

## Uso dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca

### Use of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart insufficiency

DOI:10.34119/bjhrv4n2-010

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

#### **Thais de Paula Silva Pilio**

Estudante de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais,

E-mail: thaispilio17@gmail.com

#### **Marina Pithon Costa Souza**

Estudante de Medicina, pela Universidade José do Rosario Vellano

Instituição: Universidade José do Rosario Vellano - UNIFENAS-BH

Endereço: Rua Boaventura, nº 50, bairro universitário - Belo Horizonte, MG

E-mail: marinapithon@hotmail.com

#### **Milena Pereira Santos**

Estudante de Medicina, pela Faculdade de Medicina de Barbacena

Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Presidente Antônio Carlos, nº 8, São Sebastião - Barbacena, MG

E-mail: santosmilena@gmail.com

#### **Murilo Silva**

Estudante de Medicina pela Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Sg Vitor Hugo, nº 161, Bairro Fátima - Valença, RJ

E-mail: murilo.s@outlook.com

#### **Otávio Lima dos Reis**

Estudante de Medicina, pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, nº 275, Bairro Centro - Belo Horizonte, MG

E-mail: olreis98@gmail.com

#### **Paula Vanessa Carvalho Silva**

Estudante de Medicina, pela Centro Universitário UniFG

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911 - São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: paulavanessa.cs@gmail.com

#### **Paulo César da Silva Júnior**

Estudante de Medicina pela Universidade Federal de Lavras

Instituição: Universidade Federal de Lavras

Endereço: Aqueça Sol - Lavras, MG

E-mail: paulo.junior3@estudante.ufla.br

**Jhonson Tizzo Godoy**

Médico pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua Sergipe, 486, Apto 404 – Bairro Boa Viagem, Belo Horizonte – MG

E-mail: jhonsontizzo@gmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** Recentemente, pesquisas sobre os Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2, antes utilizados apenas no tratamento de Diabetes Mellitus do tipo 2, evidenciaram resultados positivos para o tratamento da Insuficiência Cardíaca. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão de literatura, com busca de estudos nas bases de dados PUBMED, UPTODATE, SCIENCE DIRECT E MEDLINE. Os descritores usados foram “heart failure”, “heart failure reduction ejection fraction”, “sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “sodium-glucose linked co-transporter 2 inhibitor”, “dapagliflozin”. Foram incluídos artigos científicos completos, em inglês, publicados entre 2016 e 2020. **RESULTADOS:** Os artigos analisados concordam que existem benefícios no uso dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC. **DISCUSSÃO:** A descoberta dos benefícios terapêuticos de alguns hipoglicemiantes em pacientes co-portadores de DM2 e IC iniciou a investigação sobre a ampliação do uso desses medicamentos em pacientes não diabéticos com IC. Os inibidores de SGLT2 se mostraram a classe de hipoglicemiantes mais eficaz e segura para esse fim. **CONCLUSÃO:** A prevalência de IC vêm aumentando mundialmente, devido à transição demográfica. Embora a IC seja uma condição distinta, quando comparada à DM2, a mesma demonstrou sofrer impactos relevantes com relação aos fármacos que visam diminuir a glicose. Mais estudos devem ser realizados sobre a temática.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca, Agentes hipoglicemiantes, Tratamento, Diabetes.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Recently, researches on Sodium-glucose 2 co-transporter inhibitors, previously used only in the treatment of type 2 diabetes mellitus, has shown positive results for the treatment of heart failure. **METHODOLOGY:** This is a literature review, with a search for studies in the PUBMED, UPTODATE, SCIENCE DIRECT and MEDLINE databases. The descriptors used were “heart failure”, “heart failure reduction ejection fraction”, “sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “sodium-glucose linked co-transporter 2 inhibitor”, “dapagliflozin”. Complete scientific articles, in English, published between 2016 and 2020 were included. **RESULTS:** The analyzed articles agree that there are benefits to using SGLT2 inhibitors in the treatment of HF. **DISCUSSION:** The discovery of the therapeutic benefits of some hypoglycemic agents in patients with DM2 and HF initiated research on the expansion of the use of these drugs in non-diabetic patients with HF. SGLT2 inhibitors proved to be the most effective and safest class of hypoglycemic agents for this purpose. **CONCLUSION:** The prevalence of HF has been increasing worldwide, due to the demographic transition. Although HF is a distinct condition, when compared to DM2, it has been shown to suffer relevant impacts in relation to drugs that aim to decrease glucose. Further studies should be carried out on the subject.

