

# INIBIDORES SGLT-2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

## SGLT-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

**Pedro Toscano Paffer<sup>1,2</sup>, Isabelly Regina Bezerra de Albuquerque Cortez<sup>1</sup>, Marcelo Danilo Damasso Lisboa Costa<sup>1,2</sup>, Maria Rosália da Costa Neta<sup>1</sup>, Marina Lins Tavares Pedroza Monteiro<sup>1,2</sup>, Vitória Maria Terra Lopes<sup>1,2</sup>, Silvio Hock de Paffer Filho<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina de Olinda; <sup>2</sup> Membro da Liga Acadêmica de Cardiologia de Olinda (LIACO); <sup>3</sup> Professor da Faculdade de Medicina de Olinda.

Recebido: 27.outubro.2022 | Aprovado: 08.dezembro.2022

### RESUMO

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O uso dos inibidores do transportador de sódio-glicose 2 (ISGLT2) em portadores de IC, mostraram uma eficácia na diminuição de mortalidade e internação.

**Metodologia:** Realizado levantamento bibliográfico nas principais bases de dados, analisando os benefícios do ISGLT2 nas principais revistas de alto impacto. **Discussão:** O EMPAREG mostrou menor mortalidade no uso de Empaglifozina comparando-se ao placebo (3,7% vs. 5,7%). O estudo da Canaglifozina, CANVAS, mostrou 14% menor de risco de morte cardiovascular em pacientes sem doença cardiovascular (DCV), em pacientes com DCV conhecida, diminuiu em 18%. O DECLARE-TIMI 58, evidenciou que pacientes com DM2 há menor risco de IC e morte por eventos cardiovasculares entre os pacientes que utilizaram a Dapaglifozina comparado ao placebo (4,9% vs. 5,8). No DAPA HF, o número de mortes por causa cardiovascular foi de 9,7% vs 11,5% dos pacientes que tomaram placebo. No EMPEROR-REDUCED, com Empaglifozina, o desfecho primário ocorreu em 361 dos 1863 pacientes (19,4%) no grupo que recebeu a droga e em 462 dos 1867 pacientes (24,7%) no grupo placebo. O SOLOIST-WHF, analisando a Sotaglifozina, observou a ocorrência de desfecho primário em 245 pacientes no grupo do medicamento contra 355 no grupo placebo. **Conclusão:** Os pacientes com IC ganharam uma nova opção para o seu tratamento, sendo inclusive, citada nas diretrizes mais recentes de todo o mundo, entretanto, ainda são necessários novos estudos para testar sua aplicabilidade na IC com fração de ejeção preservada.

**Palavras chaves:** Diabetes mellitus; insuficiência cardíaca; doenças cardiovasculares; doença renal crônica; mortalidade.

### ABSTRACT

**Introduction:** Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by decreased left ventricular ejection fraction. The use of sodium-glucose transporter 2 inhibitors (ISGLT2) in patients with HF showed efficacy in reducing mortality and hospitalization. **Methodology:** A bibliographic survey was carried out in the main databases, analyzing the benefits of ISGLT2 in the main high-impact journals. **Discussion:** EMPAREG showed a lower mortality in the use of empaglifozin compared to the group that received the placebo (3.7% vs. 5.7%). The canagliflozin study, CANVAS, showed a 14% lower risk of cardiovascular death in patients without cardiovascular disease (CVD), whereas in patients with known CVD, it decreased by 18%. DECLARE-TIMI 58 showed that in patients with DM2 there is a lower risk of HF and death from cardiovascular events among patients who used Dapaglifozin compared to patients who received placebo (4.9% vs. 5.8). In DAPA HF, the number of deaths from cardiovascular causes was 9.7% vs 11.5% of patients who took placebo. In EMPEROR-REDUCED, with Empaglifozin, the primary endpoint occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the drug group against 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group. SOLOIST-

WHF, analyzing the drug Sotagliflozin, observed the occurrence of a primary outcome in 245 patients in the drug group and 355 in the placebo group. **Conclusion:** Patients with HF have gained a new drug class for their treatment, being even mentioned in the most recent guidelines around the world, still needing more studies to test its efficacy in HF with preserved ejection fraction.

**Key words:** Diabetes mellitus; Heart Failure; Cardiovascular Diseases; Renal Insufficiency, Chronic; Mortality

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada por dispneia ou limitação aos esforços devido ao comprometimento do enchimento ventricular ou ejeção de sangue ou ambos. Pode ser classificada quanto a sua fração de ejeção, podendo ser preservada (maior ou igual 50%), intermediária (entre 41 e 49%) e reduzida (menor ou igual a 40%)<sup>1,2</sup>.

