



Uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca: impacto na mortalidade e hospitalizações

Bianca Moreira Marques¹, Celso Henrique de Araújo Alves², Vitor Paim Ferreira Câmara³, Gabriel Nóbrega Câmara⁴, Davi Ricardo Santos Costa de Oliveira⁵, Uiara Régia Soares da Silva⁶, Marina de Araújo Montenegro⁷, Maria Júlia Moraes Assunção⁸, Luciano Duque Portela⁹, Alaise Clementino Guedes¹⁰, Ana Carolina Clementino Guedes de Almeida¹¹, Yasmin Guimarães Silva¹²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p4627-4635>

Artigo recebido em 10 de Setembro e publicado em 30 de Outubro

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Esse estudo visa o uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca, impacto na mortalidade e hospitalizações. A pesquisa foi realizada no indexador PubMed utilizando os termos "SGLT2 inhibitors AND heart failure with reduced ejection fraction AND mortality reduction.". Os resultados apontam que tal condição grave requer uma monitorização contínua envolvendo medidas variadas, como inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), demonstrando uma redução de 26% no risco cardiovascular dos pacientes que usaram Dapagliflozina. Além disso, apesar de sugerido como padrão para o tratamento de pacientes e a evidência de redução significativa de mortalidade e hospitalizações por IC, existem mecanismos de ação dos inibidores de SGLT2 que não são conhecidas e, portanto, há uma necessidade de análise mais detalhada e específica dos mecanismos em busca do entendimento menos limitado dos efeitos clínicos associados. Apesar de ter sido uma medicação desenvolvida, primariamente, para tratamento de Diabetes Melitus 2, foi observada uma redução de desfechos clínicos adversos em pacientes com ICFER.

Palavras-chave: SGLT2 inibidores, insuficiência cardíaca, tratamento



Use of SGLT2 Inhibitors in the Treatment of Heart Failure: Impact on Mortality and Hospitalizations

ABSTRACT

This study aims to use SGLT2 inhibitors in the treatment of heart failure, focusing on their impact on mortality and hospitalizations. The research was conducted using the PubMed index with the terms "SGLT2 inhibitors AND heart failure with reduced ejection fraction AND mortality reduction." The results indicate that this serious condition requires continuous monitoring involving various measures, such as sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, which demonstrate a 26% reduction in cardiovascular risk for patients using Dapagliflozin. Additionally, although recommended as standard treatment for patients and with evidence showing significant reductions in mortality and hospitalizations due to heart failure, the mechanisms of action of SGLT2 inhibitors are not fully understood. Thus, there is a need for more detailed and specific analysis of these mechanisms to better understand the clinical effects associated with them. Despite being primarily developed for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, a reduction in adverse clinical outcomes has been observed in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF).

Keywords: SGLT2 inhibitors, heart failure, treatment.





INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome causada por patologias diversas (doenças miocárdicas, cardiopatias congênitas, doenças valvares cardíacas etc), que ocasionam no aumento da pré-carga e/ou diminuição da ejeção sistólica, podendo levar à complicações como edema pulmonar, ascite volumosa, lesão renal e alteração do estado mental. É notória sua gravidade por apresentar taxas anuais de mortalidade de 17% em pacientes com internações prévias e 7% nos ambulatoriais, além de, respectivamente, taxas de hospitalização anual 44% e 32%. Seu diagnóstico, essencialmente clínico, é realizado normalmente pelo critério de Framingham, dividido em critérios maiores (dispneia paroxística noturna, turgência jugular, estertores pulmonares, cardiomegalia etc) e menores (dispneia aos esforços, tosse noturna, edema de MMII, hepatomegalia etc) - determinando que é necessária a presença de 2 critérios maiores ou 1 critério maior e 2 menores.