**Keywords:** Heart insufficiency, Hypoglycemic agents, Treatment, Diabetes.

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil passa pelo processo de transição demográfica, com aumento da expectativa de vida da população associado à queda da taxa de natalidade, resultando num futuro próximo em que a maioria dos brasileiros terá 60 anos ou mais. (TRAVASSOS GF, et al., 2020) Assim, as patologias mais prevalentes na população também sofrem alteração, onde doenças agudas que antes eram comuns ficam menos frequentes, em contrapartida das doenças crônicas, que aumentam sua prevalência a cada ano, o que já é realidade em países desenvolvidos. (FRANCISCO PMSB, et al., 2019)

Dentre as patologias crônicas mais comuns, as doenças cardiovasculares são as principais causas de hospitalização na população longeva e a insuficiência cardíaca (IC) é uma de suas consequências mais prevalentes. (AYUB-FERREIRA SM, et al., 2016) Com isso, o conhecimento acerca da IC aumentou consideravelmente nos últimos anos, por meio do desenvolvimento de pesquisas e estudos com base em evidências clínicas visando a diminuição de morbidade e mortalidade dessa complicação. Devido ao avanço nas análises, recentemente, uma classe de medicamentos antes utilizada no tratamento de Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) também demonstrou resultados positivos para o tratamento da IC, os chamados Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (I-SGLT2). (GIVERTZ M e COLUCCI W, 2020)

Estes medicamentos, representados pela dapaglifozina e empaglifozina, atuam contra a DM2 como hipoglicemiantes orais, inibindo a reabsorção tubular de glicose pelos rins, gerando redução dos níveis de hemoglobina glicada, perda de peso e melhora da função endotelial. (PRADHAN A, et al., 2019) Porém, administrando os medicamentos em pacientes portadores de DM2, observou-se também a redução de hospitalizações decorrentes da IC nesse grupo de pacientes, despertando a comunidade médica a respeito do efeito não esperado. Somado a isso, pesquisas demonstraram que, administrando os I-SGLT2 em pacientes que não possuem DM2, estes também sofreram queda significativa na morbidade e mortalidade referentes à IC, indicando ser uma oportunidade terapêutica eficiente na redução de hospitalizações provenientes da IC para diversos pacientes, não restringindo somente para o grupo de portadores de DM2. (MCMURRAY JJV, et al., 2019)

Com isso, compreender os mecanismos de ação dos I-SGLT2 torna-se de extrema importância, visando identificar quais as modificações que a classe farmacológica causa no organismo e como resultam na melhora da qualidade de vida dos pacientes com probabilidade de evoluir para IC. Assim, busca-se entender os efeitos a longo prazo e

verificar se há ocorrência de reações colaterais que podem prejudicar os pacientes, analisando se as possíveis intercorrências são superadas pelos benefícios que o medicamento proporciona. Além disso, é importante também identificar quais grupos de pacientes não podem consumir o medicamento, devido a comorbidades que possam alterar a biodisponibilidade do fármaco e gerar toxicidade, além de pacientes com alterações metabólicas que comprometem a terapêutica. (COLUCCI W, 2021)

Portanto, fica clara a necessidade de compreender como os I-SGLT2 atuam, devido a sua grande contribuição clínica que está sendo comprovada na comunidade científica através de grandes ensaios clínicos realizados e de amplas contribuições atuais na medicina baseada em evidências, onde o desfecho é a redução considerável das complicações que a IC pode gerar.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, cujo levantamento bibliográfico foi realizado através de pesquisa nas bases de dados virtuais PUBMED, UPTODATE, SCIENCE DIRECT E MEDLINE, utilizando os descritores “heart failure”, “heart failure reduction ejection fraction”, “sodium-glucose transporter 2 inhibitors”, “sodium-glucose linked co-transporter 2 inhibitor”, “dapagliflozin”, combinados com o uso do operador booleano AND. A pesquisa foi realizada no mês de janeiro de 2021 e os critérios de inclusão foram artigos científicos completos, em inglês, publicados entre 2016 e 2020. As publicações repetidas ou cujo tema não contemplavam o objetivo deste estudo não foram incluídas. Sendo assim, a busca resultou num total de 20 artigos selecionados para compor a bibliografia deste trabalho.

