

## O uso dos inibidores SGLT2 na melhora do desfecho clínico em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica: uma revisão sistemática

The use of SGLT2 to improve clinical outcome in patients with heart failure and chronic kidney disease: a systematic review

El uso de inhibidores de SGLT2 para mejorar el resultado clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

Fernando José Gomes Ferreira<sup>1</sup>, Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira<sup>1</sup>, Milena Nunes Alves de Sousa<sup>1</sup>, Tiago Bezerra de Sá de Sousa Nogueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os benefícios do uso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose (iSGLT2) em pacientes com ou sem diabetes mellitus 2 e doença renal crônica. **Métodos:** essa é uma revisão sistemática de intervenção realizada a partir de estudos detalhados encontrados nas seguintes bases de dados: U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health, Wiley Online Library e Excerpta Medica dataBASE (Embase). Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" AND "Heart Failure". A amostra total dos artigos passou por critérios de inclusão e exclusão, resultando em 14 artigos. Foram utilizados apenas ensaios clínicos randomizados que contemplassem a questão de pesquisa, que fossem relevantes e atuais ao tema. **Resultados:** Verificamos que essa classe de medicamentos iSGLT2 reduz morte cardiovascular e internação em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerda reduzida ou preservada. Essas medicações têm se mostrado promissoras em doença renal crônica avançada. **Considerações finais:** Utilizando-se um grupo de fármacos descoberto e testado a menos de uma década são necessários mais estudos para garantir maior segurança e uso de drogas na doença renal crônica estágio 5. Possibilitando prevenir reações adversas e garantir longevidade.

**Palavras-chave:** Inibidores do co-transportador sódio-glicose, Insuficiência Cardíaca, Hospitalização, Cardiovascular.

### ABSTRACT

**Objective:** To identify the benefits of using sodium-glucose cotransporter inhibitor (iSGLT2) in patients with or without diabetes mellitus 2 and chronic kidney disease. **Methods:** This is a systematic intervention review conducted from detailed studies found in the following databases: U.S. National Library of Medicine and the National Institute of Health, Wiley Online Library and Excerpta Medica dataBASE (Embase). The Health Sciences Descriptors were used: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors" AND "Heart Failure". The total sample of articles went through inclusion and exclusion criteria, resulting in 14 articles. Only randomized clinical trials that contemplated the research question, which were relevant and current to the theme, were used. **Results:** We verified that this class of iSGLT2 drugs reduces cardiovascular death and hospitalization in patients with reduced or preserved left ventricular ejection fraction. These medications have shown promise in advanced chronic kidney disease. **Final considerations:** Using a group of drugs discovered and tested less than a decade ago, further studies are needed to ensure greater safety and use of drugs in stage 5 chronic kidney disease, enabling to prevent adverse reactions and ensure longevity.

**Keywords:** Sodium-glucose cotransporter inhibitors, Cardiac insufficiency, Hospitalization, Cardiovascular.

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar los beneficios del uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (iSGLT2) en pacientes con o sin diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica. **Métodos:** Esta es una revisión de

<sup>1</sup> Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

intervención sistemática realizada a partir de estudios detallados que se encuentran en las siguientes bases de datos: U.S. Biblioteca Nacional de Medicina y el Instituto Nacional de Salud, Wiley Online Library y Excerpta Medica dataBASE (Embase). Se utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud: "Inhibidores del Transportador de Sodio-Glucosa 2" Y "Insuficiencia Cardíaca". La muestra total de artículos pasó por criterios de inclusión y exclusión, resultando en 14 artículos. Fueron utilizados solamente ensayos clínicos aleatorizados que contemplaron la pregunta de investigación, que fueran relevantes y actuales al tema. **Resultados:** Encontramos que esta clase de fármacos iSGLT2 reduce la muerte cardiovascular y la hospitalización en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida o conservada. Estos medicamentos se han mostrado prometedores en la enfermedad renal crónica avanzada. **Consideraciones finales:** Utilizando un grupo de fármacos descubiertos y probados hace menos de una década, se necesitan más estudios para garantizar una mayor seguridad y uso de los fármacos en la enfermedad renal crónica estadio 5, que permitan prevenir reacciones adversas y garantizar la longevidad.

**Palabras clave:** Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa, Insuficiencia cardíaca, Hospitalización, Cardiovascular.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue para atender às demandas metabólicas dos tecidos ou só consegue manter tais demandas por meio de altas pressões de enchimento. Essa síndrome pode ser de alterações estruturais ou funcionais no coração e é caracterizada por sinais e sintomas típicos decorrentes da redução do débito cardíaco e/ou altas pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em repouso ou com esforço (HEIDENREICH PA, et al., 2022).

