

O USO DE INIBIDORES DO SGLT-2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA MINI-REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS

THE USE OF SGLT-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE: A MINI-REVIEW OF AVAILABLE EVIDENCE

Isabelle Gomes Dias¹
Rodrigo Maximo Silveira²
Guilherme Costa Martins³
Pedro Paulo Tavares Costa⁴
Victor Rio Verde Pamplona⁵

RESUMO: Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2), inicialmente conhecidos pelo seu benefício anti-hiperglicêmico, foram reconhecidos nos últimos anos como uma terapia fundamental para a insuficiência cardíaca (IC) em todo o espectro da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Em 2015, o efeito terapêutico dos inibidores do SGLT-2 na IC foi sinalizado inicialmente no artigo publicado sobre um ensaio clínico randomizado de resultados cardiovasculares para empagliflozina no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM₂). Após isso, foram realizados diversos ensaios clínicos de referência na IC, independentemente do status de diabetes, que confirmaram a eficácia dos inibidores do SGLT-2 no tratamento da IC. À princípio, os primeiros estudos avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFE_r), com FEVE de 40% ou menos. Neles, identificaram redução de morte cardiovascular e hospitalização por agravamento da IC com o uso de inibidores do SGLT-2. Como os ensaios randomizados de inibidores de SGLT-2 demonstraram uma melhora robusta na ICFE_r, levantaram o questionamento sobre a eficácia dessas medicações também no tratamento de pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFE_p). Com isso, foram realizados alguns ensaios nessa população e eles mostraram redução de hospitalização e de buscas por serviços de urgência e demonstraram melhora da qualidade de vida desses pacientes. Após muitos ensaios clínicos randomizados e metanálises desses, a diretriz de IC da European Society of Cardiology (ESC) 2023 trouxe os inibidores do SGLT-2 (dapagliflozina e empagliflozina) como recomendação para pacientes com IC com fração de ejeção intermediária (ICFE_i) e ICFE_p para reduzir o risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular. Portanto, torna-se relevante estudar sobre o uso dos inibidores do SGLT₂ na IC, independente da presença de diabetes e em todos os espectros de FEVE, visando desenhar estratégias terapêuticas de forma eficaz para os pacientes.

1708

Palavras-chave: Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose; Insuficiência Cardíaca; Cardiologia

¹ Acadêmica de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

² Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

³ Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁴ Acadêmico de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

⁵ Residência de Clínica Médica pela Santa Casa de Barra Mansa.

ABSTRACT: Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors, initially known for their antihyperglycemic benefit, have been recognized in the past few years as a pivotal therapy for heart failure (HF) across the ejection fraction spectrum of the left ventricle (LVEF). In 2015, the therapeutic effect of SGLT-2 inhibitors on HF was initially highlighted in the article published about a randomized clinical trial of cardiovascular results for empagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T₂DM). After that, several landmark clinical trials in HF were carried out, regardless of diabetes status, which confirmed the effectiveness of SGLT-2 inhibitors in the treatment of HF. Initially, the first studies evaluated patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), with LVEF of 40% or less. In them, they identified a reduction in cardiovascular death and hospitalization due to worsening HF with the use of SGLT-2 inhibitors. As randomized trials of SGLT-2 inhibitors demonstrated a robust improvement in HFrEF, they raised the question about the effectiveness of these medications also in treating patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). As a result, some trials were carried out in this population and they showed a reduction in hospitalizations and visits to emergency services and demonstrated an improvement in the quality of life of these patients. After many randomized clinical trials and meta-analyses, the European Society of Cardiology (ESC) 2023 HF guideline brought SGLT-2 inhibitors (dapagliflozin and empagliflozin) as a recommendation for patients with HF with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and HFpEF to reduce the risk of hospitalization for HF or cardiovascular death. Therefore, it is relevant to study the use of SGLT₂ inhibitors in HF, regardless of the presence of diabetes and in all spectrums of LVEF, aiming to design effective therapeutic strategies for patients.

Keywords: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors. Heart Failure. Cardiology.

INTRODUÇÃO:

Os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2), conhecidos tradicionalmente como medicamentos antidiabéticos orais, estabeleceram-se nos últimos anos como uma terapia fundamental para a insuficiência cardíaca (IC) em todo o espectro da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)⁹.

