

Inibidores de SGLT2 no tratamento da Insuficiência Cardíaca

SGLT2 inhibitors in the treatment of Heart Failure

DOI:10.34119/bjhrv6n3-102

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 16/05/2023

Natália Claret Torres Praça

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: SEPN 707/907, Campus Universitário, Asa Norte, Brasília – DF, CEP: 70790-075

E-mail: natyclaret@gmail.com

Mônica Barros Machado

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: Avenida Parque Águas Claras 3825, Distrito Federal, CEP: 70297-400

E-mail: monicabarros@gmail.com

Heloisa Faria Gachet Rabelo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: SQNW 309 bloco K ap 430

E-mail: heloisa.gachet@gmail.com

Laiane Batista de Sousa

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Brasil (UB)

Endereço: Avenida Amadeu Bizelli, 2220, Fernandópolis – SP, CEP: 15600-000

E-mail: laiane12.sousa@gmail.com

Bárbara Neves dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: Rua Charles Spencer Chaplin, 243, Vila Andrade, São Paulo - SP, CEP: 05642-011

E-mail: barbara.santos@medicina.uniceplac.edu.br

Carolina Xavier Nunes Macedo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: Sqs 102, bloco G,

E-mail: carolinaxmacedo@gmail.com

Amanda Diniz Bonfim Coutinho

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Unieuro

Endereço: SGAN St. de Grandes Áreas Norte 916, Asa Norte, Brasília - DF, CEP: 70790-160

E-mail: amandadinizbcoutinho@gmail.com

Júlia Lottermann Vinhas

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: Sqnw 110, Bloco K,

E-mail: julialvinhas@gmail.com

Ana Laura Martins Macedo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SHVP Rua 5, Condomínio 180 A

E-mail: ana.macedo1@medicina.uniceplac.edu.br

Matheus Neres Batista

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia (UniRV)

Endereço: Rua 30, 524, Carrilho, Goianésia - GO, CEP: 76380-000

E-mail: matheusneresbatbat@gmail.com

RESUMO

Segundo a definição universal, realizada por diversas sociedades internacionais, a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica composta por sinais e sintomas gerados por uma irregularidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por pelo menos um dos seguintes: elevação dos peptídeos natriuréticos ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica. O objetivo deste trabalho é expor a função e a importância dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca. O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa com o objetivo de analisar a utilização dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC. O levantamento bibliográfico foi efetuado com baseado na seleção de 20 artigos, na base de dados dos sites Pubmed (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e BJD (Brazilian Journal of Development) no mês de março de 2023. O uso dos ISGLT2 para a IC estão ligados a um efeito de natriurese e diurese osmótica, além de também uma melhora na função endotelial e redução da pressão arterial. Metabolicamente falando, pode ser incluído uma maior cetogênese e aumento de β -hidroxibutirato, maior concentração de cálcio nas mitocôndrias pela inibição da bomba de sódio-hidrogênio do miocárdio, inibição da síntese de colágeno e alterações nas citocinas e tecidos gordurosos do pericárdio.

Palavras-chave: inibidores do transportador 2 de sódio-glicose, Insuficiência Cardíaca, tratamento.

ABSTRACT

According to the universal definition, carried out by several international societies, heart failure (HF) is a clinical syndrome composed of signs and symptoms generated by a structural and/or functional cardiac irregularity and corroborated by at least one of the following: elevation of natriuretic peptides or objective evidence of pulmonary or systemic congestion. The objective of this work is to expose the role and importance of SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure. The present study is a narrative literature review with the objective of analyzing the use of SGLT2 inhibitors in the treatment of HF. The bibliographic survey was carried out based on the selection of 20 articles, in the database of Pubmed (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) and BJD (Brazilian Journal of Development) websites in March 2023. The use of ISGLT2 for HF is linked to an effect on natriuresis and

osmotic diuresis, as well as an improvement in endothelial function and reduction in blood pressure. Metabolically speaking, it can be included a greater ketogenesis and increase of β -hydroxybutyrate, greater concentration of calcium in the mitochondria by inhibition of the sodium-hydrogen pump of the myocardium, inhibition of collagen synthesis and alterations in cytokines and fatty tissues of the pericardium.

