

APLICAÇÃO DOS INIBIDORES DE SGLT₂ NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pedro Paulo Gusmão de Lima¹

Fabiany Almada Costa²

Luísa Alves de Sousa Fonseca³

Alberto Ardisson de Aguiar⁴

Gabriela Gusmão de Lima⁵

RESUMO: As doenças cardiovasculares representam uma importante parcela de agravos em saúde. Nesse aspecto, destaca-se a insuficiência cardíaca (IC) como prevalente e preocupante patologia, tendo em vista sua capacidade de reduzir a qualidade de vida e aumentar a morbimortalidade. Como possíveis opções terapêuticas, incluem-se inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensinogênio, betabloqueadores, diuréticos, antiarrítmicos, entre outros. Nesse sentido, estudos têm sido desenvolvidos para inclusão dos inibidores do SGLT₂ na terapia da IC. As principais evidências destacam o enorme benefício desses medicamentos, incluindo melhora da função cardíaca, redução do número de hospitalizações e do número de mortalidade, valendo-se, portanto, a aplicação global dessa classe no tratamento da IC, objetivando melhores desfechos clínicos.

1002

Palavras-chave: Inibidores de SGLT₂. Insuficiência Cardíaca. Glifozinas.

ABSTRACT: Cardiovascular diseases represent a significant part of health problems. In this point of view, heart failure is emphasized as a prevalent and worrying pathology, considering the ability to reduce quality of life and increase morbidity and mortality. There are angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers, diuretics, antiarrhythmics, and others as possible therapeutic options. Studies have been developed to include SGLT₂ inhibitors in therapy for IC. The main evidence shows the considerable benefits of these drugs, including improved heart function and reduced hospitalizations and mortality, so the global application of this class in IC's treatment aims for better clinical outcomes.

Keywords: SGLT₂ inhibitors. Heart failure. Glifozinas.

¹ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS, BH.

² Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS, BH.

³ Acadêmica de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS, BH.

⁴ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Minas – FAMINAS, BH.

⁵ Médica Generalista pela Faculdade de Minas – FAMINAS, BH.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca é definida como o prejuízo na função do coração em promover débito cardíaco suficiente para suprir as necessidades metabólicas, orgânicas e teciduais integralmente. Trata-se de uma condição prevalente, com elevada morbimortalidade e que impacta o sistema de saúde. A fisiopatologia da doença é constituída por agravos crônicos ao miocárdio que culminam em disfunção sistólica e diastólica. Entre esses agravos, destaca-se como principais geradores da IC a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, infarto agudo do miocárdio, valvopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica e tabagismo. A IC pode se manifestar de três formas: fração de ejeção preservada (ICFEp), fração de ejeção levemente reduzida (ICFEi), fração de ejeção reduzida (ICFER). Essas classificações variam com o consenso que usa como ponto de corte a fração de ejeção (FE) maior ou igual a 50%, de forma que ICFEp é definida por este valor. A ICFEi tem média de FE de 40-49%, enquanto que ICFER é abaixo de 40%. (BANERJEE et al, 2023)

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) foram desenvolvidos, a princípio, como agentes anti-hiperglicêmicos e dedicados ao tratamento do diabetes mellitus. São representantes da classe a Dapaglifozina, Empaglifozina, Sotaglifozina, entre outros. O mecanismo de ação consiste em bloquear a reabsorção de glicose no túbulo proximal do rim, potencializando a excreção de glicose e, assim, reduzindo consideravelmente a glicemia. Porém, apresentam também benefícios protetores cardiovasculares e renais e têm sido aplicados na terapêutica da insuficiência cardíaca, foco do presente trabalho, e da doença renal crônica. (WANG et al, 2022; JHUND et al, 2022; PANDEY et al 2022).

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura. Para elaboração do mesmo, foram pesquisados artigos científicos na plataforma PubMed, utilizando o seguinte descritor: "heart failure and sglt2 inhibitors". Foram aplicados os filtros: Metanálises, textos completos e gratuitos, língua inglesa e data de publicação nos últimos 05 anos. Como resultados, obteve-se 126 artigos, sendo selecionados 10.

Os critérios de seleção contemplaram os artigos que correlacionavam diretamente a aplicabilidade dos inibidores de SGLT2 nos quadros de insuficiência cardíaca, com destaque a sua efetividade. Ademais, foram analisados por dois

revisores, que optaram por aqueles que possuíam maior ênfase na temática e agregaram mais à presente discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores de SGLT₂ atuam de forma positiva na Insuficiência Cardíaca e na melhoria do perfil cardiometabólico por diversos mecanismos de ação. Promovem natriurese e diurese osmótica, o que, conseqüentemente, reduz a pré-carga, amenizando o trabalho cardíaco e aumentando o volume sistólico, além de manter adequada perfusão orgânica por eliminar, principalmente, os fluídos intersticiais. Possibilitam redução da rigidez e da pressão arterial, sem elevar a frequência cardíaca, o que reduz a sobrecarga de trabalho do miocárdio. Alteram o metabolismo cardíaco para oxidação de ácidos graxos, garantindo maior eficiência energética, menor consumo de oxigênio e menor produção de radicais livres. Estimulam a síntese de eritropoetina e, conseqüentemente, a eritrocitose, ampliando a oferta de oxigênio aos tecidos. Melhoram a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico. Realizam redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias e melhora da função endotelial por produção de óxido nítrico, ações as quais retardam a progressão da IC e melhoram os sintomas. Por fim, demonstram ação antifibrótica e preventiva contra o remodelamento do tecido cardíaco. (WANG et al, 2022; JAISWAL et al, 2023; JI et al, 2023).

