

Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura

Association of SGLT2 cotransporter inhibitors to the treatment of heart failure: a literature review

Asociación de inibidores del cotransportador SGLT2 para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: una revisión de la literatura

Letícia Carvalho Nunes¹, Marcella Ferreira Henriques¹, Maria Luisa Vieira de Lima Brito¹, Carla Resende Vaz Oliveira¹, Bruno Cezario Costa Reis¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos dos inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ao tratamento de Insuficiência Cardíaca (IC) com Fração de Ejeção Ventricular Reduzida e Preservada. Avaliando, assim os benefícios dessa nova terapia ao tratamento atual. **Métodos:** Trata-se de um conjunto de pesquisas bibliográficas de abordagem qualitativa e caráter descritivo através de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde, Directory of Open Access Journals e Cochrane Library. Os descritores usados foram “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Efficacy”, “heart failure” e “Stroke Volume”. Os critérios de inclusão foram artigos journal article, clinical trial, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês no período de 2016 a 2022. **Resultados:** Os inibidores do cotransportador SGLT2 prescritos foram Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Ipragliflozina e Luseogliflozina. Foram avaliados resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, composto pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais prescrições, e os âmbitos de ação dos medicamentos utilizados. **Considerações Finais:** Dessa forma, observou-se ação mais evidente da empagliflozina e dapagliflozina em reduzir hospitalização por IC e melhora importante na morbidade e mortalidade da doença.

Palavras-chave: Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose, Eficácia, Insuficiência cardíaca, Volume sistólico.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of Heart Failure (HF) with Reduced and Preserved Ventricular Ejection Fraction. Evaluating, thus, the benefits of this new therapy to the current treatment. **Methods:** This is a set of bibliographic research with a qualitative approach and descriptive character through an integrative literature review. The databases used were the National Library of Medicine, Virtual Health Library, Directory of Open Access Journals and Cochrane Library. The descriptors used were “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Efficacy”, “heart failure” and “Stroke Volume”. Inclusion criteria were journal articles, clinical trials, clinical trials, randomized or non-randomized, case-control studies, cohort study, open access, published in English from 2016 to 2022. **Results:** SGLT2 cotransporter inhibitors prescribed were Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ipragliflozin and Luseogliflozin. Results of selected studies were evaluated and a comparative table was constructed, consisting of the number of individuals approached in the studies, year of publication, main prescriptions, and the scope of action of the drugs used. **Final Considerations:** Thus, a more evident action of empagliflozin and dapagliflozin was observed in reducing hospitalization for HF and important improvement in morbidity and mortality of the disease.

Key words: Sodium-glucose transporter 2 inhibitors, Efficacy, Heart failure, Stroke volume.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de los inibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca (IC) con Fracción de Eyección Ventricular Reducida y Preservada. Evaluando, así, los beneficios de esta nueva terapia frente al tratamiento actual. **Métodos:** Se trata de un conjunto de investigaciones bibliográficas con enfoque cualitativo y carácter descriptivo a través de una revisión integrativa de la literatura. Las bases de datos utilizadas fueron la Biblioteca Nacional de Medicina, Biblioteca Virtual en Salud, Directorio de

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

Revistas de Acceso Abierto y Biblioteca Cochrane. Los descriptores utilizados fueron “Inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2”, “Eficacia”, “insuficiencia cardíaca” y “Volumen sistólico”. Los criterios de inclusión fueron artículos de revistas, ensayos clínicos, ensayos clínicos, estudios de casos y controles aleatorizados o no aleatorizados, estudios de cohortes, acceso abierto, publicados en inglés de 2016 a 2022. **Resultados:** los inhibidores del cotransportador SGLT2 prescritos fueron canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, lpragliflozina y luseogliflozina. Se evaluaron los resultados de los estudios seleccionados y se construyó un cuadro comparativo compuesto por el número de individuos abordados en los estudios, año de publicación, principales prescripciones y ámbito de acción de los fármacos utilizados. **Consideraciones finales:** Así, se observó una acción más evidente de la empagliflozina y la dapagliflozina en la reducción de la hospitalización por IC y una mejoría importante en la morbimortalidad de la enfermedad.

