

Avanços na farmacoterapia da Insuficiência Cardíaca: os Inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2) como opção terapêutica

Advances in the pharmacotherapy of Heart Failure: type 2 sodium-glucose cotransporter Inhibitors (SGLT2) as a therapeutic option

Avances en la farmacoterapia de la Insuficiencia Cardíaca: los Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) como opción terapéutica

Recebido: 08/02/2023 | Revisado: 23/02/2023 | Aceitado: 24/02/2023 | Publicado: 01/03/2023

Marcilyo Max Bezerra Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9385-7649>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: marciliomaxxx@gmail.com

Arlen Mara Caminha Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1661-4966>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: arlemara@hotmail.com

Jefferson Noronha Bezerra Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5648-2457>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jefin_nbs@hotmail.com

Leonardo Francisco da Silva Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0837-4827>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: leonard-gui@hotmail.com

Daniel Matos de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2089-1480>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: daniel.matos846@gmail.com

Edvaldo Lucas da Costa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-9767>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: dredvaldocosta@gmail.com

Italo Rossi Roseno Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2871-9466>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: italorossimartins@gmail.com

Resumo

Apesar das opções terapêuticas atualmente disponíveis para a Insuficiência Cardíaca (IC), esta patologia ainda é responsável por altas taxas de morbimortalidade na população. Frente a essas limitações terapêuticas atuais, justifica-se o desenvolvimento de estudos para avaliarem a eficácia de novas drogas na IC, dentre estas os inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (SGLT2). Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é avaliar os benefícios e as limitações dos inibidores SGLT2 no manejo da IC. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada a partir das bases de dados PubMed e BVS. Analisou-se sete estudos clínicos randomizados controlados por placebo, a partir dos quais verificou-se que os inibidores SGLT2 apresentaram efeito terapêutico promissor, com ação cardioprotetora e renoprotetora, em um amplo espectro da IC, reduzindo o risco de hospitalizações e de mortes por causas cardiovasculares, independente da presença ou ausência de DM2, além de serem seguros e bem tolerados. Portanto, o uso dos Inibidores SGLT2 representa uma alternativa terapêutica adicional eficaz, segura e com potencial de modificar a morbimortalidade da IC.

Palavras-chave: Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Insuficiência cardíaca; Eficácia.

Abstract

Despite the therapeutic options currently available for Heart Failure (HF), this pathology is still responsible for high rates of morbidity and mortality in the population. Faced with these current therapeutic limitations, the development of studies to evaluate the effectiveness of new drugs in HF is justified, among them the sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors. In this context, the objective of this work is to evaluate the benefits and limitations of SGLT2

inhibitors in the management of HF. The present study is an integrative literature review carried out from the PubMed and VHL databases. Seven randomized clinical studies controlled by placebo were analyzed, from which it was verified that SGLT2 inhibitors presented promising therapeutic effect, with cardioprotective and renoprotective action, in a broad spectrum of HF, reducing the risk of hospitalizations and deaths from causes cardiovascular effects, regardless of the presence or absence of DM2, in addition to being safe and well tolerated. Therefore, the use of SGLT2 inhibitors represents an additional effective and safe therapeutic alternative with the potential to modify the morbidity and mortality of HF.

Keywords: Sodium-glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart failure; Efficacy.

Resumen

A pesar de las opciones terapéuticas actualmente disponibles para la Insuficiencia Cardíaca (IC), esta patología aún es responsable de altas tasas de morbilidad y mortalidad en la población. Ante estas limitaciones terapéuticas actuales, se justifica el desarrollo de estudios para evaluar la eficacia de nuevos fármacos en la IC, entre ellos los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). En este contexto, el objetivo de este trabajo es evaluar los beneficios y limitaciones de los inhibidores de SGLT2 en el manejo de la IC. El presente estudio es una revisión integrativa de la literatura realizada a partir de las bases de datos PubMed y BVS. Se analizaron siete estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, a partir de los cuales se verificó que los inhibidores de SGLT2 presentaron efecto terapéutico prometedor, con acción cardioprotectora y renoprotectora, en un amplio espectro de IC, reduciendo el riesgo de hospitalizaciones y muertes por causas efectos cardiovasculares, independientemente de la presencia o ausencia de DM2, además de ser seguro y bien tolerado. Por lo tanto, el uso de inhibidores de SGLT2 representa una alternativa terapéutica adicional, eficaz y segura, con potencial para modificar la morbimortalidad de la IC.

Palabras clave: Inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2; Insuficiencia cardíaca; Eficacia.

1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade do miocárdio de ejetar o sangue de forma a atender às necessidades metabólicas do organismo, ou somente pode fazê-lo às custas de elevadas pressões de enchimento ventricular. Esta patologia pode ser originada a partir de alterações funcionais ou estruturais cardíacas, as quais resultará em anormalidades na função sistólica, gerando redução do volume sistólico, ou anormalidades na função diastólica, causando defeito no enchimento ventricular (SBC, 2018).