## 3 RESULTADOS

Foram selecionados 20 estudos publicados em periódicos internacionais, dos quais 12 são revisões, 5 ensaios clínicos, 2 metanálises e 1 diretriz. 7 artigos, descritos na Tabela 1, apresentaram maior relevância científica e correspondem a uma síntese das principais referências bibliográficas obtidas. Esses estudos decorreram nos últimos cinco anos, sendo o mais recente de 2021 e o mais antigo 2017. Foram selecionados artigos de acordo com título, autoria/ano de publicação, periódico publicado e método utilizado no estudo.

Tabela 1: Principais estudos que evidenciam os I-SGLT2 como terapia valiosa para os pacientes com ICFeR. Com evidências que mostram um risco reduzido de eventos como hospitalização ou morte.

<b>Título</b>	<b>Autoria/Ano</b>	<b>Periódico</b>	<b>Metodologia</b>
Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF	MARTINEZ FA, et al., 2020	Circulation	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado
SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials	ZANNAD F, et al., 2020	The Lancet Regional Health	Metanálise
Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials	VADUGANAT HAN M, et al., 2020	The Lancet Regional Health	Ensaio clínico controlado randomizado
2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee	MADDOX TM, et al., 2021	Journal of the American College of Cardiology	Diretriz
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)	MCMURRAY JJV, et al., 2019	European Journal of Heart Failure	Ensaio randomizado, duplo-cego
Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF	DOCHERTY KF, et al., 2020	Circulation	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado
Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients	NAKAGAWAY, et al., 2020	Journal of Cardiology	Revisão

Fonte: PILIO, TPS, et al., 2021

Os artigos apontaram que o uso dos inibidores de SGLT2 é benéfico em pacientes diabéticos e com IC.

#### 4 DISCUSSÃO

Conforme visto, a terapêutica farmacológica para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) envolve a terapia combinada com medicamentos que, baseados em evidência, melhoraram os resultados clínicos em estudos randomizados. Diante disso, destaca-se que algumas classes de agentes antidiabéticos mostraram um

perfil de segurança favorável para esse grupo de pacientes. (LYTVYN Y, et al., 2017) Dentre as classes mais citadas nos artigos pesquisados, destacaram-se pelos resultados os I-SGLT2.

Em primeira instância, os I-SGLT2 surgiram como uma terapia adjuvante mais eficaz e segura para o tratamento da ICFER, ao serem comparados às outras classes. (YANG D, et al., 2019) Essa evidência tomou forma após a publicação de principalmente três estudos. O precursor foi o EMPA-REG OUTCOME, que demonstrou reduções significativas na mortalidade e no risco de hospitalização por IC em pacientes com DM2 e doença cardiovascular com a empagliflozina. Posteriormente, o estudo CANVAS também descreveu uma redução nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e no risco de hospitalização na IC ao avaliar o impacto da canagliflozina em eventos cardiovasculares em participantes com doença cardiovascular aterosclerótica ou dois ou mais fatores de risco cardiovascular. (ZELNIKER TA, et al., 2019) Por último, no estudo DAPA-HF (Dapagliflozina e Prevenção de Resultados Adversos na Insuficiência Cardíaca) foi observado que o uso do inibidor SGLT2 dapagliflozina, adicionado à terapia convencional, é eficaz e seguro em um amplo espectro de paciente com ICFER, contribuindo para redução do risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, independente do estado glicêmico. (MCMURRAY JJV, et al., 2019; ZANNAD F; et al., 2020; DOCHERTY KF; et al., 2020; CONNELLY KA, et al., 2020)

Diante dessa perspectiva, há de se esperar que os efeitos benevolentes dos I-SGLT2 são amplos e estão relacionados aos mecanismos fisiopatológicos da IC. Prova disso é que, em última análise, essa classe promove natriurese e diurese osmótica, levando à contração do volume plasmático e redução da pré-carga, além da diminuição da pressão arterial, rigidez arterial e pós-carga, independente dos efeitos sobre a hiperglicemia. (LYTVYN Y, et al., 2017) Ademais, os I-SGLT2 oferecem benefícios cardiovasculares e renoprotetores adicionais, uma vez que apresentaram melhoria multidimensional em vários fatores de risco, incluindo hipertensão, obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e doença renal. (IMPRIALOS KP, et al., 2017)