Palabras clave: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, Eficacia, Insuficiencia cardíaca, Volumen sistólico.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma patologia em que o coração é incapaz de bombear sangue de forma adequada, sendo deficiente em atender as demandas metabólicas do organismo. As alterações estruturais ou funcionais no coração presentes na IC resultam em sinais e sintomas clínicos que são dados através da redução do débito cardíaco e elevadas pressões de enchimento, presentes nessa doença (ROHDE LEP, et al., 2018).

A IC é classificada a partir da Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE), que é definida como a porcentagem de sangue que é ejetada pelo ventrículo em cada batimento, sendo valor normal maior ou igual a 50%. A FEVE caracteriza cada paciente com IC de acordo com a sua porcentagem, abrangendo pacientes com FEVE reduzida que são aqueles com fração menor 40%, pacientes com fração de ejeção intermediária com fração de ejeção entre 40% e 49% e pacientes com fração de ejeção preservada com fração de ejeção igual a 50%, mesmo apresentando IC (ROHDE LEP, et al., 2018).

A terapêutica atual para o tratamento de IC consiste na associação de medidas não farmacológicas como atividade física, restrição hidrossalina e redução de peso, e medidas farmacológicas baseadas nos medicamentos das classes Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), Betabloqueadores, Antagonistas do Receptor da Angiotensina II (BRA), antagonistas da aldosterona, hidralazina e nitrato, digoxina, diuréticos, sacubitril/valsartana, além da ivabradina. A associação dessas medidas visa melhora dos parâmetros clínicos, da capacidade funcional e tem como objetivo final redução das comorbidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Apesar dos avanços e amplitude de medicamentos para tratamento, em âmbito mundial, a IC é uma patologia grave que afeta 1% a 2% da população adulta mundialmente, com taxas de mortalidade de 50% em 5 anos, além de apresentar mais de um milhão de hospitalizações anualmente. No Brasil, entre 2004 e 2014 foram registradas 301.136 mortes por IC, além de ser a principal causa de hospitalização, sendo responsável por cerca de 5% dos gastos destinados a saúde. Em razão da significativa morbidade e mortalidade associada à insuficiência cardíaca, é de extrema necessidade avançar nas novas terapias para designar melhores tratamentos (KOENIGSBERGER D, et al., 2021; YANCY CW, et al., 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Em decorrência dos elevados níveis de morbidade e mortalidade associados à IC com FEVE Reduzida e FEVE Preservada, a associação de inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose (SGLT2) ao tratamento de IC com essas frações de ejeção tem trazido benefícios consistentes em pacientes com IC associada ou não a presença de DM, principalmente no âmbito de hospitalização e risco de piora de IC ou mortalidade nesses pacientes (GREENE SJ, et al., 2019; ANKER SD, et al., 2020).

Os Inibidores do cotransportador SGLT2 são medicações antidiabéticas orais utilizados para tratar a hiperglicemia no Diabetes Mellitus Tipo II (DM2). Esses medicamentos têm ação independente de insulina, agindo na redução glicose sanguínea e aumentando a excreção de glicose urinária, esse efeito diurético gera melhora no perfil glicêmico e no débito cardíaco, impactando positivamente a função cardíaca. Além disso, esses medicamentos geram efeitos seguros na perda de peso e na pressão arterial, mostrando impacto dos

seus efeitos não glicêmicos, principalmente em âmbito cardiovascular (KOENIGSBERGER D, et al., 2021; WANG L, et al., 2019; LAM KSL, et al., 2016).

Independente da ação redutora de glicose desses medicamentos, estes exercem amplos benefícios sistêmicos que são envolvidos na fisiopatologia da doença, englobando redução da inflamação, melhora do débito cardíaco, consumo de oxigênio e fibrose cardíaca, trazendo assim benefícios clínicos à associação desses medicamentos ao tratamento para IC (KOENIGSBERGER D, et al., 2021; ANKER SD, et al., 2020).

Dessa forma, essa revisão teve como objetivo avaliar os efeitos da associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 no tratamento da IC em pacientes com FEVE Preservada e nos pacientes com FEVE reduzida. Avaliando os benefícios como nova medicação de uso para tratamento da IC.