A medida que a população envelhece, o esperado é que a prevalência de doenças cardiovasculares aumente, bem como a sobrevivência desses pacientes cardiopatas. A taxa de prevalência da IC está aumentando globalmente, acometendo mais de 26 milhões de pessoas em todo o mundo, muitos são os casos não diagnosticados (PEREIRA GAR, et al., 2019).

No Brasil registaram-se mais de 2,5 milhões de pessoas com o agravo e, conforme os autores, é o principal motivo de internações no mundo, o que leva à sobrecarga de todos os níveis de atenção em saúde e com impacto financeiro significativo sobre o sistema de saúde (CARDOSO J, et al., 2021).

A classificação da IC de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é um elemento fundamental para definir o tratamento do paciente, visando reduzir hospitalizações, bem como eventuais complicações que levem à morte desses pacientes cardiopatas. A classificação inclui IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) quando FEVE é  $\leq 40\%$ ; IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi): IC com FEVE entre 41–49%; IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), se a FEVE for  $\geq 50\%$ ; e IC com fração de ejeção melhorada (ICFEP): se a fração de ejeção inicial tiver abaixo de 40% e ocorrer um aumento de mais de 10 pontos absolutos com o tratamento, ficando a cima de 40% (HALLIDAY BP, et al., 2019).

Segundo Heidenreich PA, et al. (2022) o tratamento medicamentoso da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e preservada teve bastante alteração nos últimos anos, com evidências positivas recentes a favor do grupo das glicoflozinas.

O tratamento é composto por inibidores do sistema renina-angiotensina, betabloqueadores, diurético antagonista do receptor mineralocorticoide e pelas glicoflozinas. As medicações devem ser individualizadas de acordo com o perfil clínico do paciente, mas as glicoflozinas entram como principais fármacos desse plano terapêutico (PACKER M, et al., 2020).

A adição notável mais recente ao plano terapêutico foi do inibidor do receptor da angiotensina (neprilisina), medicamento proveniente da junção da sacubitril e valsartan, que são dois fármacos anti-hipertensivos (CARDOSO J, et al., 2021). A empagliflozina tem demonstrado redução de desfechos cardiovasculares também em paciente com insuficiência cardíaca com FEVE preservado ( $>40\%$ ), caracterizando um marco para cardiologia no que tange prevenção da descompensação da insuficiência cardíaca, a qual tende a ocorrer em FEVE menor que 40% (ANKER SD, et al., 2021).

A dapagliflozina, outro importante iSGLT2, se mostra eficaz em reduzir desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca nesse grupo de pacientes com FEVE preservada. (SOLOMON SD, et al., 2022). Assim como relata Cowie MR e Fisher M (2020), os benefícios cardiovasculares manifestam-se rapidamente e é pouco provável que estejam relacionados exclusivamente à melhora no controle glicêmico. Nesse sentido, como afirma o autor, a natriurese precoce, a redução do volume plasmático, a melhora da resistência vascular, a redução da pressão arterial, bem como as alterações no manuseio do sódio tecidual podem estar por trás da rápida redução do risco de descompensação da insuficiência cardíaca.

Os benefícios dos iSGLT2 em pacientes com IC estável já foram devidamente determinados por grandes ensaios clínicos (MCMURRAY JJV, 2019, PACKER M, 2020 e ANKER SD, 2021). Entretanto, a utilização das gliflozinas em doentes com IC aguda (ou agudamente descompensada) demonstra melhora clínica desses pacientes. Apesar das dúvidas sobre os riscos de cetoacidose, hipotensão e agravo da função renal, é fundamental destacar que esses fármacos geram benefícios clínicos em pacientes que fazem uso da medicação ainda na internação, bem como nos que a mantêm dias após o quadro agudo (VOORS AA, et al., 2022).

Dessa forma, esse estudo busca analisar, a partir de uma revisão sistemática de intervenção, os benefícios das gliflozinas nas reduções de hospitalização e mortalidade. Isso porque esses medicamentos não promovem apenas glicosúria, mas também apresentam evidentes efeitos cardiovasculares, bem como contribuem para uma melhora significativa da função renal em pacientes com insuficiência cardíaca portadores ou não de diabetes mellitus.

Dentre as razões que justificam a realização desse tipo de estudo, destaca-se a possibilidade de contribuir com informações relevantes para as práticas clínicas e ao meio científico, além de fornecer evidências científicas seguras na íntegra para aplicação em campo em populações portadoras de insuficiência cardíaca.