Keywords: sodium-glucose transporter 2 inhibitors, Cardiac Insufficiency, treatment.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a definição universal, realizada por diversas sociedades internacionais, a insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica composta por sinais e sintomas gerados por uma irregularidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por pelo menos um dos seguintes: elevação dos peptídeos natriuréticos ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica.¹

A classificação da insuficiência cardíaca é baseada na fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo: IC com FE reduzida ($FEVE \leq 40\%$), IC com FE levemente reduzida ($FEVE 41-49\%$), IC com FE preservada ($FEVE \geq 50\%$), IC com FE melhorada ($FEVE \text{ basal} \leq 40\%$, com aumento de 10 pontos FEVE basal e $FEVE \geq 40\%$). Além disso, a insuficiência cardíaca é dividida em 5 estágios: estágio A (risco para IC), estágio B (pré-IC), estágio C (IC), e estágio D (IC avançada).¹

Estima-se que 64 milhões de pessoas são portadoras de insuficiência cardíaca no mundo.² No Brasil, a IC é a segunda maior causa de internação por doenças cardiovasculares.³ Tal patologia reduz a qualidade de vida de seus portadores e possui alta taxa de mortalidade.⁴

Ademais, quando associada à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a IC tem pior prognóstico. As estatísticas mostram que o DM2 pode ser identificado em cerca de 40% dos pacientes com IC com FE reduzida e em cerca de 45% da IC com FE preservada. Além disso, a DM2 aumenta o risco de desenvolver IC em 2,5 a 5 vezes e aumenta o risco em 30% de necessitar de internações por IC.

Tradicionalmente, o tratamento medicamentoso da IC com FE reduzida baseia-se no uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-andosterona, beta bloqueadores, inibidor de neprilisina e antagonista de receptor mineralocorticoide. Já o tratamento para o DM2 é embasado no aumento da sensibilidade à insulina, no aumento da atividade das células beta e na reposição de insulina. No ano de 2013, incorporou-se os inibidores dos cotransportadores sódio-glicose 2 (SGLT2) no tratamento da DM2, por exemplo a empaglifozina, a dapaglifozina e a canaglifozina.²

Um dos mecanismos mais aceitos para explicar o modo de ação dos SGLT2 na IC, consiste na melhora da tensão parietal do ventrículo esquerdo secundário à diminuição da pré e pós-carga. Ademais, ocorre melhora no metabolismo e na bioenergética do cardiomiócito (maior cetogênese e aumento da oferta de β -hidroxibutirato), inibição da bomba de sódio-hidrogênio miocárdica (o que leva a maior concentração de cálcio na mitocôndria), redução da necrose e fibrose cardíacas (inibição da síntese de colágeno) e alterações na produção de citocinas e no tecido gorduroso epicárdico. Porém, ainda existem presunções a respeito da real contribuição desses mecanismo.⁵

Além dos mecanismos citados, vários estudos experimentais preconizam outros viáveis, entre eles, destacam-se os seguintes: 1) redução da pressão arterial; 2) aumento da natriurese; 3) melhora do metabolismo energético; 4) prevenção de inflamação; 5) perda de peso; 6) melhora do controle glicêmico; 7) inibição do sistema nervoso simpático; 8) prevenção do remodelamento miocárdico; 9) prevenção da lesão de isquemia/reperfusão; 10) inibição dos canais de Na^+/H^+ ; 11) aumento da autofagia e degradação lisossomal, inibição SGLT1; 12) redução da hiperuricemia; 13) redução da gordura epicárdica; 14) aumento dos níveis de eritropoietina (EPO); 15) aumento das células progenitoras precursoras; 16) diminuição do estresse oxidativo; e 17) melhora da função vascular. Dessa forma diversas hipóteses são consideradas para justificar seu efeito.²

Os estudos de segurança cardiovascular mostram que os inibidores de SGLT2 além de serem seguros, estão relacionados a redução importante na mortalidade cardiovascular e nas repercussões referentes a pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sintomática e com FEVE reduzida (< 40%) devidamente tratados,² dando suporte à ideia de que os inibidores SGLT2 podem ser úteis no tratamento de pacientes sem diabetes. Isto é, ensaios clínicos com enfoque no tratamento e na prevenção da IC têm mostrado os benefícios cardiovasculares desses medicamentos, tornando-os importantes candidatos para o tratamento da IC.⁴