MÉTODOS

A metodologia abordada trata-se de um conjunto de pesquisas bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o *National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde-Regional (BVS), *Directory of Open Access Journals* (DOAJ) e *Cochrane Library*.

A busca pelos artigos foi realizada através dos descritores: “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*”, “*Efficacy*”, “*heart failure*” e “*Stroke Volume*” utilizando o operador booleano “*and*”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Foi realizada essa revisão de literatura, conforme o estabelecimento do tema, definição dos parâmetros de elegibilidade, definição dos critérios de inclusão e exclusão. Após isso, houve a pesquisa das publicações nas bases de dados e das informações encontradas em cada uma delas e, por fim, a exposição dos resultados para a discussão do tema.

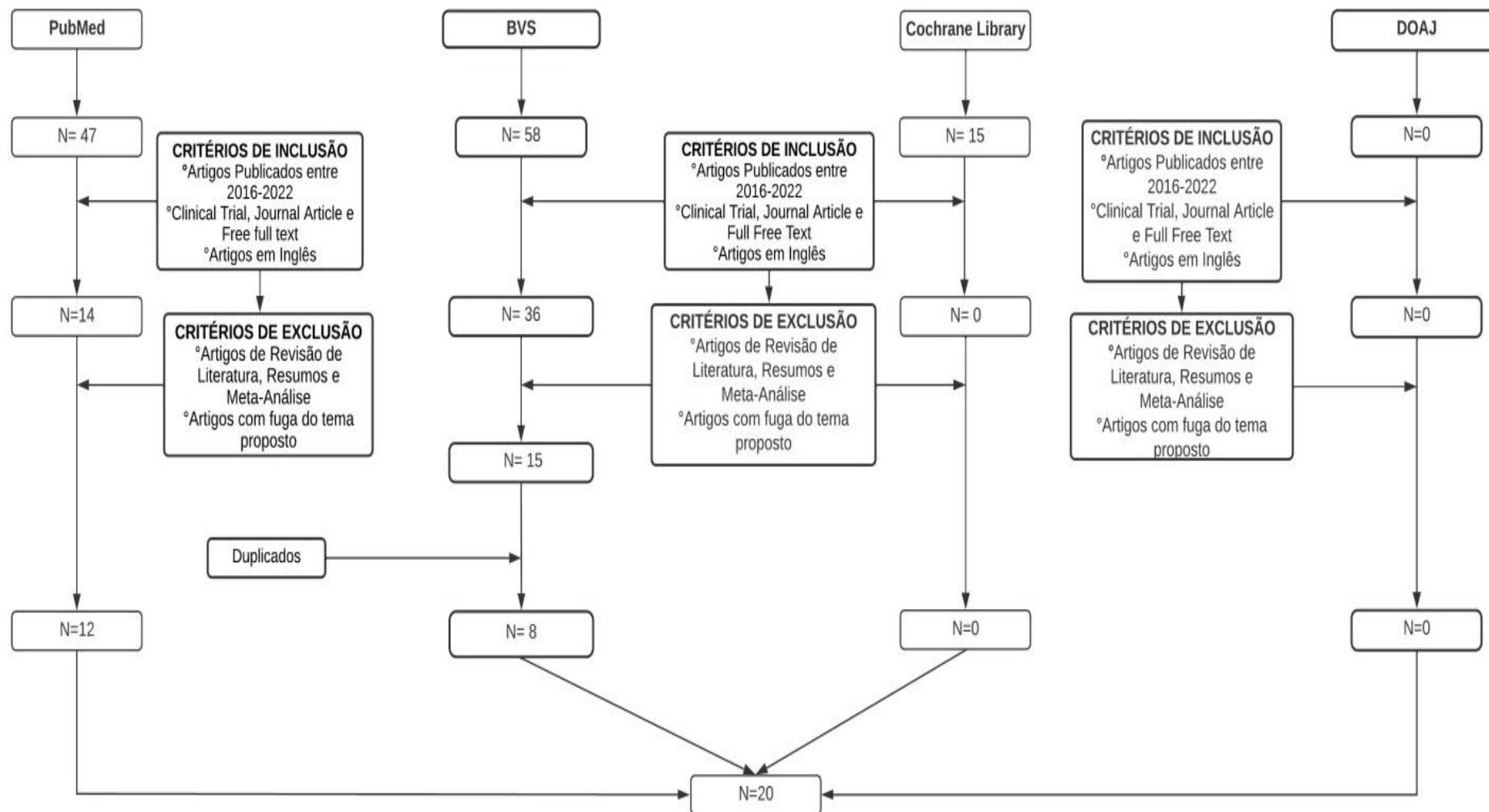
Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como *jornal article* e *clinical trial*. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso e artigos publicados em inglês. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte.

Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de artigos publicados entre o período de 2016 a 2022. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e metanálise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo do tema sobre uso de inibidores do Cotransportador SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com alteração na fração de ejeção ventricular reduzida e preservada.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 119 artigos. Foram encontrados 47 artigos na base de dados PubMed, 58 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde, 15 artigos na *Cochrane Library* e zero artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 12 artigos na base de dados PubMed, zero artigos na *Cochrane Library*, zero artigos na DOAJ e 15 artigos na BVS, sendo que sete artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, totalizando para análise completa 20 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, *Cochrane Library* e DOAJ.



Fonte: Nunes LC, et al., 2022.

Dos vinte artigos selecionados, os inibidores do cotransportador SGLT2 prescritos foram Canagliflozina, Dapagliflozina, Empagliflozina, Ipragliflozina e Luseogliflozina. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, principais prescrições, e os âmbitos de ação dos medicamentos utilizados conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, número de indivíduos abordados e principais conclusões das prescrições em relação aos âmbitos de ação dos medicamentos utilizados.

Autor e ano	N	Prescrição	Ação
Singh JSS, et al. (2016)	1.800	Dapagliflozina	PAS, Morbidade e Mortalidade, Remodelação de VE
Bhatt DL, et al. (2019)	4.744	Dapagliflozina	Morbidade e Mortalidade, Creatina Sérica, NT-pro BNP
Figtree GA, et al. (2019)	10.142	Canagliflozina	Internação por IC, Morbidade e Mortalidade
McMurray JJV, et al. (2019)	4.500	Dapagliflozina	Hospitalização por IC, PAS
Dewan P, et al. (2020)	4.744	Dapagliflozina	Hospitalização por IC, Morbidade e Mortalidade, PAS
Ejiri K, et al. (2020)	173	Luseogliflozina	PAS, BNP
Hwang IC, et al. (2020)	202	Dapagliflozina Empagliflozina Ipragliflozina	VDFVE, FEVE, IMVE, NT-proBNP
Jackson AM, et al. (2020)	4.616	Dapagliflozina	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização por IC, PAS, Hematócrito, NT-proBNP
Nakagawa Y e Kuwahara K (2020)	4.744	Dapagliflozina	PAS, Diurese, Eritropoietina, Hematócrito
Solomon SD, et al. (2020)	548	Dapagliflozina + Sacubutril- valsartana	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização por IC
Tanaka H, et al. (2020)	53	Dapagliflozina	FMVE, FDVE
Berg DD, et al. (2021)	4.744	Dapagliflozina	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização por IC, Hematócrito
Ferreira JP, et al. (2021)	3.730	Empagliflozina + Esplerenona	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização, TFG, Hipercalemia
Genuard MV e Mather PJ (2021)	17.160	Dapagliflozina	Morbidade e Mortalidade, NT-próBNP, PAS
Lee MMY, et al. (2021)	105	Empagliflozina	VSVE, VDFVE, NTpro BNP
Omar M, et al. (2021)	186	Empagliflozina	VSFVE, LVESVI, IMVE, PAS, Hematócrito
Packer M, et al. (2021)	3.730	Empagliflozina + IN	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização por IC
Rau M, et al. (2021)	44	Empagliflozina	EUG, Peso corporal, Função Diastólica
Solomon SD, et al. (2021)	6263	Dapagliflozina	Morbidade e Mortalidade, Hospitalização, Pressão de Enchimento VE, Remodelação Ventricular
Tamaki S, et al. (2021)	59	Empagliflozina	Volume Urinário, NTproBNP, BNP