Essa condição clínica pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), com a gravidade dos sintomas e com o tempo de progressão da patologia. A principal terminologia usada para categorizar a IC baseia-se na FEVE, e compreende pacientes com FEVE normal ($\geq 50\%$) ou IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), e aqueles com FEVE reduzida ($< 40\%$) ou IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), e por último, os pacientes com FEVE intermediária (40 – 49%). A classificação dos pacientes a partir da FEVE possui significativa importância na prática clínica, pois esses subgrupos diferem em relação às suas etiologias, comorbidades associadas e respostas terapêuticas (Lara, et al., 2021).

Em relação a classificação quanto a gravidade dos sintomas, utiliza-se os parâmetros da New York Heart Association (NYHA), que avalia a sintomatologia a partir da tolerância aos exercícios, variando desde pacientes assintomáticos (NYHA I) à aqueles com sintomatologia mesmo em repouso (NYHA IV). Essa classificação tem importância para avaliar o paciente clinicamente, assim como, auxiliar no manejo terapêutico e possui implicações prognósticas (SBC, 2018).

Conforme o tempo de progressão, a IC pode ser dividida em crônica e aguda, o primeiro subtipo sugere um processo patológico persistente e progressivo, enquanto o último refere-se a alteração recentes e rápidas que necessitam de intervenções terapêuticas imediatas (Lara, et al., 2021).

A IC é considerada um problema de saúde pública de repercussões mundiais que atinge cerca de 26 milhões de pacientes no mundo. O Brasil, em 2015, apresentava 2.846.000 de indivíduos com IC, correspondendo à cerca de 2% da população adulta (Pereira & Silva, 2022). Além disso, no Brasil, entre 2008 e 2017, a IC foi a principal causa de internação hospitalar por doenças cardiovasculares, cerca de 2 milhões de internações. Considerando o público de idosos, a IC é a segunda maior causa de internações. Frente a essa alta prevalência, a IC foi responsável por um gasto estimado ao sistema público de saúde, no ano 2015,

de R\$ 22,1 bilhões de reais (Lara, et al., 2021).

A base farmacológica utilizada atualmente no tratamento da IC é representada principalmente pelo uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), dos bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRAs), dos betabloqueadores, dos antagonistas dos receptores mineralocorticoides e, recentemente, dos inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (sacubitril/valsartana), que podem ser indicados isoladamente ou em associação (Cardoso, et al., 2021).

Apesar dessa terapia tradicional apresentar considerável potencial para modificar o prognóstico na IC, ainda é incapaz de reduzir de forma satisfatória as taxas de prevalência, de hospitalizações e de morbimortalidade gerada por essa patologia. Assim, frente a essas limitações terapêuticas atuais, justifica-se o desenvolvimento de inúmeros estudos para avaliarem a eficácia de novas drogas na IC, dentre estas os inibidores do cotransportador sódio-glicose do tipo 2 (Braga, et al., 2020).

Os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) são fármacos antidiabéticos introduzidos inicialmente, em 2013, para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Por outro lado, estudos posteriores evidenciaram que o uso dessa classe de fármacos em pacientes com IC sintomática de fração de ejeção reduzida, diabéticos ou não diabéticos, estava relacionado à redução significativa da mortalidade cardiovascular e dos desfechos associados a IC, incluindo hospitalizações. Frente aos benefícios do uso dos inibidores SGLT2 no contexto da IC, a partir de 2019, a Food and Drug Administration (FDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovaram o uso desses fármacos nos pacientes com IC sintomática de fração de ejeção reduzida (Martins, et al., 2021).

Os receptores SGLT2, sítio primário de atuação dos inibidores SGLT2, estão presentes nos túbulos contorcidos proximais dos néfrons cujo objetivo é reabsorver glicose e sódio. Os inibidores SGLT2 atuam inibindo esses receptores, de modo que ocorre redução da capacidade de reabsorver glicose e sódio, promovendo a excreção dessas substâncias na urina e, por consequência, diminuindo os seus níveis plasmáticos. Apesar do mecanismo de ação relacionado ao DM2 ser bem caracterizado, os detalhes fisiopatológicos e os mecanismos de ação exatos pelos quais os inibidores SGLT2 atuam na IC ainda não são totalmente esclarecidos (Lan, et al., 2019; Pradhan, et al., 2019).