O objetivo deste trabalho é expor a função e a importância dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa com o objetivo de analisar a utilização dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC. O levantamento bibliográfico foi efetuado com baseado na seleção de 20 artigos, na base de dados dos sites Pubmed (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e BJD

(Brazilian Journal of Development) no mês de março de 2023. Foram utilizados os seguintes descritores: “insuficiência cardíaca”, "tratamento" e "inibidores do transportador 2 de sódio-glicose" baseados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). Além disso, os critérios utilizados na seleção incluem artigos na língua inglesa e portuguesa, os quais abordam, inteiramente, a temática escolhida, entre os anos de 2015 e 2022. Ainda, foram excluídas as publicações que não contemplavam inteiramente o tema objeto deste estudo e relatos de caso.

3 DISCUSSÃO

Segundo a literatura analisada a IC possui como fatores de risco a idade avançada, sexo masculino, episódio prévio de isquemia miocárdica, tabagismo, além de doenças crônicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, entre outros. Além disso, as principais etiologias incluem IC isquêmica hipertensiva, cardiopática, chagásica, valvar, por doenças extracardíacas e miocardites. Essas condições propiciam a injúria cardíaca, a qual é responsável por causar estresse ao miocárdio. O estresse no miocárdio resulta na diferenciação de monócitos em macrófagos, gerando aumento de citocinas pró-inflamatórias, as quais são responsáveis por uma inflamação exacerbada no músculo que ocasiona fibrose, apoptose celular e consequente disfunção ventricular.⁶

Com o dano ao músculo cardíaco estabelecido, ocorrem mecanismos compensatórios de adaptação à IC, como a ativação do sistema nervoso simpático, o qual libera maior quantidade de norepinefrina para o plasma, sendo esse hormônio associado à disfunção ventricular esquerda e à redução de receptores beta-adrenérgicos no miocárdio. Após isso, ocorre redução da atividade parassimpática, levando ao aumento do ritmo cardíaco e diminuição da variabilidade cardíaca.⁶

Ademais, a baixa do débito cardíaco e consequente redução do débito renal ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sendo esse responsável pela liberação de aldosterona e de angiotensina II, que com sua ação vasoconstritora promove prejuízo à função endotelial, apoptose de miócitos, hipertrofia ventricular e fibrose. Outras substâncias também possuem ações vasoconstritoras importantes na fisiopatologia da IC, tais como a vasopressina e a endotelina, os quais levam ao aumento da resistência vascular e da pós-carga, além de contribuir para a disfunção endotelial e fibrose miocárdica. Desse modo, há ativação de sistema vasodilatadores, como a liberação de prostaglandinas, óxido nítrico e de dopamina, a fim de tentar regular a disfunção cardíaca.⁶

De acordo com os estudos analisados, o tratamento da IC segue os seguintes parâmetros:¹⁰

Inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II

Os inibidores da ECA constituem um grupo de fármacos que, além de melhorar a qualidade de vida, têm se mostrado benéficos na progressão dos pacientes com ICFEr tanto em termos de morbimortalidade.¹⁰

O uso de IECA é justificado em pacientes com diferentes etiologias de IC e pós-IAM com disfunção ventricular esquerda

3.1 BETABLOQUEADORES

Os BBs também são considerados medicamentos de primeira linha para o tratamento da ICFEr, pois determinam o benefício clínico de mortalidade geral, morte por IC e morte súbita, além de melhorar os sintomas e reduzir as taxas de reinternação por IC em muitos estudos clínicos.¹⁰

Esses resultados foram consistentemente demonstrados usando carvedilol, bisoprolol e succinato de metoprolol.¹⁰

Com relação ao uso do BB na ICFEr sintomática, alguns aspectos fundamentais devem ser destacados. O remodelamento reverso e aumento da FEVE, e consequente melhora dos sintomas de IC, ocorreram apenas semanas ou meses após a introdução do BB. Portanto, o tratamento deve ser iniciado com uma dose baixa e aumentada gradualmente a cada 2 semanas enquanto se monitora bradicardia ou piora dos sintomas de IC. Se os sintomas piorarem, ajustes de diuréticos e vasodilatadores devem ser tentados antes de considerar a redução da dose ou descontinuação do BB.¹⁰