Legenda: PAS= pressão arterial sistólica; VE= ventrículo esquerdo; NT-PróBNP= fragmento N-Terminal pró-peptídeo natriurético cerebral tipo B; BNP= peptídeo natriurético tipo B; IC= Insuficiência Cardíaca; VDFVE= Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FDVE= função diastólica do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE= índice de massa ventricular esquerda; FMVE= função miocárdica do ventrículo esquerdo; CFNYHA= classificação funcional da New York Heart Association; VSFVE= Volume Sistólico Final do ventrículo esquerdo; LVESVI= índice volume sistólico final do ventrículo esquerdo; IN= Inibidor da Neprililina; EUG= excreção urinária da glicose.

Fonte: Nunes LC, et al., 2022.

Dos vinte artigos selecionados, dez analisaram a prescrição da dapagliflozina. Desses, sete artigos relatam ação do medicamento na morbidade e mortalidade e seis relatam ação na hospitalização por IC e na pressão arterial sistólica. Além disso, cinco artigos relatam alteração no hematócrito, três artigos demonstram no fragmento N-terminal pró-peptídeo natriurético cerebral tipo B (NT-proBN) e dois artigos relatam ação na remodelação ventricular. Em conjunto, a ação da dapagliflozina mostrou em um artigo ação, na pressão de enchimento de VE, na diurese, no peso, na função diastólica e miocárdica do ventrículo esquerdo.

Já a empagliflozina está presente em quatro prescrições, sendo relatado em dois artigos ação no peptídeo NT-proBNP e no volume sistólico do ventrículo esquerdo. Na quantidade de um artigo cada, a ação no peptídeo natriurético tipo B (BNP) e hematócrito, é descrita. Foi mostrado também ação no volume sistólico, no volume e função diastólica, na pressão arterial sistólica, no índice de massa ventricular e índice de volume sistólico ventricular esquerdo, foram também relatados na quantidade de um artigo cada.

A luseogliflozina está presente em apenas um artigo, sendo relatada ação apenas na pressão arterial sistólica e no BNP. Já a prescrição da canagliflozina está em um artigo, com ação na hospitalização por IC e morbidade e mortalidade. Em apenas um artigo foi estudado a ação de três tipos de inibidores do cotransportador SGLT2, sendo a dapagliflozina, empagliflozina e a ipragliflozina, relatando ação no volume diastólico final, na fração de ejeção, no índice de massa ventricular esquerda e no NT-proBNP.

Em um artigo foi prescrito em associação com a dapagliflozina, o antagonista do receptor da angiotensina II, o sacubutril-valsartana. Sendo relatada ação na pressão sistólica e diastólica, na hospitalização por IC, na fração de ejeção ventricular esquerda e no NT-proBNP. Na prescrição da empagliflozina em associação ao antagonista da aldosterona, a esplerenona presente em um artigo foi descrito ação na morbidade e mortalidade, na hospitalização por IC, na taxa de filtração glomerular e na hipercalemia. Apenas um artigo aborda a associação da empagliflozina em associação com inibidor de neprililina, conferindo ação na morbidade, mortalidade e hospitalização por IC.

DISCUSSÃO

A IC é uma doença que representa umas das principais causas de morbidade e mortalidade em âmbito mundial. Associado ao fato de que a hospitalização por IC é um fator de importante prognóstico para evolução da doença, demonstra que mesmo com as diversas terapias medicamentosas existentes, é extremamente importante a abordagem de novas terapias para melhorar o perfil clínico e laboratorial, além da qualidade de vida que é tão limitada nos pacientes que apresentam essa comorbidade (BHATT DL, et al., 2019; BERG DD, et al., 2021; NAKAGAWA Y, et al., 2020).

Dessa forma, os inibidores do cotransportador SGLT-2 vieram como uma terapia promissora para melhorar a evolução da IC, estes são responsáveis por reduzir a glicose através da secreção urinária, reduzindo a pressão arterial, peso e redução dos níveis de hemoglobina glicada, além de melhorar a função do ventrículo esquerdo influenciando na etiologia da doença. Adicionado a isso não são moduladores neuro-hormonais, demonstrando vantagem sobre os medicamentos do tratamento atual sendo mais eficazes e seguros, pois melhora a pressão de enchimento, o remodelamento cardíaco mostrando benefício nos pacientes com fração de ejeção reduzida e preservada independente da presença de DM2 (SOLOMON SD, et al., 2021; TANAKA H, et al., 2020).