Diante da compreensão incipiente do modo pelo qual essa classe de fármacos atua, inúmeras hipóteses, de ações diretas ou indiretas sobre o sistema cardiovascular, foram desenvolvidas a fim de justificar os efeitos pelos quais os inibidores SGLT2 exercem efeito cardioprotetor na IC, dentre elas: diminuição dos níveis pressóricos, maior natriurese, otimização do controle glicêmico, prevenção do remodelamento miocárdico, melhora do metabolismo e da bioenergética cardíaca, inibição do sistema nervoso simpático, perda de peso, prevenção de inflamação, prevenção de lesões de isquemia miocárdica, inibição dos canais de Na⁺/H⁺, aumento da autofagia e degradação lisossomal, redução da gordura epicárdica, redução da hiperuricemia, inibição dos SGLT1, aumento das células progenitoras pró-vasculares, aumento dos níveis de eritropoietina, redução do estresse oxidativo e melhora da função vascular (Li, et al., 2021; Martins, et al., 2021).

De acordo com a American Heart Association, a previsão é um crescimento de 46% na prevalência de pacientes com IC até o ano 2030. Esse aumento ocorre à medida que os fatores de risco para a IC tornam-se mais frequentes na população, dentre eles: hipertensão arterial sistêmica, obesidade, diabetes e envelhecimento populacional (Lara, et al., 2021). Frente a esse problema de saúde com repercussões mundiais, torna-se relevante analisar o uso de terapias inovadoras e eficazes no controle da IC, como os inibidores SGLT2. Assim este trabalho objetiva proporcionar uma melhor compreensão dos efeitos cardioprotetores decorrentes do uso dos inibidores SGLT2 na IC e, dessa forma, melhor respaldar profissionais da área da saúde quanto aos benefícios e limitações do uso dessa classe farmacológica na IC.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo é avaliar a ação cardioprotetora do uso dos inibidores SGLT2 na IC, compreendendo o modo de ação dessa classe de fármacos, seus benefícios e suas limitações na farmacoterapia do paciente com IC.

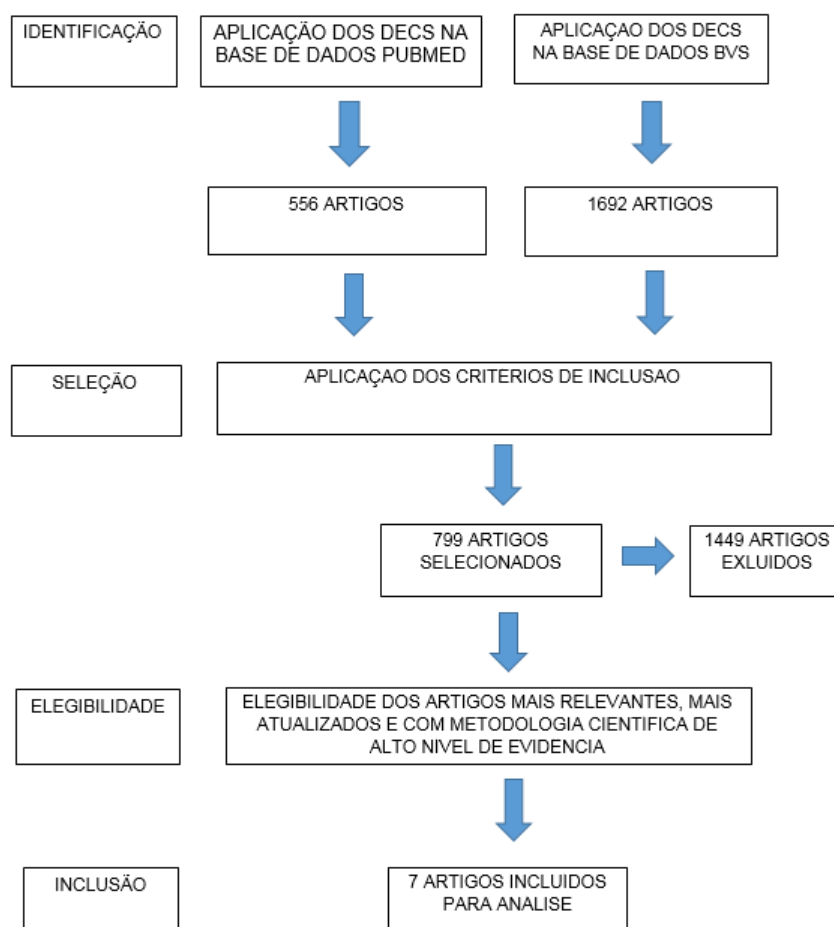
Utilizou-se o método PICO, estratégia baseada em evidências científicas, para a elaboração da questão norteadora deste estudo. PICO é um acrônimo em que a letra P, I, C e O representam a população, a intervenção, a comparação e o desfecho, respectivamente (Latorraca, et al., 2019). Assim, neste estudo, foi definido o acrônimo: P - pacientes com IC, I - uso dos inibidores SGLT2, C – não se aplica, O – efeito cardioprotetor. Portanto, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: Há efeito cardioprotetor decorrente do uso dos inibidores SGLT2 pelos pacientes com IC?