Nesse sentido, tal condição grave requer uma monitorização contínua, envolvendo medidas variadas: suporte circulatório mecânico (indicado em caso de IC crônica avançada); controle de peso; restrição da ingestão de sódio e álcool; uso de medicamentos, como Betabloqueadores, Diuréticos, e Inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Dessa forma, apesar de ainda não haver recomendações claras em diversas diretrizes acerca do seu uso na terapia farmacológica - há um crescente debate acerca dos inibidores de SGLT2 na prática clínica, sendo coletadas evidências acerca de seu impacto no número de mortalidade e hospitalizações entre seus usuários, como, por exemplo, no estudo DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), que foi o primeiro ensaio clínico a investigar o impacto desses inibidores em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, demonstrando uma redução de 26% no risco cardiovascular dos pacientes que usaram Dapagliflozina.

METODOLOGIA



Este estudo visa realizar uma revisão narrativa para avaliar a eficácia do uso dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca, avaliando seu impacto na mortalidade e hospitalização de pacientes. A análise abrangerá estudos clínicos recentes, buscando sintetizar as evidências disponíveis sobre o tema. Serão incluídos estudos com pacientes com insuficiência cardíaca que fizeram uso dos inibidores de SGLT2. Serão considerados estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos de coorte e estudos transversais. Os artigos devem estar disponíveis em inglês ou português e abordar diretamente sobre o uso dessa medicação na insuficiência cardíaca. Será considerado o período de publicação de 2017 até a presente data para garantir a inclusão dos estudos mais recentes.

Serão excluídos estudos que não se relacionem diretamente com o tema específico, bem como aqueles que não atenderem aos critérios de qualidade estabelecidos, como estudos com amostras pequenas, falta de grupo controle ou metodologia inadequada. A busca bibliográfica será realizada no PubMed utilizando o seguinte termo de busca: ("SGLT2 Inhibitors AND Heart Failure With Reduced Ejection Fraction AND Mortality Reduction."). Os filtros aplicados incluirão ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Os resultados serão avaliados para garantir a inclusão dos estudos relevantes de acordo com os critérios estabelecidos. A pergunta do estudo foi: "De que forma o uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca influencia a redução da mortalidade e a frequência de hospitalizações em comparação com tratamentos convencionais?"

Assim, a seleção dos estudos foi realizada. A partir dos termos de busca e filtros incluídos, foram encontrados 117 artigos, que passaram por uma triagem inicial: Todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica foram avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos a partir da leitura dos títulos e resumos dos artigos. Dos 117 artigos, após a leitura do título e resumos, 18 foram incluídos no estudo, relevantes com base na triagem inicial, sendo selecionados para uma revisão mais detalhada. Os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão ou que não estavam diretamente relacionados ao tema foram excluídos. Dessa forma, os estudos incluídos passaram por um processo de avaliação da qualidade e síntese dos resultados.

RESULTADOS

Com base nas informações coletadas acerca do uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca (IC), é possível afirmar que há expressivos resultados positivos relacionados aos benefícios clínicos que podem ser observados a partir do uso da medicação, reduzindo o risco de piora da IC e de morte por eventos cardiovasculares em pacientes com IC de fração de ejeção reduzida (ICFER). O início dos efeitos é observado rapidamente, em cerca de 04 semanas, e se mantém estável durante o tempo dos estudos (TOMASONI *et al*, 2022; BERG *et al*, 2021). A adição dos inibidores SGLT2 aos medicamentos usualmente utilizados na prática médica (beta bloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina) mostrou-se promissora na redução de desfechos clínicos adversos, especialmente de hospitalizações (BOYANG *et al*, 2022).

No entanto, ainda não há uma elucidação expressiva dos mecanismos de ação que ocasionam esses benefícios. Os inibidores de SGLT2 tornaram-se uma alternativa favorável no tratamento da IC, com aplicação promissora em condições além da DM2, devido a sua rápida ação que implica em mudanças fisiológicas precoces, as quais trazem efeitos terapêuticos associados a hemodinâmica, preservação da função renal, redução da natriurese, redução do volume plasmático e cardioproteção relacionada à elevação do hematócrito, associada com o aumento da eritropoietina ao longo desse processo (BERG *et al*, 2021).