Outro ponto que merece destaque, é a associação dos inibidores de SGLT2 à terapia atual da IC, apesar deste ser composto por enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e betabloqueadores, apesar do sacubutril/valsartan, classificado como potente inibidor de neprililina, ser a única terapia agir na morbidade e mortalidade da IC ainda existem parâmetros que não são bem resolvidos por essa medicação como a hospitalização por IC. Logo a associação da dapagliflozina em conjunto com sacubutril/valsartan devido mecanismos distintos de ação ambos os agentes associados pode reduzir clinicamente a morte cardiovascular, hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas. (SOLOMON SD, et al. 2020; BHATT DL, et al., 2019).

Segundo Parcker M, et al. (2021) a associação do inibidor do cotransportador SGLT2 em conjunto com o sacubutril/valsartan não muda positivamente o curso clínico da doença, entrando em contradição os benefícios de associação do uso das duas classes no tratamento da IC. Já em relação ao uso de empagliflozina associado ao inibidor de neprililina a pressão arterial sistólica, níveis de NT-proBNP em conjunto com a frequência cardíaca apresentaram níveis mais baixos exercendo efeitos favoráveis nos pacientes portadores de IC com FEVE reduzida. Com essa redução dos níveis de NT-proBNP, que é marcador de grau de estresse da parede do VE, é um preditor positivo da melhora da funcionalidade do coração pela medicação (PARCKER M, et al., 2021; LEE MMY, et al., 2021).

Segundo Hwang IC, et al. (2020), o uso de medicações que já fazem parte do tratamento atual de IC como a espirolonona, um antagonistas da aldosterona associado aos pacientes tratados com inibidores do cotransportador de SGLT2 houve melhora da função do ventrículo esquerdo independente do uso de medicações. Confirmando, que o uso desses medicamentos em associação é benéfico, pois ainda assim reduziu a hospitalização, melhorou a taxa de filtração glomerular, reduziu risco de hipercalemia, diminuiu a pressão sistólica, agiu positivamente no peso corporal, diminuiu a hemoglobina glicada, melhorando a morbidade e mortalidade melhorando o estado de saúde e a capacidade funcional desses pacientes (HWANG IC, et al., 2020; FERREIRA JP, et al., 2021).

Dos 20 artigos selecionados, nove apresentam a dapagliflozina como medicamento promissor no tratamento da IC, relatando seus efeitos. Em um presente estudo, Wiviott SD, et al. (2018) relata a eficácia da dapagliflozina na redução da mortalidade cardiovascular e hospitalização, além da ação na redução da pressão sistólica e diastólica e no peso em pacientes portadores de IC o que corrobora com os resultados no **Quadro 1** (WIVIOTT SD, et al., 2018).

Entre os pacientes com FEVE reduzida, o uso de Dapagliflozina teve resultados absolutamente melhores devido ao maior risco de mortalidade, morbidade e mortalidade relacionado a IC que esses pacientes apresentam, mas em relação aos parametros de redução da pressão sistólica e da pressão diastólica, os sintomas melhoram em toda a faixa de pacientes, independentemente do valor de FEVE, fato dado a melhora na depleção de volume e aumento de TFG que esses pacientes apresentaram e redução do NT-proBNP (DEWAN P, et al., 2020; MCMURRAY JJV, et al., 2019; GENUARD MV, et al., 2021).

Em relação aos efeitos da empagliflozina, outra classe de inibidores do cotransportador SGLT2, o Omar M, et al., (2021) relata que houve diminuição no volume do ventrículo esquerdo, devido a isso ocorre diminuição de 14% a 20% no risco de morte e hospitalização por IC, confirmando os dados do **Quadro 1**.