A pesquisa ocorreu entre o período de junho a dezembro de 2022, através da busca de estudos publicados nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde-Regional (BVS). Os descritores utilizados para a busca dos estudos, em língua inglesa, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram: “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Heart Failure” e “Efficacy”, combinados com o uso do operador booleano AND. Estes termos foram combinados de diferentes formas a fim de gerar uma busca plena.

Os critérios de inclusão aplicados na pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 5 anos, em idioma em inglês, na íntegra, com o tema em consonância com a pergunta norteadora desta pesquisa. Por outro lado, os critérios de exclusão utilizados foram: estudos que não atendiam à tipologia metodológica de ensaios clínicos randomizados, que foram publicados fora do corte temporal dos últimos 5 anos, duplicados nas bases de dados utilizadas, incompletos ou que estavam em desacordo com a temática central deste estudo.

O fluxograma abaixo (Figura 1) resume o processo de identificação, de seleção, de elegibilidade e de inclusão dos artigos:

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



A figura destaca as fases de identificação, de seleção, de elegibilidade e de inclusão dos artigos analisados por este estudo. Durante este processo, foram aplicados nas bases de dados os DeCS, os critérios de inclusão, os critérios de exclusão e, ao final, foram elegíveis e incluídos 7 estudos clínicos randomizados e controlados por placebo para análise. Fonte: Autores (2022).

A qualidade científica de uma revisão integrativa é definida a partir do nível de evidência dos seus estudos científicos que a compõe. Assim, para a confecção desta presente revisão integrativa foram utilizados exclusivamente ensaios clínicos randomizados, tipologia metodológico que assegura o mais alto nível de evidência científica, garantindo a significativa confiabilidade das informações veiculadas neste estudo (Sharma et al., 2020).

3. Resultados

Nesta revisão integrativa, analisou-se 7 estudos que atenderam aos critérios de inclusão inicialmente propostos. Quanto ao delineamento metodológico dos artigos selecionados para análise, todos tratavam-se de estudos clínicos randomizados controlados por placebo N = 7 (100%), conferindo-lhes alto nível de evidência. Além disso, quanto a base de dados utilizada, 6 artigos foram selecionados a partir do PUBMED N= 6 (85,7 %) e 1 artigo a partir da BVS N= 1 (14,3%), conforme o Quadro 1:

Quadro 1 - Detalhamento dos artigos selecionados de acordo com a autoria, o ano de publicação, o título do artigo, a tipologia do estudo e a base de dados utilizada.

AUTORES (ANO)	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	BASE DE DADOS
Voors, et al. (2022).	The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	PUBMED
Nassif, et al. (2021).	The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	PUBMED
Bohm, et al. (2021).	Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure	Estudo clínico randomizado controlado por placebo	PUBMED
Anker, et al. (2021)	Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo	BVS
Packer, et al. (2020)	Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo	PUBMED
Mcmurray, et al. (2019)	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction	Estudo multicêntrico, randomizado, fase 3 e controlado por placebo	PUBMED
Spertus, et al. (2022)	The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	PUBMED

Neste quadro, destaca-se o delineamento metodológica utilizado para a seleção dos artigos para análise: todos tratavam-se de estudos clínicos randomizados controlados por placebo, característica esta que confere alto nível de evidência para o presente estudo. Além disso, evidencia-se que a maioria dos artigos analisados foram selecionados a partir da base de dados PUBMED N= 6 (85,7 %). Fonte: Autores (2022).

A partir da pergunta norteadora desta pesquisa citada acima, investigou-se os principais resultados e conclusões presentes nos artigos selecionados. O Quadro 2, abaixo, resume os principais desfechos clínicos verificados nos estudos:

Quadro 2 - Síntese dos resultados dos desfechos clínicos avaliados em cada artigo analisado.