Entre os possíveis efeitos adversos dos SGLT₂i, são relatados hipoglicemia, lesão renal aguda e infecção do trato urinário. No entanto, destaca-se a baixa ocorrência de tais reações e, em diversos estudos, comparando com o placebo, não foi evidenciado que os inibidores de SGLT₂ aumentassem o risco de acontecimentos adversos graves ou demandassem a descontinuação devido efeitos adversos, o que demonstra o benefício de apresentarem boa tolerância. (BUTLER et al 2020; JI et al, 2023)

Butler et al ilustrou três ensaios clínicos randomizados que analisaram a atuação dos inibidores de SGLT₂ na população com insuficiência cardíaca. Entre eles, estão o ensaio DAPA-HF e EMPEROR-Reduced que consideraram os fármacos dapaglifozina e empaglifozina na ICFEr. O estudo SOLOIST-WHY avaliou a sotaglifozina na ICFEr e ICFEp. Como conclusão, os três estudos demonstraram uma redução significativa da primeira hospitalização por IC, de morte cardiovascular ou

resultados renais adversos por outras causas, independente do diagnóstico de diabetes mellitus ou não.

Ademais, em metanálise conduzida por Xiang et al, foi demonstrado que os SGLT₂i, foram associados a uma redução significativa no risco de admissão por IC em comparação com o placebo para pacientes com ICfEp ou ICfEi e que eles eram, provavelmente, a classe de medicamentos ideal, em linha com a diretriz mais recente, apresentando benefícios cumulativos a curto e longo prazo, o que evidencia as vantagens do uso dessa classe, mesmo em estágios mais precoces da doença.

CONCLUSÃO

Os inibidores do SGT₂, portanto, demonstram importante e evidente aplicabilidade no tratamento da Insuficiência Cardíaca. É notória a sua capacidade de reduzir os impactos da doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuir o número de internações e reduzir a mortalidade. Dessa forma, faz-se necessário a ampliação do uso dessas medicações aos portadores de IC para otimizar o seu tratamento e obter desfechos mais satisfatórios.

REFERÊNCIAS

- 1- BANERJEE M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT₂ inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2023 Mar-Apr;75(2):122-127. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914068; PMCID: PMC10123444.
- 2- BUTLER J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Anker SD. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022 Feb 3;43(5):416-426. doi: 10.1093/eurheartj/ehab798. PMID: 34878502; PMCID: PMC8825259.
- 3- BUTLER J, Usman MS, Khan MS, Greene SJ, Friede T, Vaduganathan M, Filippatos G, Coats AJS, Anker SD. Efficacy and safety of SGLT₂ inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):3298-3309. doi: 10.1002/ehf2.13169. Erratum in: *ESC Heart Fail.* 2021 Jun;8(3):2362. PMID: 33586910; PMCID: PMC7755023.
- 4- JAISWAL A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, Kumar T, Nair AM, Borra V, Garimella V, Ishak A, Wajid Z, Song D, Attia AM, Huang H, Aguilera Alvarez VH, Shrestha AB, Biswas M. SGLT₂ inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised

controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Sep 29;102(39):e34693. doi: 10.1097/MD.00000000000034693. PMID: 37773799; PMCID: PMC10545009.

5- JHUND PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, Vaduganathan M, Gasparyan SB, Bengtsson O, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Køber L, Lam CSP, Martinez FA, Sabatine MS, Shah SJ, Solomon SD, McMurray JJV. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36030328; PMCID: PMC9499855.

6- JI PJ, Zhang ZY, Yan Q, Cao HL, Zhao YJ, Yang B, Li J. The cardiovascular effects of SGLT₂ inhibitors, RAS inhibitors, and ARN inhibitors in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2023 Apr;10(2):1314-1325. doi: 10.1002/ehf2.14298. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36722326; PMCID: PMC10053170.

7- PANDEY AK, Dhingra NK, Hibino M, Gupta V, Verma S. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2022 Apr;9(2):942-946. doi: 10.1002/ehf2.13805. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35112512; PMCID: PMC8934917.

8- WANG Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, Zhang P. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022 Dec 29;27(1):314. doi: 10.1186/s40001-022-00945-z. PMID: 36581880; PMCID: PMC9798580.

9- XIANG B, Zhang R, Wu X, Zhou X. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2231963. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.31963. PMID: 36125813; PMCID: PMC9490501.