Foi possível notar também que os inibidores SGLT2 apresentam efeitos diuréticos seletivos que se relacionam com a modulação do túbulo proximal e, por consequência, melhores condições de pré-carga e pós-carga ao miocárdio. As alterações na hemodinâmica, no metabolismo cardíaco e na magnitude da redução do volume ventricular, que foram presenciadas nos estudos mediante o uso de empaglifozina e dapaglifozina, são consideráveis, mas não são suficientes para explicar a extensão dos efeitos clínicos dessa classe de medicamento. Com isso, apesar de sugerido como padrão para o tratamento de pacientes e a evidência de redução significativa de mortalidade e hospitalizações por IC, existem mecanismos de ação dos inibidores de SGLT2 que não são conhecidos e, portanto, há uma necessidade de análise mais detalhada e específica dos mecanismos em busca do entendimento menos limitado dos efeitos clínicos associados.

Por fim, ao analisar as atuais evidências e as implicações clínicas acerca dessa droga, é imprescindível que hajam futuras pesquisas que explorem os mecanismos subjacentes aos quais os inibidores do SGLT2 beneficiam pacientes sem diabetes, a avaliação de seu impacto a longo prazo na mortalidade, e o estudo de subgrupos específicos, como idosos e mulheres. Além disso, recomenda-se investigar as melhores



técnicas terapêuticas com outras classes de medicamentos e examinar o impacto desses medicamentos na qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores de SGLT2, inicialmente desenvolvidos para tratar diabetes tipo 2, se mostraram eficazes também no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Estudos, como o DAPA-HF, mostraram uma diminuição significativa na mortalidade e hospitalização, reforçando seu potencial clínico além da diabetes. Não obstante, apesar dos resultados positivos, os mecanismos exatos que proporcionam esses benefícios ainda não estão completamente compreendidos, exigindo mais estudos e investigação. Futuras pesquisas devem focar nos efeitos a longo prazo, impacto em subgrupos específicos e na combinação com outras terapias, tendo em vista otimizar o tratamento, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prognóstico.

REFERÊNCIAS

AHMAD, M. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. PMCID: PMC9170566, 2021.

BERG, D. D. et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin and Significance of Prior Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. PMCID: PMC7890451, 2021.

BOYANG, Z. et al. Optimal Pharmacologic Treatment of Heart Failure With Preserved and Mildly Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis. PubMed: 36125813, 2022.



BRITO, F. P. et al. Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in the Failing Heart: a Growing Potential. PMCID: PMC7242490, 2020.

DOEHNER, W. et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. PMCID: PMC9492270, 2022.

ESPINOZA, J. et al. Updates in pharmacotherapy of heart failure with reduced ejection fraction. PubMed: 33850913, 2021.

FATIMA, R. et al. Exploring the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: Expanding Horizons Beyond Diabetes Management. PubMed: 37908957, 2023.

GENUARDI, M. et al. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. PubMed: 33779401, 2021.

Jl, S. et al. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure Management: The Continuing Challenge of Clinical Outcome Endpoints in Heart Failure Trials. PubMed: 37111578, 2023.

JENSEN, J. et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: Current evidence and future perspectives. PubMed: 35510595, 2022.

LORENZI, L. M. et al. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on



SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. PubMed: 36660013, 2023.

MUSCOLI, C. et al. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. PubMed: 36015359, 2022.

PANDEY, K. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. PubMed: 35112512, 2022.

SOEIRO, Alexandre de M.; LEAL, Tatiana de Carvalho A T.; ACCORSI, Tarso Augusto D.; et al. Manual da residência em cardiologia. 2nd ed. Barueri: Manole, 2021. E-book. p.402. ISBN 9786555766646.

TOMASONI, D. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. PubMed: 34894038, 2022.

USMAN, M. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. PubMed: 38768620, 2024.

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. PubMed: 32877652, 2020.