AUTORES (ANO)	SÍNTESE DOS DESFECHOS CLÍNICOS
Voors, et al. (2022)	Estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego demonstrou que a empagliflozina apresenta benefício clínico quando usada em pacientes hospitalizados devido quadro de IC aguda, além de ser segura e bem tolerada quando introduzida na fase aguda.
Nassif, et al. (2021)	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, verificou que o uso da dapagliflozina 10mg/dia melhorou significativamente a sintomatologia e as limitações físicas dos pacientes com ICfEp.
Bohm, et al. (2021).	Estudo clínico randomizado demonstrou que o uso da empagliflozina 10mg/dia em pacientes com IC fração reduzida não apresenta interações significativas na PAS, de modo que o seu uso é seguro mesmo quando iniciado em pacientes com níveis baixos de PAS.
Anker, et al. (2021)	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, evidenciou que o uso de empagliflozina em pacientes com ICfEp reduziu o desfecho primário composto por morte cardiovascular ou hospitalizações por IC, independente da presença ou ausência de diabetes.
Packer, et al. (2020)	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo demonstrou benefícios cardiovasculares e renais a partir do uso da empagliflozina 10mg/dia em pacientes com ICfEr.
Mcmurray, et al. (2019)	Estudo multicêntrico, randomizado, fase 3 e controlado por placebo constatou que o uso da dapagliflozina 10mg/dia, em comparação com placebo, em pacientes com ICfEr reduz o risco de piora clínica ou morte por causas cardiovasculares, independente da presença ou ausência de diabetes tipo 2.
Spertus, et al. (2022)	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo evidenciou que o uso da canagliflozina 100mg/dia, em comparação com o placebo, melhora de forma precoce a sintomatologia dos pacientes com IC, independente da fração de ejeção ou da presença de diabetes.

Neste quadro, evidencia-se que os Inibidores SGLT2 apresentaram um efeito terapêutico promissor, com ação cardioprotetora e renoprotetora, em um amplo espectro da IC, reduzindo o risco de hospitalizações e de mortes por causas cardiovasculares, independente da presença ou ausência de DM2. Somado a isso, os inibidores do SGLT2 mostraram-se seguros e bem tolerados. Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

A IC é caracterizada por sua alta prevalência e capacidade de gerar morbimortalidade, apesar das opções terapêuticas disponíveis tradicionalmente. Assim, frente a esse grave problema de saúde e à relativa limitação terapêutica atual, inúmeros estudos foram desenvolvidos, como os que serão analisados a seguir, a fim de avaliarem possíveis efeitos terapêuticos adicionais de novas drogas, como a classe dos inibidores SGLT2, no manejo da IC.

Nessa perspectiva, grandes estudos demonstraram que os inibidores SGLT2 quando usados em pacientes com Diabetes tipo 2 diminuíam o risco de hospitalizações por IC, possivelmente por mecanismos de ação não relacionados a glicose. Entretanto, havia poucas evidências sobre a eficácia dos inibidores SGLT2 na IC, independente da presença ou ausência de diabetes. Nesse contexto, o estudo DAPA-HF, multicêntrico, randomizado, fase 3, controlado por placebo elegeu 4.744 pacientes com IC, classe NYHA II, III ou IV e fração de ejeção $\leq 40\%$ para receber, de forma aleatória, dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo, além da terapia habitual da IC, a fim de avaliar o desfecho primário representado por piora da IC ou morte cardiovascular.

Após 18,2 meses de acompanhamento, o estudo evidenciou que o desfecho primário ocorreu em 386 dos 2.373 pacientes (16,3%) no grupo dapagliflozina e em 502 dos 2.371 pacientes (21,2%) no grupo placebo, independente da presença ou ausência de diabetes (taxa de risco, 0,74; intervalo de confiança de 95% [CI], 0,65 a 0,85; $P < 0,001$). Portanto, o estudo demonstrou que o uso da dapagliflozina em pacientes com IC reduz o risco de piora da condição clínica ou morte por etiologia cardiovascular, independente da presença de diabetes, de modo a estender o uso terapêutica da dapagliflozina além dos pacientes com diabetes, como, por exemplo, no manejo da IC (Mcmurray, et al., 2019).

A dapagliflozina além dos efeitos na IC, como demonstrado no estudo anterior, também apresenta ação terapêutica em amplo espectro da IC, como aquela com fração de ejeção preservada (ICFEp). A ICFEp é responsável por parte considerável dos casos de IC na comunidade e, destaca-se, por acarretar significativa sintomatologia e limitações físicas. Assim, reduzir as manifestações clínicas e melhorar a classe funcional dos pacientes são os objetivos primordiais do manejo da ICFEp.

Diante desse cenário, o estudo PRESERVED-HF, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico, avaliou se o uso do inibidor SGLT2 dapagliflozina 10mg/dia, versus placebo, durante 12 semanas, em 324 pacientes com IC melhorava o desfecho primário do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CS), uma medida do estado de saúde associado à IC. Após 12 semanas de acompanhamento, o estudo concluiu que a dapagliflozina melhorou significativamente o KCCQ-CS (tamanho do efeito: 5,8 pontos (intervalo de confiança de 95% (IC) 2,3-9,2 - $P = 0,001$). Portanto, a dapagliflozina melhorou consideravelmente a sintomatologia e as limitações físicas dos pacientes com ICFEp (Nassif, et al., 2021).

