



BENEFÍCIOS DO USO DE INIBIDORES SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Davi Nogueira Jales¹, Evandro Cesar Bezerra Damasceno Júnior¹, Ana Sophia do Amaral Simões Carvalho¹, Paulo Henrique Paes Landim Filho¹, Loara Oliveira Hellmann¹, Ysa Bruna Araújo Gonçalves¹, Emília Moura Silva¹, Janaína Mendes Caldas Sampaio¹, Cinobelina Pinheiro elvas kronbauer¹, Maria Clara Barbosa de Almeida¹, Sheylla Raquel Diniz Cavalcante Aguiar²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p2934-2944>

Artigo recebido em 08 de Novembro e publicado em 28 de Dezembro

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Este artigo de revisão aborda o benefício do uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca, uma patologia crônica e complexa, associada a diversas comorbidades. O objetivo é analisar a eficácia da terapia farmacológica com o uso dos inibidores de SGLT2, considerando os benefícios tanto o controle e progressão da doença quanto nas hospitalizações e mortalidade. No que diz respeito aos resultados e discussão deste artigo, os inibidores de SGLT2 mostram-se eficaz na redução do risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Além de oferecer o benefício de reduzir o estresse oxidativo e desacelerar a progressão da doença renal causado pela hiperglicemia, especialmente em pacientes diabéticos, o que contribui para uma melhora nos desfechos cardiovasculares desses pacientes. Estudos têm demonstrado que estes medicamentos desempenham um papel significativo na redução do risco de hospitalizações devido à insuficiência cardíaca, consolidando-se como uma estratégia terapêutica essencial na prevenção de novos casos dessa condição.

Palavras-chave: inibidores de sgl2, insuficiência cardíaca e tratamento farmacológico.

BENEFITS OF USING SGLT2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

This review article addresses the benefit of the use of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure, a chronic and complex pathology associated with several comorbidities. The objective is to analyze the efficacy of pharmacological therapy with the use of SGLT2 inhibitors, considering the benefits both in the control and progression of the disease and in hospitalizations and mortality. With regard to the results and discussion of this article, SGLT2 inhibitors have been shown to be effective in reducing the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. In addition to offering the benefit of reducing oxidative stress and slows down the progression of kidney disease caused by hyperglycemia, especially in diabetic patients, which contributes to an improvement in the cardiovascular outcomes of these patients. . In addition to offering the benefit of reducing oxidative stress and slows down the progression of kidney disease caused by hyperglycemia, especially in diabetic patients, which contributes to an improvement in the cardiovascular outcomes of these patients. Studies have shown that these drugs play a significant role in reducing the risk of hospitalizations due to heart failure, consolidating themselves as an essential therapeutic strategy in the prevention of new cases of this condition.

Keyword: SGLT2 inhibitors, heart failure and pharmacological treatment.

Instituição afiliada – CET- Faculdade de Tecnologia de Teresina¹, Centro Universitário Uninovafapi²

Autor correspondente: Davi Nogueira Jales. Email: davijales54@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição clínica complexa e debilitante, caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de maneira suficiente para atender às demandas metabólicas do organismo. Essa patologia representa um dos principais desafios de saúde pública global, com uma prevalência em ascensão nas últimas décadas. Diversos fatores contribuem para o aumento na incidência e prevalência da IC, destacando-se o envelhecimento populacional, a melhoria significativa na taxa de sobrevivência após eventos agudos, como o infarto do miocárdio, e os avanços contínuos no manejo clínico e na sobrevida dos pacientes diagnosticados com IC (Conrad et al., 2018; Taylor et al., 2017).

No Brasil, a incidência de IC tem aumentado significativamente, estudos indicam que a incidência de IC é de aproximadamente 199 casos por 100.000 habitantes por ano, com variações regionais e demográficas. Além disso, a sobrevida após cinco anos do diagnóstico de IC pode ser de apenas 35%, com a prevalência aumentando conforme a faixa etária, atingindo cerca de 16% em indivíduos com mais de 80 anos (Oliveira et al., 2021).