O efeito terapêutico dos inibidores do SGLT-2 na IC foi sinalizado inicialmente em um ensaio clínico randomizado de resultados cardiovasculares para empagliflozina no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM₂)¹¹ publicado em 2015, que revelou uma redução significativa no desfecho secundário de hospitalizações por IC no grupo que recebeu empagliflozina em comparação com o grupo placebo. Depois, outros estudos de desfechos cardiovasculares reforçaram ainda mais a evidência de uma redução nas hospitalizações por IC e na morte cardiovascular, indicando um possível efeito medicamentoso direto dos inibidores do SGLT-2 na IC, independente de suas propriedades anti-hiperglicêmicas. Com isso, foram realizados vários ensaios clínicos de referência na IC, independentemente do

status de diabetes, que confirmaram a eficácia dos inibidores do SGLT-2 no tratamento da IC⁹.

Entre os mecanismos mais amplamente aceitos para explicar como os inibidores do SGLT-2 atuam na IC, destacam-se a melhora na tensão das paredes do ventrículo esquerdo devido à diminuição da pré-carga, pelo efeito da natriurese e diurese osmótica, e diminuição da pós-carga, pela melhora na função endotelial e redução da pressão arterial. Em relação aos mecanismos metabólicos, incluem a melhora no metabolismo e bioenergética do cardiomiócito (maior cetogênese e aumento da oferta de β -hidroxibutirato), inibição da bomba 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 epicárdico³.

Tendo isso em vista, analisou-se os últimos ensaios de grande relevância publicados e as perspectivas dessa terapia promissora, por meio de uma revisão narrativa da literatura sobre uso dos inibidores do SGLT-2 no tratamento da IC, independente do status de diabetes, através de uma pesquisa na base de dados PUBMED, usando os descritores “Heart Failure” e “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de analisar desde a descoberta da possibilidade de utilização dos inibidores de SGLT-2 no tratamento da IC em pacientes independente do status de diabetes até os mais recentes estudos publicados.

A pesquisa foi realizada na base de dados PUBMED, no mês de abril de 2024. Foram utilizados os descritores: “Heart Failure” e “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, restringindo para artigos publicados entre 2015 e 2024 e buscando apenas estudos que estivessem em inglês ou português. Dos artigos encontrados, onze foram escolhidos para compor este trabalho, devido à importância dos resultados obtidos com populações amplas e da repercussão deles no meio científico. Desses, cinco artigos escolhidos são de ensaios clínicos que foram a base para a inclusão dos inibidores do SGLT-2 no tratamento da IC, uma metanálise de dois desses estudos, dois guidelines recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia e um da American Heart Association e, por fim, duas revisões de literatura sobre o tema, sendo uma delas de relevância notória em território nacional, da Sociedade

Brasileira de Cardiologia e outra com impacto global, da International Journal of Heart Failure.

DISCUSSÃO

O Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME)¹¹ foi um ensaio clínico randomizado que avaliou desfechos cardiovasculares com empagliflozina em 7.020 pacientes com doença cardiovascular estabelecida, com acompanhamento médio de 3,1 anos. No contexto da IC, descobriu-se que a empagliflozina reduziu significativamente as hospitalizações por IC em 35%. Esta descoberta foi inesperada e exigiu validação de outros estudos paralelos.

O primeiro estudo dos inibidores do SGLT-2 com foco na IC, com uma ampla população, foi o DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure)⁷. O DAPA-HF foi o primeiro estudo que avaliou a eficácia de um inibidor do SGLT-2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), envolveu 4.744 com FEVE de 40% ou menos, classe funcional NYHA (New York Heart Association) II a IV e que apresentassem ou não DM2. Os pacientes foram randomizados e receberam 10 mg de dapagliflozina, uma vez ao dia, ou placebo e foram acompanhados durante um período de 18 meses⁹. Descobriu-se que a dapagliflozina reduziu significativamente o desfecho de morte cardiovascular, hospitalizações por IC e consultas urgentes por IC em comparação ao placebo. Tendo em vista que, dos 4.744 participantes, 2.605 tinham IC, porém não tinham DM2, ficou evidente que o efeito do tratamento era positivo independente de uma história prévia de DM2. A dapagliflozina reduziu consideravelmente o risco de morte cardiovascular em 27% desses pacientes⁹.