A empagliflozina, um outro representante da classe dos inibidores SGLT2, além de apresentar benefícios cardiovasculares em um amplo espectro da IC, como nos casos de fração de ejeção consideravelmente reduzida, também apresentou benefícios renais. Esta foi a conclusão do estudo EMPEROR-Reposed, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, que elegeu 3.730 pacientes com IC, classe funcional de NYHA II, III ou IV e fração de ejeção $\leq 40\%$, para receberem, de forma aleatória, empagliflozina 10mg/dia ou placebo, além da terapia habitual para IC, a fim de avaliar o desfecho primário compreendido por morte cardiovascular ou hospitalização decorrente do agravamento da IC.

Durante o acompanhamento de 16 meses, o estudo evidenciou que o desfecho primário ocorreu em 361 dos 1.863 pacientes (19,4%) do grupo empagliflozina e, em comparação, em 462 dos 1.867 pacientes (24,7%) do grupo placebo (razão de risco, 0,75; intervalo de confiança de 95% [CI], 0,65 a 0,86; $P < 0,001$). Além disso, os pacientes do grupo empagliflozina apresentaram menor risco de desfecho renais graves, somado a redução no declínio da taxa anual de filtração glomerular estimada, quando comparada ao grupo placebo ($-0,55$ vs. $-2,28$ ml por minuto por $1,73$ m² de área de superfície corporal por

ano, $P < 0,001$). Portanto, a empagliflozina demonstrou benefícios cardiovasculares e renais quando usada por pacientes com ICfEr (Packer, et al., 2020).

A empagliflozina além dos benefícios cardiovasculares e renais na ICfEr, como verificado no estudo anterior, também apresenta ação terapêutica na ICfEp. Nesse contexto, o estudo EMPEROR-Preserved, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, selecionou 5988 pacientes com IC, classe funcional NYHA II – IV e fração de ejeção superior a 40%, para receber, de forma aleatória, empagliflozina 10mg/dia ou placebo, além da terapia usual, a fim de avaliar o desfecho primário composto por morte cardiovascular ou hospitalização por IC.

Após o acompanhamento durante 26,2 meses, o estudo evidenciou que o desfecho primário ocorreu em 13,8% dos pacientes do grupo que receberam empagliflozina e, em comparação, em 17,1% dos pacientes do grupo placebo (taxa de risco, 0,79; intervalo de confiança de 95% [CI], 0,69 a 0,90; $P < 0,001$). Portanto, a empagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por ICfEp, além desse efeito ser independente da presença ou ausência de diabetes (Anker, et al., 2021).

Somado a isso, a empagliflozina além de apresentar benefícios cardiovasculares quando usada na IC crônica, também apresentou efeitos cardioprotetores quando introduzida em pacientes hospitalizados com IC aguda. Esta foi a conclusão do estudo EMPULSE, multicêntrico, randomizado e duplo cego, o qual avaliou o desfecho primário do benefício clínico decorrente do uso da empagliflozina 10mg/dia e placebo, de forma aleatória, por 90 dias, em 530 pacientes hospitalizados, oriundos de 118 centros de saúde e 15 países diferentes, devido quadros de IC aguda e IC crônica descompensada. O referido estudo concluiu que houve benefício clínico decorrente do uso do fármaco, em comparação com o placebo (razão de vitórias estratificada, 1,36; $P = 0,0054$), tanto para a IC aguda, quanto para a IC crônica (Voors, et al., 2022).

Apesar dos benefícios da empagliflozina no manejo da IC, havia incertezas quanto a segurança do fármaco quando introduzido na fase aguda da IC em pacientes hospitalizados, considerando que este é um estágio crítico da patologia caracterizado por alterações hemodinâmicas significativas. Frente a esses receios, o estudo EMPULSE demonstrou que a introdução da empagliflozina é bem tolerada em pacientes internados por IC aguda, sendo verificado efeitos adversos graves em 32,3% dos pacientes, quando tratados com o fármaco, e em 43,6% dos pacientes, quando sob o efeito do placebo (Voors, et al., 2022).

Além disso, havia a preocupação de que o uso dos inibidores SGLT2 causasse hipotensão quando usados na IC, piorando o desfecho cardiovascular, já que os mesmos estão associados à redução da pressão arterial sistólica (PAS) quando usados em pacientes hipertensos e diabéticos. Frente a esse questionamento, o estudo EMPEROR-Reduced, randomizado e duplo-cego, avaliou a influência dos inibidores SGLT2 nos níveis de PAS, quando usados em pacientes com IC de fração reduzida. Assim, foram administrados, de forma aleatória, empagliflozina 10mg/dia e placebo a 3730 pacientes, e verificou-se que o uso do fármaco não está associado a alterações significativas da PAS e nem causam quadros de hipotensão, de modo que o seu uso é seguro mesmo quando iniciado em pacientes com PAS baixa (Bohm, et al., 2021).