A insuficiência cardíaca (IC) é comumente classificada com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). As principais categorias são: IC com fração de ejeção preservada (ICFEp), definida por uma FEVE \geq 50%; IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr), com FEVE entre 41% e 49%; e IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr), caracterizada por FEVE \leq 40%. A identificação precisa do tipo de IC é fundamental para orientar o tratamento adequado, uma vez que as abordagens terapêuticas variam conforme a categoria da fração de ejeção e as etiologias subjacentes (Mesquita; Jorge., 2009).

Os avanços recentes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) têm proporcionado melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes, aumentando a sobrevida e reduzindo as taxas de hospitalização. O controle neuro-hormonal se consolidou como um dos pilares fundamentais na abordagem terapêutica dessa condição. Estratégias como o uso de betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina II

(BRA) e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (MRA) têm demonstrado eficácia clínica. Além disso, os inibidores do receptor de angiotensina-nepirilisina (ARNI), introduzidos mais recentemente, também têm mostrado resultados promissores, contribuindo para um manejo mais eficaz da doença (Carubelli et al., 2021).

Nos últimos anos, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) têm ganhado destaque em estudos clínicos devido à sua eficácia na redução de hospitalizações e mortalidade relacionadas à insuficiência cardíaca. Embora inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esses medicamentos mostraram benefícios adicionais que vão além do controle glicêmico. Descobriu-se que os iSGLT2 não apenas melhoram os desfechos em pacientes com alto risco cardiovascular, mas também ajudam a retardar a progressão de disfunções renais e a reduzir a mortalidade cardiovascular em pessoas com insuficiência cardíaca, com destaque para IC com fração de ejeção reduzida (ICFER). Esses resultados apontam para um potencial terapêutico ampliado dessa classe de medicamentos em condições cardiometabólicas (Bhatt et al., 2021).

METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão de literatura foi com o objetivo de explorar e sintetizar os benefícios do uso de inibidores sgl2 no tratamento da insuficiência cardíaca. Para alcançar esse objetivo, foram seguidos procedimentos rigorosos de pesquisa e seleção de artigos científicos relevantes, utilizando a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como a principal fonte de dados.

A estratégia de pesquisa envolveu a utilização de termos específicos e filtros adequados para garantir a relevância e a qualidade dos estudos selecionados. As palavras-chave utilizadas na busca foram "inibidores de sgl2", "insuficiencia cardiaca" e "doenças cardiovasculares". Esses termos foram combinados de forma a otimizar os resultados e aplicados com filtros específicos. Primeiramente, foi ativado o filtro "texto completo disponível" para assegurar que todos os artigos selecionados estivessem acessíveis na íntegra, permitindo uma análise detalhada e a extração completa dos dados relevantes.

Além disso, foram aplicados filtros temáticos, incluindo os descritores "inibidores

de slgt2", "insuficiencia cardiaca" e "Doenças Cardiovasculares", para garantir que os artigos fossem diretamente relevantes para o tema da revisão. Também foi estabelecido um filtro de idioma, incluindo estudos publicados em português, inglês e espanhol, garantindo assim uma cobertura abrangente da literatura disponível. A pesquisa foi restringida a artigos publicados entre 2009 e 2023, com o intuito de incorporar os achados mais recentes e relevantes sobre o tema.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos incluíram aqueles publicados nos idiomas inglês, português e espanhol; indexados no período de 2009 a 2023; com publicação gratuita e completa; e que abordassem no resumo ou no título os descritores mencionados. Por outro lado, os critérios de exclusão foram: artigos que não estivessem nos idiomas inglês, português ou espanhol; publicados antes de 2009; que não tivessem divulgação gratuita ou completa; e que não abordassem os descritores no título ou resumo.

O processo de seleção dos estudos resultou em coleta inicial de artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 16 estudos. Esses estudos foram analisados e seus achados foram sintetizados de forma a proporcionar uma análise dos benefícios do uso de inibidores slgt2 no tratamento da insuficiência cardíaca.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os inibidores de SGLT2 constituem uma classe de medicamentos antidiabéticos orais que, em investigações recentes, têm demonstrado benefícios em pacientes com doenças cardiovasculares. Entre os medicamentos dessa classe, destacam-se a empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina e sotagliflozina. Estudos têm demonstrado que estes medicamentos desempenham um papel significativo na redução do risco de hospitalizações devido à insuficiência cardíaca, consolidando-se como uma estratégia terapêutica essencial na prevenção de novos casos dessa condição. Quando incluídos no plano de tratamento, esses medicamentos revelam benefícios que vão além do controle glicêmico, especialmente na prevenção da insuficiência cardíaca incidente (Yancy et al., 2017).

