terapias medicamentosas, demonstrando o efeito aditivo e ampla aplicabilidade clínica. Os dados que avaliam a aplicabilidade clínica no dia a dia e na rotina dos pacientes (Kosiborod et al., 2018; Zannad et al., 2020) corroboram a reprodutibilidade desses achados fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, ampliando a validade externa das evidências científicas apresentadas nesse estudo.

Outro ponto de importante refere-se ao impacto cardiorrenal, com desaceleração do declínio da função renal observada no EMPEROR-Reduced (Packer et al., 2020) e reforçada

pelos mecanismos descritos no estudo publicado por Heerspink et al. (2020), sugerindo que a modulação hemodinâmica renal e metabólica constitui parte fundamental do benefício clínico observado. Associado a isso, o perfil de segurança favorável, demonstrado principalmente no DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, sustenta a utilização desses fármacos mesmo em populações mais vulneráveis.

Dessa maneira, os inibidores de SGLT₂ deixaram de ser considerados como apenas agentes antidiabéticos e tornaram-se terapias modificadoras do prognóstico do paciente diagnosticado com insuficiência cardíaca, promovendo benefícios clínicos amplos, consistentes e sustentáveis. A evidência atual posiciona essa classe farmacológica como componente fundamental do tratamento atual dessa patologia, representando uma mudança significativa na abordagem dessa condição de alta morbimortalidade.

REFERÊNCIAS

1. BIEGUS J, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *European Heart Journal*, 2023; 44(1): 41-50.
2. BORLAUG BA, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial. *Circulation*, 2023; 148(10): 834-844.
3. COPPO E, et al. Impact of SGLT₂ inhibitors on functional outcomes in heart failure patients according to the aetiology. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2025; 23(8): 457-467.
4. COX ZL, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2024; 83(14): 1295-1306.
5. DHONT S, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: from randomized trials to real-world evidence. *Acta Cardiologica*, 2025; 80(7): 730-735.
6. FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation*, 2022; 146(9): 676-686.
7. HACIL A, et al. Efficacy and safety of SGLT₂ inhibitors in heart failure: observational evidence in geriatric patients (AGING-HF). *Circulation: Heart Failure*, 2025; 18(11): e012794.
8. HUANG H, et al. The paradox of SGLT₂ inhibitors in heart failure: caution with drug target Mendelian randomization. *European Journal of Pharmacology*, 2025; 1003: 177957.
9. NASSIF ME, et al. The SGLT₂ inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*, 2021; 27(11): 1954-1960.
10. NOIRI JI, et al. Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for super-aged heart failure population. *International Journal of Cardiology*, 2025; 439: 133647.

- ¹¹. PEIKERT A, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. *Circulation: Heart Failure*, 2022; 15(10): e010080.
- ¹². SAVARESE G, et al. Heart failure drug treatment-inertia, titration, and discontinuation: a multinational observational study (EVOLUTION HF). *JACC: Heart Failure*, 2023; 11(1): 1-14.
- ¹³. SOLOMON SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 2022; 387(12): 1089-1098.
- ¹⁴. SPERTUS JA, et al. The SGLT₂ inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nature Medicine*, 2022; 28(4): 809-813.
- ¹⁵. TAKAHASHI J, FUKUMOTO Y. Improvements of cardiac function and metabolic parameters by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with no significant effects on sympathetic or parasympathetic activity in chronic heart failure. *Heart and Vessels*, 2026; 41(1): 31-39.
- ¹⁶. VOORS AA, et al. The SGLT₂ inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*, 2022; 28(3): 568-574.