3.2 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICÓIDES

Os antagonistas dos receptores mineralocorticóides (espironolactona/eplerenona) são indicados para pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda sintomática, classe funcional II a IV da NYHA, associados ao tratamento padrão, e têm efeito significativo na mortalidade e reinternação.¹⁰

O uso de eplerenona reduziu significativamente a mortalidade geral, morte súbita e o desfecho composto de mortalidade cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Não há eplerenona no mercado no Brasil, mas os especialistas envolvidos na diretriz concordam que os resultados da validação da eplerenona podem ser extrapolados para a espironolactona.

3.3 INIBIDORES DA NEPRILISINA E DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (SACUBITRIL/VALSARTANA)

O sacubitril/valsartan representa uma nova classe terapêutica que atua simultaneamente sobre os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e das endopeptidases neutras. O primeiro medicamento dessa classe é o LCZ696, uma molécula que combina valsartana e sacubitril (inibidores da neprilisina) em uma única substância. Retarda a degradação do peptídeo natriurético, bradicinina e outros peptídeos inibindo a encefalinase.¹⁰

O estudo PARADIGM-HF investigou os efeitos de longo prazo do sacubitril/valsartan em comparação com o enalapril na morbidade e mortalidade em pacientes ambulatoriais sintomáticos com IC/FER que receberam terapia medicamentosa otimizada e apresentaram FEVE $\leq 40\%$, níveis elevados de peptídeo natriurético plasmático e depuração de creatinina estimada ≥ 30 mL/min/1,73 m². Nesta população, o sacubitril/valsartan foi superior aos inibidores da ECA na redução da hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular, morte súbita e mortalidade geral. Além disso, o tratamento com sacubitril-valsartan é mais seguro do que os inibidores da ECA, especialmente em termos de função renal.¹⁰

3.4 DIURÉTICOS DE ALÇA E TIAZÍDICOS

Os diuréticos são a terapia descongestiva mais amplamente utilizada em pacientes com IC. Isso é evidenciado pelo aparente efeito terapêutico de induzir a diurese e aliviar a sobrecarga de volume.

3.5 NITRATO E HIDRALAZINA

A combinação de nitrato e hidralazina é a primeira estratégia vasodilatadora a demonstrar resultados clínicos benéficos em pacientes com IC. Embora tenha se mostrado inferior ao uso de inibidores da ECA, estudos subsequentes sugeriram que pode haver diferenças raciais na eficácia de diferentes vasodilatadores usados no tratamento da IC.

A associação nitrato-hidralazina melhorou a qualidade de vida e reduziu em 33% a taxa de hospitalizações por IC e em 43% a mortalidade total em pacientes autodeclarados negros em classe funcional III-IV da NYHA, já em tratamento clínico otimizado.²⁴¹ A associação pode ainda ser indicada para pacientes que apresentam piora da função renal e/ou hipercalemia com uso de IECA/BRAs, para aqueles que não evoluem bem na vigência do tratamento medicamentoso otimizado ou que, em avaliação, documente-se que persistem com sinais de resistência periférica elevada

Logo, comparando-se com os tratamentos de primeira linha para IC, que tem o intuito de reduzir a doença de base, melhorar os parâmetros clínicos e vai englobar tanto medidas não farmacológicas como medidas farmacológicas, sendo elas, atividades físicas, redução de peso, uso de medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, antagonista do receptor da angiotensina etc. Já com o tratamento com os inibidores de SGLT2 (empagliflozina e dapagliflozina), que são responsáveis pela redução da glicose através da urina consequentemente causando a redução da pressão arterial e dos níveis de hemoglobina glicada, além de também melhorar a função do ventrículo esquerdo.⁷