Este estudo foi seguido pelo EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), que avaliou a eficácia da empagliflozina em uma coorte semelhante, porém com uma FEVE média mais baixa, de até 27%, que o DAPA-HF. O ensaio envolveu 3.730 pacientes com acompanhamento médio de 16 meses⁹. O desfecho primário foi um composto de morte cardiovascular ou hospitalização por agravamento da IC. O tratamento com a empagliflozina reduziu o desfecho primário em 15% e hospitalização por IC em 31%. Vale destacar que aproximadamente 50% dos participantes não tinham DM2. Todavia, não reduziu a morte cardiovascular. Apesar disso, em uma meta-análise dos estudos

EMPEROR-Reduced e DAPA-HF, viu-se que em conjunto eles apresentam significância estatística também com relação à redução de morte cardiovascular¹⁰.

Como os ensaios randomizados de inibidores de SGLT-2 demonstraram uma melhora robusta na ICEFER, com efeitos benéficos em diabéticos e não diabéticos, levantaram o questionamento sobre a eficácia dessas medicações também no tratamento de pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).

A ICFEP é caracterizada por disfunção diastólica observada de modo frequente na população geriátrica com comorbidades cardio-renais-metabólicas concomitantes, constitui quase metade da carga total de IC e tem menores opções de tratamento efetivo comparadas à ICER, tendo em vista que é um fenótipo mais complexo de IC⁹.

O Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure (SOLOIST-WHF)² foi um estudo duplo-cego no qual pacientes com DM2 que foram recentemente hospitalizados por agravamento da IC foram randomizados para receber sotagliflozina ou placebo. Um total de 1.222 pacientes foram randomizados e foram acompanhados por cerca de 9 meses. O SOLOIST-WHF foi o primeiro estudo a indicar que os inibidores de SGLT-2 poderiam ter um benefício na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com ICFEP e DM2⁹. No entanto, embora tais pacientes tenham sido incluídos no ensaio, o término precoce do estudo devido à perda do financiamento pelo patrocinador e o pequeno tamanho da amostra deste subgrupo dificultaram a obtenção de qualquer conclusão firme a esse respeito.

Em seguida, o ensaio Empagliflozin Outcome Trial in Patient With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved)¹ foi o primeiro estudo que avaliou exclusivamente a eficácia dos inibidores do SGLT-2 (empagliflozina) em pacientes com IC com fração de ejeção preservada, superior a 40%. O ensaio contou com 5.988 participantes que apresentavam IC classe funcional NYHA II-IV e foram acompanhados por 26 meses em 622 centros em 23 países. Aproximadamente 51% dos participantes não tinham DM2. Em pacientes com IC e fração de ejeção preservada, a inibição do SGLT-2 com empagliflozina levou a um risco relativo 21% menor no composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, que foi principalmente relacionado a um risco 29% menor de hospitalização por insuficiência cardíaca com empagliflozina. A empagliflozina também levou a um menor número total de hospitalizações por IC e a um tempo mais longo até à primeira hospitalização por IC. Esse

benefício foi observado em pacientes com ou sem diabetes. Com esses resultados, a empagliflozina foi o primeiro fármaco, até então, que apresentou esses efeitos em pacientes com ICFEp¹.

Após o estudo EMPEROR Preserved ter demonstrado a eficácia da empagliflozina nos pacientes com ICFEP, o ensaio Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER)⁸ avaliou a dapagliflozina. O estudo incluiu 6263 pacientes com IC e FEVE acima de 40%, com uma duração média de acompanhamento de 2,3 anos. O estudo mostrou redução de hospitalização, idas à urgência e melhora da qualidade de vida, apesar de não ter havido redução estatisticamente significativa da mortalidade cardiovascular. O desfecho primário foi um composto de agravamento da IC (que foi definido como uma hospitalização não planejada por IC ou uma consulta urgente por IC) ou morte cardiovascular. Houve redução do desfecho primário de 12%. O estudo mostrou redução de hospitalização, idas à urgência e melhora da qualidade de vida, apesar de não ter havido redução estatisticamente significativa da mortalidade cardiovascular. Além disso, o medicamento foi muito bem tolerado, sobretudo no que diz respeito à piora da função renal. Assim, a dapagliflozina, assim como os demais inibidores de SGLT-2, se consagrou como um tratamento a ser fortemente considerado na IC com fração de ejeção preservada⁹.

1713

Na diretriz de 2021 da European Society of Cardiology (ESC)⁵ e na diretriz de 2022 da American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA)⁴ já começaram a recomendar o uso de inibidores do SGLT-2 no tratamento da ICFEr crônica e estável (recomendação de classe I para redução de morte cardiovascular e hospitalizações por IC), independentemente do status basal de diabetes.