A canagliflozina, um outro representante da classe dos inibidores SGLT2, não somente reduz o risco cardiovascular e de hospitalizações na IC, mas também melhora a sintomatologia e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes com essa patologia. Isso foi o que demonstrou o estudo CHIEF-HF, randomizado, duplo-cego, que conduziu de forma remota, 476 pacientes com IC para receberem, de forma aleatória, canagliflozina 100mg/dia e placebo, a fim de avaliar o desfecho primário composto pelas alterações no KCCQ TSS, que corresponde ao Índice Total de Sintomas do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City.

Após 12 semana de acompanhamento, o estudo concluiu que a mudança no KCCQ TSS foi de 4,3 pontos (intervalo de confiança de 95%, 0,8–7,8; $P = 0,016$) maior com a canagliflozina do que com o placebo. Esses dados demonstram que o uso da

canagliflozina não apenas melhora o prognóstico, mas também a sintomatologia e a qualidade de vida de forma precoce nos pacientes com IC, independente da fração de ejeção ou presença ou não de Diabetes Mellitus (Spertus, et al., 2022).

Apesar da existência de estudos com alto nível de evidência, como os analisados por esta pesquisa, demonstrarem os inúmeros efeitos benéficos dos Inibidores SGLT2 quando usados na IC, essa classe de fármacos não é isenta de efeitos adversos. Por exemplo, o estudo EMPEROR-Preservado verificou que a incidência de infecção genitais e urinárias não complicadas foi mais frequente no grupo de pacientes que fizeram uso da empagliflozina, em comparação ao grupo placebo.

Apesar da ocorrência destes efeitos colaterais, os mesmos foram classificados como leves e não representaram uma indicação de suspensão do fármaco (Anker, et al., 2021). Nesse contexto, é extremamente oportuno o desenvolvimento de novos estudos que avaliem a longo prazo o efeito terapêutico, assim como, o surgimento de possíveis efeitos adversos, decorrentes do uso dessa classe de fármacos no manejo da IC.

5. Conclusão

Dessa forma, a partir da análise dos estudos selecionados neste trabalho, pode se concluir que a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina, representantes da classe dos Inibidores SGLT2, apresentaram um efeito terapêutico promissor, com ação cardioprotetora e renoprotetora, em um amplo espectro da IC, reduzindo o risco de hospitalizações e de mortes por causas cardiovasculares, independente da presença ou ausência de DM2. Somado a isso, os inibidores do SGLT2 mostraram-se seguros e bem tolerados, não ocasionando quadros de hipotensão ou efeitos adversos graves que pudessem comprometer sua utilização.

A descoberta de novas drogas, como os inibidores SGLT2, no manejo da IC é extremamente oportuno, considerando a alta prevalência e a relativa limitação das opções terapêuticas disponíveis atualmente para o controle dessa patologia. Nesse contexto, o uso dos Inibidores SGLT2 representa uma alternativa terapêutica adicional eficaz, segura e com potencial de modificar a morbimortalidade da IC. Frente a esses benefícios, as principais sociedades científicas de cardiologia mundiais passaram a recomendar, recentemente, com alto nível de evidência, a introdução dos Inibidores SGLT2 na prática clínica para o tratamento da IC.

Portanto, sugere-se que estudos futuros sejam desenvolvidos a fim de avaliar se os efeitos terapêuticos obtidos a partir do uso dos Inibidores SGLT2 na IC são mantidos a longo prazo, assim como, verificar a ocorrência de possíveis efeitos adversos em um período de tempo maior, bem como, buscar compreender melhor por quais mecanismos de ação estes fármacos atuam nesta patologia.

Referências

- Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M. & Packer, M. (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The new England journal of medicine*, 385(16), 1451-61. [10.1056/NEJMoa2107038](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038)
- Böhm, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Pocock, S. J. & Packer, M. (2021). Empagliflozin Improves Cardiovascular and Renal Outcomes in Heart Failure Irrespective of Systolic Blood Pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(13), 1337-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.049>
- Braga, F. G. M., Ramires, F. J. A., Figueiredo, E. L., Neto, J. A. F., Silva, L. B., & Rassi, S. (2020). Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Nova Era do Tratamento Farmacológico. *Arq Bras Cardiol*, 115(5), 956-60. <https://doi.org/10.36660/abc.20201106>
- Cardoso, J. S., Andrade, A., Brito, D., Ferreira, J., Fonseca, C., Peres, M., Francok, F., & Moura, B. (2021). SGLT-2 inhibitors: a step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 40(9), 687-693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpece.2021.02.006>
- Docherty, K. F., Jhund, P. S., Claggett, B., Ferreira, J. P., Bengtsson, O., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., & McMurray, J. J. V. (2021). Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*, 6(11), 1298-1305. [10.1001/jamacardio.2021.2632](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2632)