A redução das hospitalizações observada com o uso de inibidores de SGLT2 está

relacionada a mecanismos de ação distintos daqueles tradicionalmente atribuídos às terapias hipoglicemiantes para efeitos cardiovasculares. Esses medicamentos apresentam efeitos diuréticos e hemodinâmicos, além de influências no metabolismo cardíaco. Entre os benefícios, destacam-se a diminuição da pressão arterial, a redução da gordura epicárdica e a modulação do permutador Na/H, promovendo melhorias no metabolismo energético do coração. Além disso, os inibidores de SGLT2 favorecem o aumento das células progenitoras endoteliais circulantes e da eritropoetina. Ao influenciar as vias pró-inflamatórias, esses fármacos podem contribuir para a reversão da disfunção endotelial e a redução da remodelação miocárdica, resultando em uma melhora na função cardiovascular (Lopaschuk et al., 2020).

Ademais, a capacidade dos inibidores de SGLT2 de preservar a função renal proporciona um benefício adicional para pacientes que já convivem com insuficiência cardíaca, incluindo aqueles sem diagnóstico prévio de diabetes mellitus. Esses achados reforçam a versatilidade dessa classe de medicamentos, ampliando sua aplicabilidade no tratamento integrado de condições cardiovasculares e metabólicas (Nair et al., 2020).

A sotagliflozina destaca-se pelo potencial terapêutico no tratamento da insuficiência cardíaca. Esse medicamento se diferencia dos outros inibidores de SGLT2 por suas propriedades adicionais, que envolvem o bloqueio do SGLT1. Ao contrário dos SGLT2, que estão presentes principalmente nos rins, os receptores SGLT1 também são encontrados no coração. A inibição desses receptores no coração pode oferecer o benefício de reduzir o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia, especialmente em pacientes diabéticos, o que poderia contribuir para uma melhoria nos desfechos cardiovasculares desses pacientes (Renaud, S. J. et al., 2019).

O estudo EMPEROR-Reduced, publicado em 2020, avaliou a eficácia da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Este ensaio clínico randomizado incluiu 3.730 pacientes, acompanhados por uma média de 16 meses. Os resultados mostraram que a empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em 25% em comparação ao placebo (Razão de Risco: 0,75; IC 95%: 0,65–0,86; $p < 0,001$). A redução foi consistente tanto em pacientes com DM2 quanto naqueles sem diabetes (Packer et al., 2020).

Além disso, o estudo EMPEROR-Preserved, publicado em 2021, demonstrou

que a empagliflozina também é eficaz em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Houve uma redução de 21% no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC (Razão de Risco: 0,79; IC 95%: 0,69–0,90; $p < 0,001$), evidenciando o amplo espectro de benefícios da medicação (Anker et al., 2021).

A empagliflozina beneficia a insuficiência cardíaca por mecanismos além do controle glicêmico, abrangendo efeitos hemodinâmicos, metabólicos e renais. Promove diurese osmótica e natriurética, reduzindo o volume intravascular e o estresse ventricular. Protege a função renal ao diminuir a pressão intraglomerular e melhora o metabolismo do miocárdio ao estimular o uso de corpos cetônicos. Também reduz inflamações, estresse oxidativo, rigidez arterial e arritmias, aliviando a sobrecarga cardíaca (Zinman, B. et al., 2020).

O estudo CREDENCE, publicado em 2019, avaliou os efeitos da canagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, muitos com insuficiência cardíaca. A medicação reduziu em 31% as hospitalizações por IC ou morte cardiovascular em comparação ao placebo (RR: 0,69; IC 95%: 0,57–0,83; $p < 0,001$). Seu benefício na IC, especialmente na ICFER, deve-se a efeitos como diurese osmótica e natriurética, proteção renal, melhora hemodinâmica, ação anti-inflamatória e redução da rigidez arterial. Apesar dos benefícios cardiovasculares, estudos como o CANVAS apontaram maior risco de amputações, o que exige cautela em pacientes com predisposição a complicações vasculares (Perkovic et al., 2019).