Associado a isso, o efeito da empagliflozina tem um grande potencial de aumento da secreção de cálcio urinário, reduzindo o risco de hipercalemia, junto com redução dos níveis de NT-proBNP. As disfunções no musculo cardíaco que geram maior risco de hospitalização por IC, foram melhorados com a empagliflozina, isso devido a redução do volume e da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, melhora da função diastólica do ventrículo, melhora no remodelamento cardíaco (OMAR M, et al., 2021; LEE MMY, et al., 2021; TAMAKI S, et al., 2021; RAU M, et al., 2021; FERREIRA JP, et al., 2021).

Além disso, os inibidores do cotransportador SGLT2 reduzem a gordura visceral, a rigidez arterial, o acúmulo de gordura pericárdica sendo principal responsável por melhora na patogênese da IC com fração de ejeção preservada. Os agentes individuais dos inibidores do cotransportador SGLT2 são compostos por dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, lisogliflozina e canagliflozina e são contribuintes para melhora na geometria do ventrículo esquerdo, diminuição da pressão sistólica e na redução do NT-proBNP. Em conjunto a isso agem melhorando o volume diastólico final do ventrículo esquerdo e o índice de massa ventricular esquerda confirmando novamente os benefícios da medicação. No entanto, a *Food and Drug Administration* (FDA) (2016) apesar de aprovar o uso dessa classe de medicamentos em pacientes com IC, reforçou atenção ao risco de lesão aguda renal nos pacientes com risco de diminuição do volume sanguíneo, sendo necessário a monitorização e avaliação da função renal antes e durante o tratamento com canagliflozina e dapagliflozina (FDA, 2016; HWANG IC, et al., 2020; EJIRI K, et al., 2020; MC MURRAY JJV, et al., 2019; BHATT DL, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os inibidores do cotransportador do SGLT2 são uma nova classe que traz importantes benefícios ao tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com e sem diabetes. Dessa forma, foi observada ação mais evidente da empagliflozina e da dapagliflozina em redução da hospitalização por IC e melhora importante na morbidade e mortalidade da doença. A conscientização sobre a importância de novas terapias associadas as atuais para o tratamento de insuficiência cardíaca são excepcionais. Devido a sua elevada morbidade e mortalidade é necessário além do conhecimento dos profissionais de saúde sobre o uso de novas terapias, é essencial a conscientização do paciente em relação ao tratamento farmacológico e não farmacológico e sobre a importância da adesão ao tratamento para melhora da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. ANKER SD, et al. Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada no estudo EMPEROR-Preservado. *Eur J Heart Fail*, 2020; 22(12): 2383–2392.
2. BERG DD, et al. Tempo para benefício clínico da dapagliflozina e significado da hospitalização prévia por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *JAMA Cardiol*, 2021; 6(5): 499–507.
3. BHATT DL, et al. O Julgamento DAPA-HF: Uma Vitória Momentosa na Guerra contra a Insuficiência Cardíaca. *Cell, Metab*, 2019; 847–849.
4. DEWAN P, et al. Eficácia e segurança da inibição do cotransportador sódio-glicose 2 de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*, 2020; 22(7): 1247–1258.
5. EJIRI K, et al. Efeito da Luseogliflozina na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada em Pacientes com Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc*, 2020; 9(16): e015103.
6. FERREIRA JP, et al. Interação de Antagonistas do Receptor de Mineralocorticóides e Empagliflozina na Insuficiência Cardíaca: Redução de IMPEROR. *J Am Coll Cardiol*, 2021; 77(11): 1397–1407.
7. FIGTREE GA, et al. Efeitos da Canagliflozina nos Resultados de Insuficiência Cardíaca Associados à Fração de Ejeção Preservada e Reduzida em Diabetes Mellitus Tipo 2. *Circulação*, 2019; 2591–2593.
8. GENUARDI MV, MATHER PJ. O alvorecer da era das quatro drogas? Inibição de SGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2021; 17539447211002678–17539447211002678.
9. GREENE SJ, et al. Titulação Longitudinal da Terapia Médica para Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida: O Registro CHAMP-HF. *J Am Coll Cardiol*, 2019; 73(19): 2365–2383.
10. HWANG IC, et al. Diferentes efeitos dos inibidores de SGLT2 de acordo com a presença e os tipos de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos tipo 2. *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 69–69.
11. JACKSON AM, et al. Uso de Dapagliflozina e Diurético em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida em DAPA-HF. *Circulação*, 2020; 142(11): 1040–1054.
12. KOENIGSBERGER D, et al. Prescrever um inibidor de SGLT2 para insuficiência cardíaca na ausência de diabetes? *J Fam Pract*, 2021; 70(6): 7–9.
13. LAM KSL, et al. Considerações práticas para o uso de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 no tratamento da hiperglicemia no diabetes tipo 2. *Current Medical Research and Opinion*, 2016; 32(6): 1097–1108.
14. LEE MMY, et al. Efeito da empagliflozina nos volumes do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes tipo 2, ou pré-diabetes, e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (SUGAR-DM-HF). *Circulação*, 2021; 143(6): 516–525.
15. MCMURRAY JJV, et al. Um estudo para avaliar o efeito do inibidor do cotransportador sódio-glicose 2 dapagliflozina na morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*, 2019; 21(5): 665–675.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos: Diretrizes Brasileiras ICFER. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portaria-conjunta-17_18_11_2020_diretrizes-brasileiras-icfer__-1.pdf. Acessado em: 28 mar. 2022.
17. NAKAGAWA Y, KUWAHARA K. Os inibidores de sódio-glicose Cotransporter-2 são potenciais agentes terapêuticos para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca não diabética. *J Cardiol*, 2020; 123–131.
18. OMAR M, et al. Associações da Empagliflozina com Volumes, Massa e Função Ventricular Esquerda em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Fração de Ejeção Reduzida: Um Subestudo do Ensaio Clínico Randomizado Empire HF. *JAMA Cardiol*, 2021; 6(7): 836–840.
19. PACKER M, et al. Influência da inibição da neprilisina na eficácia e segurança da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida: o estudo EMPEROR-Reduced. *Eur Heart J*, 2021; 42(6): 671–680.
20. RAU M, et al. A empagliflozina não altera o índice cardíaco nem a resistência vascular sistêmica, mas melhora rapidamente a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes tipo 2: um estudo controlado randomizado. *Cardiovasc Diabetol*, 2021; 6–6.
21. ROHDE LEP, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *ABC*, 2018; 111(3): 436-539.