## MÉTODOS

O presente estudo se trata de uma Revisão Sistemática de Intervenção/Tratamento utilizando Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), que são consideradas potenciais ferramentas para tomada de decisões na prática clínica (SAMPAIO RF e MANCINI MC, 2007). Essa revisão tem como objetivo esclarecer os efeitos das gliflozinas quando usados em pacientes portadores de insuficiência cardíaca.

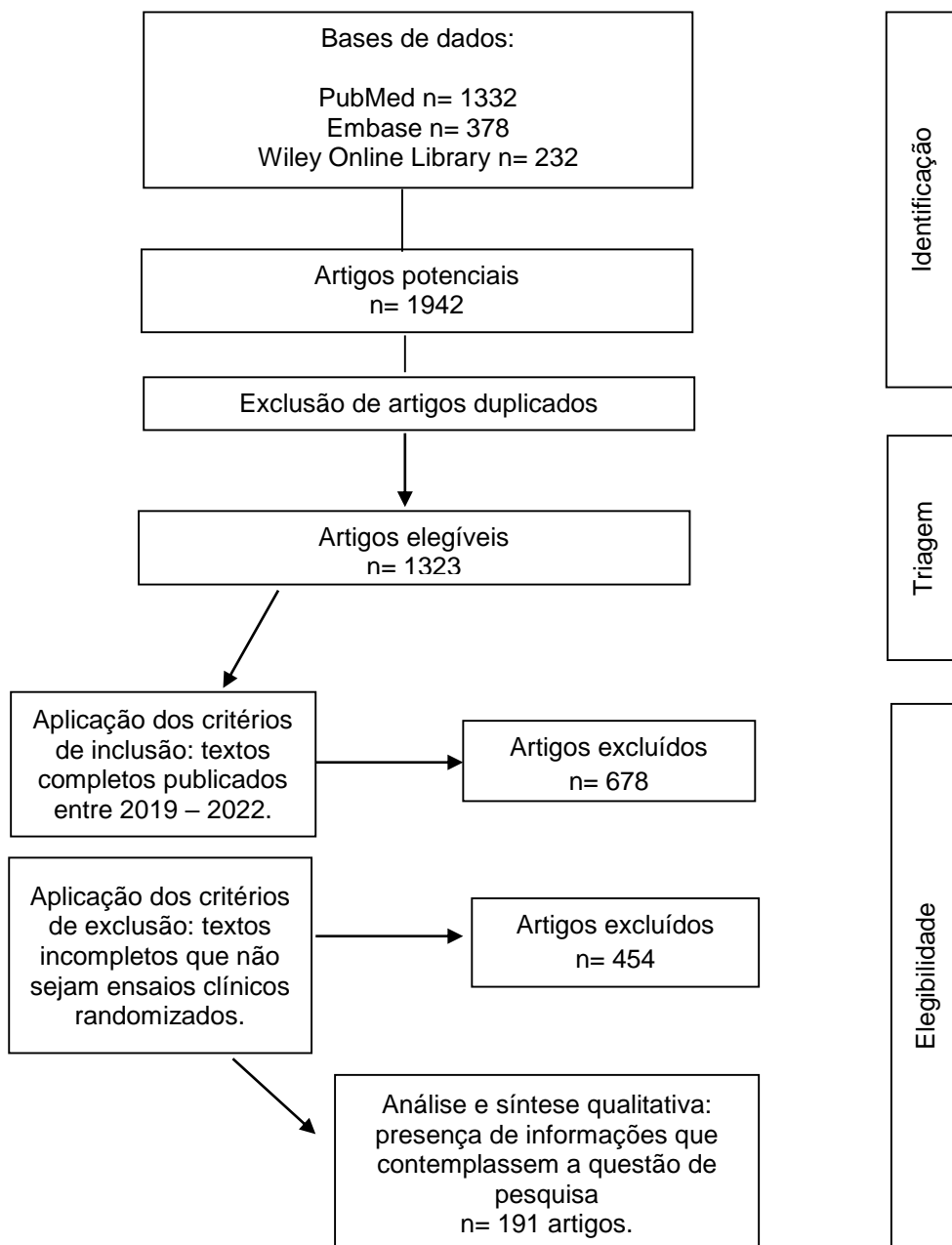
Esse tipo de estudo é formado por um grupo de protocolos específicos, que visam garantir segurança na tomada de decisões terapêuticas, definindo o que funciona melhor em cada contexto. Ademais, tem como principal característica a manutenção da reprodutibilidade por outros estudiosos, demonstrando explicitamente as bases de dados utilizadas, bem como as buscas que foram feitas em cada respectiva base. Além disso, demonstra o processo de seleção dos artigos, os critérios de inclusão e exclusão utilizados e esclarece como cada artigo foi selecionado (GALVÃO TF e PEREIRA MG, 2015).