- Galvão, M. C. B., & Ricarte, I. L. M. (2020). Revisão sistemática da literatura: conceituação, produção e publicação. *Logeion: Filosofia da informação*, 6(1), 57-73. <https://doi.org/10.21728/logeion.2019v6n1.p57-73>
- Lan, N. S. R., Fegan, P. G., Yeap, B. B., & Dwivedi, G. (2019). The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC heart failure*, 6(5), 927-935. <https://DOI: 10.1002/ehf2.12505>
- Lara, R. A. M., Bessa, L. L. C., Silveira, A. V. D., Souza, I. G., Ferreira, G. F. S., Souza, G. P., & França, D. S. (2021). Análise epidemiológica da insuficiência cardíaca no Brasil. *Brazilian Medical Students Journal*, 6(9), 1-8. 10.53843/bms.v6i9.224
- Latorraca, C.O. C., Rodrigues, M., Pacheco, R. L., Martimbianco, A. L. C., & Riera, R. (2019). Busca em bases de dados eletrônicas da área da saúde: por onde começar. *Revista Diagnóstico e Tratamento*, 24(2), 59-63. https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/09/1015338/rdt_v24n2_59-63.pdf
- Li, H. L., Lip, G. Y. H., Feng, Q., Fei, Y., Tse, Y. K., Wu, M., Ren, Q. W., Tse, H. F., Cheung, B. M. Y., & Yiu, K. H. (2021). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 1-13. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01293-8>
- Martins, C. N. G., Bau, A. A., Silva, L. M., & Filho, O. R. C. (2021). Possíveis Mecanismos dos Inibidores de SGLT2 na Insuficiência Cardíaca. *ABC Heart Fail Cardiomyop*, 1(1), 33-43. <https://doi.org/10.36660/abchf.20210007>
- McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martínez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bøhlhávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., Katova, T., Kitakaze, M., Ljungman, C. E. A., Merkely, B., Nicolau, J. C., Meara, E. O., Petrie M. C., Vinh, P. N., Schou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Held, C., DeMets, D. L., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Bengtsson, O., Sjöstrand, M., & Langkilde, A. M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The new England journal of medicine*, 381(21), 1995-2008. 10.1056/NEJMoa1911303
- Nassif, M. E., Windsor, S. L., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., Shah, S. J., Tang, F., Khariton, Y., Malik, A. O., Khumri, T., Umpierrez, G., Lamba, S., Sharma, K., Khan, S. S., Chandra, L., Gordon, R. A., Ryan, J. J., Chaudhry, S. P., Joseph, S. M., Chow, C. H., Kanwar, M. K., Pursley, M., Siraj, E. S., Lewis, G. D., Clemson, B. S., Fong, M., & Kosiborod, M. N. (2021). The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*, 27(11), 1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>
- Sharma, N., Srivastav, A. K., & Samuel, A. J. (2020). Ensaio clínico randomizado: padrão ouro de desenhos experimentais - importância, vantagens, desvantagens e preconceitos. *Rev Pesqui Fisioter*, 10(3), 512-519. <https://doi: 10.17267/2238-2704rpf.v10i3.3039>
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018). Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*, 111(3), 436-539. 10.5935/abc.20180190
- Spertus, J. A., Birmingham, M. C., Nassif, M., Damaraju, C. V., Abbate, A., Butler, J., Lanfear, D. E., Lingvay, I., Kosiborod, M. N., & Januzzi, J. L. (2022). The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nature Medicine*, 28(4), 809–813. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01703-8>
- Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure, E., Giannetti, N., Janssens, S., Zhang, J., Juanatey, J. R. G., Kaul, S., Rocca, H. P. B. L., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S., Pina, I., Ponikowski, P., Sattar, N., Senni, M., Seronde, M. F., Spinar, J., Squire, I., Taddei, S., Wanner, C., & Zannad, F. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The new England journal of medicine*, 383(15), 1413-1424. 10.1056/NEJMoa2022190
- Pereira, G. A. R., & Silva, L. B. (2022). Iron Deficiency in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 118(3), 646-654. <https://doi:10.36660/abc.20201257>
- Pradhan, A., Vohra, S., Vishwakarma, P., & Sethi, R. (2019). Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure. *J Family Med Prim Care*, 8(6), 1855-1862. 10.4103/jfmpc.jfmpc_232_19
- Voors, A. A., Angermann, C. E., Teerlink, J. R., Collins, S. P., Kosiborod, M., Biegus, J., & Ponikowski, P. (2022). The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature medicine*, 28(3), 568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>