Sendo assim, o uso dos ISGLT2 para a IC estão ligados a um efeito de natriurese e diurese osmótica, além de também uma melhora na função endotelial e redução da pressão arterial. Metabolicamente falando, pode ser incluído uma maior cetogênese e aumento de β -hidroxibutirato, maior concentração de cálcio nas mitocôndrias pela inibição da bomba de sódio-hidrogênio do miocárdio, inibição da síntese de colágeno e alterações nas citocinas e tecidos gordurosos do pericárdio.⁹

Em suma, foi mostrado que a empagliflozina e dapagliflozina diminuem os danos cardiovasculares e também as hospitalizações por insuficiência cardíaca. Eles conseguem melhorar as condições cardíacas por meio do bloqueio da reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal que, como consequência de suas ações, leva a uma redução da pré carga. Os inibidores de SGLT2 vão reduzir a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e podem levar a uma remodelação ventricular com reduções no volume diastólico e sistólico do VE.⁸

4 CONCLUSÃO

Conclui-se portanto que, é de suma importância o conhecimento e aprofundamento sobre a IC e sua resposta diante da administração de SGLT2 para que haja respostas e a adoção de meios que visam uma abordagem eficaz e qualitativa no tratamento. Ademais, é importante destacar que a IC e a sua gravidade oscila de acordo com a etiologia e os fatores de risco. Em suma, de acordo com todo o levantamento descrito acima, conclui-se que, a IC é um grave problema de saúde pública, necessitando uma ampla divulgação e discussão, abrangendo assim, um número maior de profissionais ativos no mercado de trabalho e a população em massa, sendo, o conhecimento um passo inicial e decisivo na implantação de medidas que visam reduzir as consequências desse infortúnio.

REFERÊNCIAS

- 1- Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure Consensus Conference. *European Journal of Heart Failure*. 2021 Feb 19;23(3).
- 2- Martins CNG, Bau AA, Silva LM da, Coelho OR. Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *ABC: Heart Failure & Cardiomyopathy*. 2021;1(1):33–43.
- 3- Miranda JSS, Fatorelli A, Ferreira L, Salles V, Sales AL. I NEED HELP: How to Identify Patients with Advanced Cardiac Dysfunction? *ABC: Heart Failure & Cardiomyopathy*. 2022;2(2):157–64.
- 4- Vieira IAG, Santos NS, Aguiar MCAS, Brommonschenkel A de C, Oliveira FCS, Castro HUD de, et al. Uso dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura: Use of SGLT2 inhibitors in heart failure: a literature review. *STUDIES IN HEALTH SCIENCES* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2022 Jun 1];3(2):662–9. Available from: <https://studiespublicacoes.com.br/ojs/index.php/shs/article/view/408/426>
- 5- Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC de. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 May 9];116:355–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/tFOHn8rLHS5Fw5JHKPymjPf/?lang=pt>
- 6- Silva MN da, Álvarez Callejas R. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Iniciação Científica* [Internet]. 14º de dezembro de 2022 [citado 27º de março de 2023];9:e022020. Disponível em: <https://periodicoscientificos.itp.ifsp.edu.br/index.php/rbic/article/view/311>
- 7- *Acervo+ Index base / Base científica*. [https://acervomais.com.br/index.php.Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura](https://acervomais.com.br/index.php.Associação%20dos%20inibidores%20do%20cotransportador%20SGLT2%20ao%20tratamento%20de%20insufici%C3%ancia%20card%C3%iacia%3A%20uma%20revis%C3%A3o%20de%20literatura)
- 8- *Revista Contemporânea*. [https://www.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home.fármacos inibidores de sgl2 como potencial tratamento farmacológico para a insuficiência](https://www.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home.f%C3%A1rmacos%20inibidores%20de%20sglt2%20como%20potencial%20tratamento%20farmacol%C3%B3gico%20para%20a%20insufici%C3%ancia)
- 9- Bocchi, Edimar Alcides, et al. “Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC”. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 116, n° 2, p. 355–58. *PubMed Central*, <https://doi.org/10.36660/abc.20210031>.
- 10- Vasconcelos GG de, Cestari VRF, Sobral MG, Lopes CA, Oliveira MÍL, Lima JLC, et al. Teleconsulta em insuficiência cardíaca: revisão de escopo / Teleconsultation in heart failure: scope review. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 3]; 5(3):10403–19. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/48657>.