Em relação a ICFEp, as diretrizes da ESC 2021 foram publicadas antes da publicação dos ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER e, portanto, não abordam o uso de inibidores de SGLT-2 na IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi), entre 40% e 49%, e na ICFEP.

No ano seguinte, a diretriz de 2022 da AHA/ACC/HFSA recomendou como classe 2A os inibidores do SGLT-2 com base nos resultados do estudo EMPEROR-Preserved. Ainda em 2022, no congresso da ESC, discutiu-se os resultados de metanálises dos estudos relevantes no tema, ficando evidente que os inibidores do SGLT-2 têm impacto em reduzir desfechos clínicos cardiovasculares para todos os pacientes com IC (ICFEr ou ICFEp), desde que não tenham contraindicação da classe de droga. Dentre as metanálises ressaltadas,

destacam-se a metanálise Deliver + DAPA-HF, publicada na revista Nature Medicine, e a metanálise DELIVER + EMPEROR-Preserved, na mesma linha de investigação. Com essa última, foi possível avaliar mais de 12.000 pacientes com FEVE $>40\%$ usando dois inibidores do SGLT₂ diferentes, com desfecho primário também sendo morte cardiovascular e hospitalização por IC. O resultado foi a redução de 20% do desfecho primário. Além disso, na metanálise com 5 estudos (DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-preserved, EMPEROR-Reduced e SOLOIST-WHT) houve redução de 23% do desfecho primário e redução de 13% de mortes cardiovasculares.

Por fim, na diretriz de IC da ESC 2023⁶, os inibidores do SGLT-2 (dapaglifozina e empaglifozina) foram recomendados em pacientes com ICfEi e ICfEp para reduzir o risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular (classe de recomendação I e nível de evidência A).

CONCLUSÃO

Apesar de inicialmente serem consideradas apenas drogas hipoglicemiantes, a literatura tem comprovado que os efeitos benéficos dos inibidores do SGLT-2 vão muito além. As diretrizes mais recentes recomendam fortemente o uso desses medicamentos em diversos cenários de IC, representando uma evolução significativa no tratamento dessa condição, mesmo em pacientes não diabéticos. Essa classe medicamentosa é uma das adições mais recentes ao arsenal terapêutico na IC e seus mecanismos envolvidos no impacto cardiovascular ainda estão em constantes pesquisas, com investigações sugerindo um grande número de alvos metabólicos e biomoleculares que podem desempenhar um papel na ocorrência de efeitos metabólicos cardio-renais na IC.

Tendo em vista a eficácia desses medicamentos nos casos de IC, bem como de DM₂ e à doença renal crônica, é imperativo garantir a implementação adequada do uso da terapia com inibidores de SGLT-2 nas populações que têm essas comorbidades para melhorar a sobrevida, diminuir a quantidade de hospitalizações e reduzir os custos de saúde associados.

REFERÊNCIAS

1- ANKER SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.

- 2- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. **N Engl J Med.** 2021;384:117–128.
- 3- 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. **Arq Bras Cardiol** [Internet]. 2021Feb;116(2):355–8. Available from: <https://doi.org/10.36660/abc.20210031>.
- 4- HEIDENREICH PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation.** 2022;145:e895–1032.
- 5- MCDONAGH TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur Heart J.** 2021;42:3599–3726.
- 6- MCDONAGH TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **Eur Heart J.** 2023 Oct 1;44(37):3627–3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Jan 1;45(1):53. PMID: 37622666.
- 7- MCMURRAY JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **N Engl J Med.** 2019;381:1995–2008.
- 8- SOLOMON SD, McMurray JJ, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **N Engl J Med.** 2022 Sep 22;387(12):1089–1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.
- 9- TALHA KM, Anker SD, Butler J. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: A Review of Current Evidence. **Int J Heart Fail.** 2023 Mar 13;5(2):82–90. doi: 10.36628/ijhf.2022.0030. PMID: 37180562; PMCID: PMC10172076.
- 10- ZANNAD F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **Lancet.** 2020 Sep 19;396(10254):819–829. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9. Epub 2020 Aug 30. PMID: 32877652.
- 11- ZINMAN B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **N Engl J Med.** 2015;373:2117–2128.