Nos últimos anos, estudos sobre o uso de ISGLT2 (Sodium glucose linked transporter 2 inibitor/ inibidores do co-transportador 2 de sódio-glicose) mostraram a eficácia desta classe de anti-diabéticos orais para a diminuição de internação e mortalidade decorrentes da IC<sup>3</sup>. ISGLT2 são medicações inicialmente pensadas para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), entretanto, parecem abranger um leque de outras doenças e recentemente descobriu-se seu efeito benéfico em pacientes com risco cardiovascular, destaque para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida<sup>4</sup>.

O mecanismo de ação dos ISGLT2 na DM2 é a redução na reabsorção renal de glicose ao inibir o cotransportador sódio-glicose 2 no túbulo proximal do néfron. Apesar de ainda não saber ao certo qual mecanismo de ação dos ISGLT2 na insuficiência cardíaca, nos principais estudos EMPAREG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, DAPA- HF, DAPA – CKD, EMPEROR-Reduced e SOLOIST-WHF ficou evidente a diminuição das mortes e hospitalizações por causas cardiovasculares<sup>5-11</sup>.

## METODOLOGIA

Para a seleção dos artigos a serem utilizados nesta revisão, foram incluídos inicialmente os estudos randomizados que credenciaram a classe medicamentosa a serem incorporadas na prática clínica e nos guidelines mais atualizados em todo o mundo. Após esta primeira

seleção, foram selecionadas leituras complementares, com revisões publicadas em revistas de alto impacto, com Lancet, The New England Journal of Medicine e Circulation.

Por fim, para complementar a revisão com outros benefícios do ISGLT2, como a proteção renovascular e revisitando a literatura sobre o tratamento da IC, foram selecionados artigos com tais características, para que chegar ao resultado de uma revisão mais completa acerca do tema.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER) é o mais importante tipo de IC por já ter uma base terapêutica elucidada, incluindo o uso de diuréticos para aliviar para aliviar os sintomas e a aplicação de um arsenal em expansão de drogas modificadoras da doença e terapias com dispositivos<sup>12,13</sup>.

A menos que existam contraindicações específicas, os pacientes com ICFER devem ser tratados com um  $\beta$ -bloqueador e um de um inibidor do receptor da angiotensina-nepрилisina, inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina como terapia básica, com adição de um antagonista do receptor mineralocorticoide em pacientes com sintomas persistentes<sup>14,15</sup>.

Os ISGLT2 são uma classe de antidiabéticos orais que em estudos recentes demonstraram efeitos benéficos em pacientes com doença cardiovascular (DCV). Fazem parte desta classe as seguintes drogas: Empaglifozina, Canaglifozina, Dapaglifozina e Sotaglifozina; foram realizados estudos específicos para avaliar efeito dessas em pacientes diabéticos ou não<sup>16</sup>.

Um dos primeiros estudos de alto impacto foi o EMPAREG, publicado em 2015, avaliando 7.020 pacientes com DM2 e alguma DCV prévia, com seguimento médio de 3 anos, sendo o

primeiro estudo a mostrar eficácia do ISGLT2 em DCV. Notando-se pacientes com diabetes tipo 2 com alto risco de eventos cardiovasculares que receberam Empaglifozina, em comparação com placebo, tiveram uma taxa mais baixa de desfecho cardiovascular composto primário e de morte por qualquer causa quando o medicamento do estudo foi adicionado ao tratamento padrão. O desfecho primário, definido como morte por causas cardiovasculares, ocorreu em 490 de 4687 pacientes (10,5%) no grupo de Empaglifozina combinada e, em 282 de 2333 pacientes (12,1%) no grupo de placebo, razão de risco no grupo de Empaglifozina ( $p < 0,001$ , IC95% 0,74-0,99)<sup>5,17</sup>.

O estudo da Canaglifozina, CANVAS, publicado em 2017, realizado com 10.142 pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular, e seguimento médio de 3,5 anos, mostrou que os desfechos primários (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou hospitalização por causas cardíacas), foram menos frequentes no grupo em uso da Canaglifozina em comparação ao grupo em uso do placebo. (26,9 a 31,5 a cada 1000 pacientes por ano,  $p < 0,001$ , IC95% 0,75- 0,97). Contudo, este estudo também verificou um aumento de cerca de 56% no risco de amputações naqueles pacientes em uso de tal medicamento<sup>6,18,19</sup>.

A Dapaglifozina, uma das drogas mais recentes da classe, possui dois estudos de impacto sobre sua eficácia. Além disso, foi publicado também em 2019 o DECLARE-TIMI 58, com 17.160 pacientes, sendo 7 mil destes com alguma doença aterosclerótica e acompanhamento médio de 4 anos. Evidenciou a diminuição significativa de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca ( $p=0,005$ , IC95% 0,73-0,95), associando a isso achados que evidenciam que a Dapaglifozina não resulta em uma diminuição significativa de Major Adverse Cardiac Events (MACE), porém resulta em resultados renais adversos ( $p=0,17$ , IC95% 0,84-1,03)<sup>7,20</sup>.