O estudo DAPA HF, publicado também em 2019, incluiu 4.744 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), mostrando que a dapagliflozina reduziu em 2% a mortalidade e em 3,7% as hospitalizações por IC em comparação ao placebo, independentemente da presença de diabetes tipo 2 ($p < 0,001$) (Lambers et al., 2019).

Em 2020, o DAPA-CKD avaliou a dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica, com ou sem diabetes tipo 2. Com 4.304 participantes, o estudo concluiu que a dapagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC, além de proporcionar maior sobrevida em relação ao placebo ($p = 0,009$, IC 95%: 0,55 - 0,92). Além disso, os pacientes que usaram a dapagliflozina tiveram menor risco de progressão da doença renal, com uma redução de mais de 50% na taxa de filtração glomerular em

5,2% dos casos. A dapagliflozina contribuiu para a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, como demonstrado em estudos como o DAPA-HF e o DAPA-CKD, destacando o papel da dapagliflozina no manejo eficaz da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes (McMurray et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) tem se mostrado uma abordagem terapêutica promissora, especialmente nas últimas décadas. A partir da revisão da literatura, foi possível observar que medicamentos como dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina têm demonstrado benefícios significativos, não apenas no controle glicêmico de pacientes com diabetes tipo 2, mas também na melhoria dos desfechos cardiovasculares, incluindo a redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER).

Estudos clínicos, como o DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced, confirmaram a eficácia dos inibidores de SGLT2 na redução de eventos adversos cardiovasculares, independentemente da presença de diabetes. Além disso, a capacidade desses medicamentos de melhorar a função renal, reduzir a sobrecarga de volume e modular processos inflamatórios e metabólicos do miocárdio reflete seu amplo espectro de ação, além do controle da glicose.

No entanto, é importante destacar que, embora os benefícios cardiovasculares e renais sejam robustos, os inibidores de SGLT2 devem ser prescritos com cautela, levando em consideração os fatores de risco dos pacientes, como a presença de complicações renais avançadas ou risco de amputações, conforme observado no estudo CANVAS com canagliflozina. A avaliação individualizada é essencial para maximizar os benefícios desses medicamentos e minimizar riscos potenciais.

Em síntese, a utilização dos inibidores de SGLT2 representa um avanço importante no tratamento da insuficiência cardíaca, oferecendo uma nova opção terapêutica que complementa as abordagens tradicionais, com efeitos benéficos



comprovados na redução da mortalidade e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A contínua pesquisa clínica e os próximos estudos de longo prazo serão essenciais para esclarecer ainda mais os mecanismos de ação desses medicamentos e expandir suas indicações terapêuticas.

REFERÊNCIAS

Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., et al. (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**, 385(16), 1451–1461.

BHATT, D.L. et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 2, p. 117-128, jan. 2021.

CARUBELLI, V. et al. Adherence and optimization of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptors blockers and beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure. **ESC Heart Failure**, v. 8, p. 1944–53, 2021.

CONRAD, N. et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. **The Lancet**, v. 391, n. 10120, p. 572-580, 2018.

Lambers Heerspink, H. J. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2307-2319, 2019.

LOPASCHUK, G.D.; VERMA, S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose Co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. **JACC Basic Transl Sci**, v. 5, p. 632–644, 2020.

McMurray, J. J. V. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

MESQUITA, E. T.; JORGE, A. J. L. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal: novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 2, p. 180–187, ago. 2009.

NAIR, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection



fraction. **Revista de Medicina Cardiovascular**, v. 21, n. 4, p. 531-540, dez. 2020.

Oliveira GMM et al., Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. **Arq Bras Cardiol.** 2022 Jan;118(1):115-373. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20211012. PMID: 35195219; PMCID: PMC8959063.

Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., et al. (2020). Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**, 383(15), 1413–1424.

Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306.

Renaud, S. J. et al. Sotagliflozin: A dual SGLT1/2 inhibitor for the treatment of diabetes and heart failure. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 21, n. 7, p. 1642-1651, 2019.

TAYLOR, C. J. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population-based cohort study. **BMJ**, v. 364, p. l223, 2019.

YANCY, C. W.; JESSUP, M.; BOZKURT, B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the **American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America**. *Circulation*, v. 136, n. 6, p. e137-e161, 2017.

Zinman, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 14, p. 1413-1424, 2020.