Durante a busca bibliográfica para fundamentação do atual estudo, foi formulada a questão do acrônimo PICO (Paciente, intervenção, comparação e outcomes/desfechos), a qual é uma importante ferramenta na composição da revisão sistemática, pois essa estratégia orienta a construção da pergunta de pesquisa e da busca dos artigos, bem como assegura que o profissional, da área clínica e de pesquisa, esclareça dúvidas de forma mais acurada a respeito da melhor informação científica disponível (SANTOS CMC, et al., 2007). A questão PICO formulada para este estudo foi: "Em pacientes com insuficiência cardíaca associada ou não à diabetes, o uso das gliflozinas comparado ao placebo, melhora o desfecho clínico desses indivíduos?"

Os dados foram coletados no mês de agosto de 2022 e foram aplicados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês, os quais são: "*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*" e "*Heart Failure*". Tais DeCS foram pesquisados com o operador booleano "AND". A pesquisa foi feita em meios eletrônicos e para o presente estudo foram utilizadas as seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), *Wiley online library* e *Excerpta Medica data BASE* (EMBASE).

A seleção dos artigos ocorreu de acordo com os seguintes métodos de inclusão: (a) espaço temporal de publicação de 2019 a 2022, (b) publicações com assunto principal “insuficiência cardíaca” e “inibidores do cotransportador sódio-glicose 2”, (c) artigos publicados em inglês e português, (d) disponíveis na íntegra, (e) teste em humanos, (f) adultos com 19 anos ou mais e (g) Ensaios clínicos Randomizados (ECR) Os artigos repetidos foram excluídos do estudo, bem como aqueles que não respondiam à questão norteadora. A **Figura 1** indica o processo de seleção e inclusão dos estudos e foi feita através das recomendações do Prisma Statement, a qual é uma estratégia importante na melhoria da elaboração de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER D, et al., 2007).

**Figura 1** – Etapas para a seleção dos artigos que compõem o estudo conforme PRISMA.



Fonte: Ferreira FJG, et al., 2023.

Segundo Galvão TF e Pereira MG (2015) o sistema de recomendação GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) é uma importante ferramenta para determinar a qualidade das evidências dos artigos. Esse sistema de classificação divide os estudos em quatro níveis de evidências: alto, moderado, baixo e muito baixo. Conforme as recomendações do GRADE, os ensaios clínicos randomizados, que são a base fundamental das revisões sistemáticas de intervenção, iniciam com classificação alta e, a partir de algumas limitações do estudo em análise, pode-se diminuir ou manter a qualidade da evidência (PAGE MJ, et al., 2022). Nessa perspectiva, os estudos selecionados, com a intenção de determinar o nível de evidência de cada um e classificá-los, foram analisados em suas metodologias em busca da presença ou ausência desses critérios do GRADE.

## RESULTADOS

Como pode ser observado no **Quadro 1**, todos os N= 14 (100%) são ensaios clínicos randomizados. N=9 (64%) dos artigos foram selecionados do PubMed, N= 1 (7%) do Wiley online Library e N= 4 (28,5%) do Embase. Além disso, é válido salientar que o ano com mais publicações foi o de 2020 (N=5; 35,7%). Os artigos foram catalogados no **Quadro 1**, mediante critérios previamente estabelecidos metodologicamente.

**Quadro 1** - Classificação dos artigos conforme autores, ano de publicação, título do artigo, tipo de estudo, base de dados e país de origem.

<b>Autores (ano)</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Base</b>	<b>País</b>
Anker SD, et al. (2021)	Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction	Ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo	PUBMED	Inglaterra
Bhatt DL, et al. (2021)	Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure	Estudo prospectivo randomizado duplo-cego controlado	PUBMED	Inglaterra
Bhatt DL, et al. (2020)	Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	PUBMED	Inglaterra
Boorsma EM, et al. (2021)	Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego cruzado	Wiley online Library	Holanda
Cannon CP, et al. (2020)	Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	PUBMED	Inglaterra
Heerspink HJL, et al. (2020)	Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	PUBMED	Inglaterra
Ingelheim HT, et al. (2022)	Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease	Ensaio clínico Internacional Duplo-cego randomizado	PUBMED	EUA
Lee MMY, et al. (2021)	Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction	Estudo multicêntrico randomizado duplo-cego	Embase	EUA