Em estudo publicado em setembro de 2019 da Dapaglifozina, o DAPA HF, com 4.744 pacientes, já diagnosticados com IC com fração de ejeção reduzida, acompanhados por em média 1,5 ano, o risco de agravamento da insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovascu-

lares foi menor entre aqueles que receberam Dapaglifozina do que entre os que receberam placebo. Independentemente do DM2, observou-se cerca de 2% a menos de morte (9,6% com uso de Dapaglifozina x 11,5 com grupo placebo, IC95% 0,69-0,98) e 3,7% a menos de hospitalização (9,7% com uso de Dapaglifozina x 13,4 com grupo placebo, IC95% 0,59-0,83) no desfecho primário ( $p < 0,001$ )<sup>7,8,21</sup>.

O estudo DAPA-CKD buscou avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da Dapaglifozina em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC), com ou sem DM2. Publicado em setembro de 2020, foi realizado com cerca de 4.304 participantes. sendo 2.906 (67,5%) portadores de DM2 e com taxa de filtração glomerular média de 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. O estudo concluiu que pacientes com DRC com ou sem DM2, que receberam a Dapaglifozina, tiveram risco menor de desfechos primário em comparação aos pacientes que receberam placebo. Ainda, observou-se nos pacientes que receberam a droga tiveram menor risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC e tiveram sobrevida maior, 100 (4,6%) em relação ao grupo placebo 138 (6,4%) ( $p=0,009$ , IC95% 0,55-0,92). Além disso, os pacientes que receberam a droga tiveram a diminuição do risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC e sobrevida maior em relação ao grupo placebo. Dos pacientes que apresentaram desfechos primários, 112 (5,2%, IC95% 0,42-0,67) tiveram queda da taxa de filtração glomerular estimada em mais de 50% no grupo da droga<sup>9,22</sup>.

O EMPEROR-Reduced, estudo duplo cego publicado em 2020, que analisou 3.730 pacientes com fração de ejeção menor que 40%, com amostra de 1.863 recebendo Empaglifozina 10mg 1x ao dia e os outros 1.867 recebendo placebo, por 16 meses, apresentou resultados consistentes na presença ou não de DM2. O desfecho primário ocorreu em 361 dos 1.863 (19,4%) no grupo que recebeu Empaglifozina, e em 462 dos 1.867 (24,7%) no grupo placebo ( $p < 0,001$ , IC95% 0,65 – 0,86). Os indivíduos em terapia recomendada no grupo da Empaglifozina tiveram menor risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca independentemente de serem ou

não diabéticos. A diminuição da taxa de função glomerular foi mais lenta, com menor risco de problemas renais graves no grupo que recebeu a droga, embora infecções genitourinárias não complicadas tenham sido reportadas com mais frequência<sup>10,23,24</sup>.

Em novembro de 2020, foi publicado no *New England Journal of Medicine*, o mais recente estudo envolvendo as drogas ISGLT2, o SOLOIST-WHF, usando a droga Sotaglifozina, buscando avaliar a segurança da droga e seus benefícios em pacientes com DM2 e internação recente por IC descompensada. O estudo contou com 1222 participantes, sendo divididos em 608 no grupo da Sotaglifozina e 614 no grupo placebo. Um total de 600 desfechos primários ocorrem, sendo registrados 245 no grupo do medicamento e 355 no placebo ( $p < 0,001$ , IC95% 0,52-0,85). Aqueles que receberam a Sotaglifozina, tiveram redução da mortalidade cardiovascular e necessidade de internação devido à IC. Apesar do estudo ter sido encerrado precocemente, devido a perda de fundos do patrocinador, evidenciaram-se os benefícios desse medicamento diante pacientes com DM2 e IC<sup>11,25,26</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi J. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2020;324(5):488-504
- Tanai E, Frants S. Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. 2016;6:187-214
- Ghosh RK, Ghosh GC, Gupta M et al. Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1790-1796
- Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ et al. Effects of the SGLT 2 inhibitor dapaglifozin on proteinúria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blinded, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582-593
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empaglifozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, Zeeuw D et al. Canaglifozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapaglifozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L et al. Dapaglifozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empaglifozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM et al. Dapaglifozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
- Bhatt DL, Szarek M, Steg G, Cannon CP et al. Sotaglifozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128
- Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058
- Burnett H, Earley A, Voors AA et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Hear Fail*. 2017;10(1) e003529
- Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al. Benefits of  $\beta$  blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BJM* 2013;346:f55
- Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD003838.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137-e161.
- Udell JÁ, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-366
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(4):262
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-113
- Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Llyod-Jones DM, Wilkins JT. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail*. 2016;4(12):911-919
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;150:604-612
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SB, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovas-

## ARTIGOS REVISÃO

cular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9

24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
25. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF trial: a momentous victory in the war against heart failure. *Cell Metab* 2019;30:847-9
26. Verma S, Bhatt DL. More CREDENCE for SGLT2 inhibition. *Circulation* 2019;140:1448-50