22. SINGH JSS, et al. Pesquisa sobre o efeito da inibição de SGLT2 na remodelação ventricular esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus (REFORM) fundamentação e design do estudo. *Cardiovasc Diabetol*, 2016; 15: 97.
23. SOLOMON SD, et al. Dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida: fundamentação e desenho do estudo DELIVER. *Eur J Heart Fail*, 2021; 23(7): 1217–1225.
24. SOLOMON SD, et al. Efeito da Dapagliflozina em Pacientes com ICFe Tratados com Sacubitril/Valsartana: O Estudo DAPA-HF. *JACC Heart Fail*, 2020; 8(10): 811–818.
25. TAMAKI S, et al. Efeito da empagliflozina como terapia complementar no descongestionamento e função renal em pacientes com diabetes hospitalizados por insuficiência cardíaca aguda descompensada: um estudo prospectivo randomizado controlado. *Circ Heart Fail*, 2021; e007048–e007048.
26. TANAKA H, et al. Efeito positivo da dapagliflozina na função longitudinal do ventrículo esquerdo em pacientes diabéticos tipo 2 com insuficiência cardíaca crônica. *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 6–6.
27. WANG L, et al. Cetoacidose diabética em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 versus outros agentes anti-hiperglicêmicos: um estudo observacional de quatro bancos de dados administrativos de reivindicações dos EUA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2019; 28(12): 1620–1628.
28. YANCY CW, et al. 2013 ACCF/AHA Diretrizes para o Tratamento da Insuficiência Cardíaca: Um Relatório da American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013; 62(16): e147–e239.
29. WIVIOTT SD, et al. Dapagliflozina e resultados cardiovasculares no diabetes tipo 2. *New England Journal of Medicine*, 2018; 380: 347-357.
30. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). A FDA reforça as advertências renais para medicamentos para diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet) e dapagliflozina (Farxiga, Xigduo XR). 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-strengthens-kidney-warnings-diabetes-medicines-canagliflozin-invokana-invokamet-and>. Acessado em: 28 maio. 2022.