Além disso, outros aspectos de relevância no desfecho de eventos cardiovasculares foram otimizados com o emprego dessa nova classe de medicamentos (PACKER M, et al., 2020), como a constatação de que a empagliflozina reduziu a velocidade da onda de pulso, um marcador de rigidez arterial, em modelos normoglicêmicos e hiperglicêmicos. Somado a isso, os I-SGLT2 ainda atenuam o desenvolvimento de fibrose hepática, reduzem a alanina aminotransferase, marcadores de

fibrose hepática e a concentração de lipídios no fígado. Portanto, é importante para pacientes com doença hepática, que apresentam risco aumentado de doença cardiovascular. (IMPRIALOS KP, et al., 2017) Os I-SGLT2 otimizaram também as condições de carga ventricular por meio de seu efeito na diurese e natriurese, além de reduzir a pós-carga e melhorar a estrutura e função vascular, explicando os benefícios cardiorrenais. (VERMA S; MCMURRAY JJV, 2018)

É válido ressaltar ainda que a canagliflozina, um dos I-SGLT2, aumentou de maneira considerável a síntese do óxido nítrico endotelial (e-NOS) em episódios de isquemia/reperfusão, ampliando a vasodilatação dependente do endotélio. Tal efeito dos I-SGLT2 na vasodilatação dependente do endotélio pode favorecer a sua eficiência na proteção cardiovascular (NAKAGAWA Y, et al., 2020).

## 5 CONCLUSÃO

Por fim, apesar de a IC ter se mostrado uma condição distinta, quando comparada a diabetes, a mesma demonstrou sofrer impactos altamente relevantes com relação à escolha dos fármacos que visam diminuir a glicose. Além disso, devem ser realizados estudos futuros para que seja possível conhecer melhor como ocorre a interação dinâmica entre os efeitos dos medicamentos entre diferentes agentes, quando correlacionada a diabetes e a evolução clínica do quadro de IC. Os I-SGLT2 obtiveram uma classificação de menor risco de MACE e mortalidade por todas as causas, e se evidenciou como sendo os mais seguros para os casos de IC. (YANG D, et al., 2019).

## REFERÊNCIAS

AYUB-FERREIRA, SM; et al. Diretriz de Assistência Circulatoria Mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** v. 107, p. 1-33, 2016.

COLUCCI, W. Secondary pharmacologic therapy in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in adults. **UpToDate.** 2021.

CONNELLY, K.A., et al. Load-independent effects of empagliflozin contribute to improved cardiac function in experimental heart failure with reduced ejection fraction. **Cardiovasc Diabetol.** 2020.

DOCHERTY, K.F., et al. Effect of Dapagliflozin on Outpatient Worsening of Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of DAPA-HF. **Circulation.** v. 14, n. 17, p. 1623-1632. 2020.

FRANCISCO, P. M. S. B., et al. Prevalence and co-occurrence of modifiable risk factors in adults and older people. **Revista de Saúde Pública,** v. 53, p. 86, 2019.

GIVERTZ, M; COLUCCI, W. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction: Mechanisms of action. **UpToDate.** 2020.

IMPRIALOS K.P., et al. The effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular events and renal function. **Expert Review of Clinical Pharmacology,** v.10, n.11, p. 1251-1261, 2017.

LYTVYN Y., et. al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. **Circulation,** v. 136, n. 17, p. 1643-1658, 2017.

MADDOX, T.M., et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **J Am Coll Cardiol.** 2021.

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.** v. 141, n. 2, p. 100-111. 2020

MCMURRAY, J.; 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.** v. 21,n. 5, p. 665-675, 2019.

NAKAGAWA Y., et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agentes for treatment of non-diabetic heart failure patients. **Journal of Cardiology.** v. 76, n.2, p.123-131, 2020.

PACKER, M., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **N Engl J Med.** v. 383, n. 15, p. 1413-1424. 2020.

PRADHAN, A.; et al. Review on sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) in diabetes mellitus and heart failure. **J Family Med Prim Care**. v. 8, n. 6, p. 1855-1862, 2019.

TRAVESSOS, G.F.; COELHO, A.B.; ARENDS-KUENNING, M. P. The elderly in Brazil: demographic transition, profile, and socioeconomic condition. **Revista Brasileira de Estudos de População**. v. 37, p. 1-27, 2020.

VADUGANATHAN, M., et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. **Lancet**. 2020.

VERMA, S; MCMURRAY, J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. **Diabetologia**. v. 61, p. 2108-2117, 2018.

YANG D., et al. Comparative outcomes of heart failure among existent classes of anti-diabetic agents: a network meta-analysis of 171,253 participants from 91 randomized controlled trials. **Cardiovascular Diabetology**. v. 18, n. 47, 2019.

ZANNAD, F., et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **The Lancet**. v. 396, p. 819-829, 2020.

ZELNIKER, T.A., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The Lancet**. v. 5, n. 393, p. 31-39. 2019.