<b>Autores (ano)</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Tipo</b>	<b>Base</b>	<b>País</b>
Mcmurray JJV, et al. (2019)	Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	PUBMED	Inglaterra
Packer M, et al. (2020)	Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure	Estudo Randomizado duplo-cego controlado por placebo	Embase	Inglaterra
Perkovic V, et al. (2019)	Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy	Estudo Randomizado duplo-cego controlado por placebo	Embase	Inglaterra
Solomon SD, et al. (2022)	Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	PUBMED	Inglaterra
Voors AA, et al. (2022)	The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial	Ensaio clínico Randomizado Duplo-cego cruzado	Embase	EUA
Wiviott SD, et al. (2019)	Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes	Estudo clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo	PUBMED	Inglaterra

Fonte: Ferreira FJG, et al., 2023.

Baseando na questão de pesquisa “em pacientes com insuficiência cardíaca associada ou não à diabetes ou com doença renal crônica, o uso das glicosinas comparado ao placebo, melhora o desfecho clínico desses indivíduos?” Foram analisados e encontrados os principais resultados categorizados no **Quadro 2**.

**Quadro 2** - Objetivos dos estudos selecionados e principais resultados encontrados pelos autores.

<b>Autor (ano)</b>	<b>Desfecho clínico do tratamento com uso de iSGLT2 em pacientes de IC.</b>
Anker SD, et al. (2021)	A empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência com fração de ejeção preservada, independentemente da presença ou ausência de diabetes. Entretanto, infecções não complicadas do trato genital e urinário, bem como hipotensão foram relatadas com maior frequência com empagliflozina em detrimento do placebo.
Bhatt DL, et al. (2021)	Nos pacientes diabéticos e com IC aguda, a terapia com sotagliflozina, antes ou logo após a alta, indicou um número significativamente menor de mortes por causas cardiovasculares e hospitalizações e descompensações por IC do que placebo.
Bhatt DL, et al. (2020)	Em pacientes com diabetes e DRC, com ou sem albuminúria, a sotagliflozina resultou em menor risco de mortes por causas cardiovasculares, bem como de hospitalizações por IC e consultas urgentes por IC quando comparado com o placebo, mas foi associada a eventos adversos. Nesse sentido, diarreia, infecções micóticas genitais, depleção de volume e cetoacidose diabética euglicêmica foram mais comuns com sotagliflozina do que com placebo.

Autor (ano)	Desfecho clínico do tratamento com uso de iSGLT2 em pacientes de IC.
Boorsma EM, et al. (2021)	A empaglifozina aumenta a excreção fracionada de glicose e a osmolaridade plasmática, sem afetar a excreção fracionada de sódio ou osmolaridade urinária e causa um declínio temporário na taxa de filtração glomerular estimada. Sugerindo que a empaglifozina estimula a diurese osmótica através do aumento da glicosúria em vez da natriurese em pacientes com insuficiência cardíaca aguda. A dapaglifozina reduziu o risco de agravamento da IC, além de melhorar os sintomas, a função física e a qualidade de vida de forma semelhante em homens e mulheres com IC de fração de ejeção reduzida.
Cannon CP, et al. (2020)	Um total de 8.246 pacientes foram randomizados e acompanhados por uma média de 3,5 anos. Os pacientes com DM 2 e doença cardiovascular aterosclerótica, a ertuglifozina se mostrou levemente superior ao placebo em diminuir morte e hospitalizações pela doença.
Heerspink HJL, et al., 2020	Os efeitos da dapaglifozina foram semelhantes em participantes com DM 2 e sem. A dapaglifozina pode ser utilizado em pacientes com DRC avançada. O risco de um composto de um declínio sustentado na TFG estimada de pelo menos 50%, doença renal terminal ou morte por causas renais ou cardiovasculares foi menor com dapaglifozina do que com placebo.
Ingelheim HT, et al. (2022)	Em pacientes com ou sem DM2 as glifozinas demonstraram efeitos benéficos na melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e em pacientes com DRC estágio 4 ou 5. Além disso, os efeitos adversos no sistema genitourinário foram mínimos quando comparados ao placebo.
Lee MMY, et al. (2021)	A empaglifozina diminuiu os volumes do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e DM2 ou pré-diabetes. Essa remodelação do VE deve ser um mecanismo pelo qual as glifozinas reduzem a hospitalização por IC e a mortalidade.
Mcmurray JJV, et al. (2019)	Nos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, o risco de piora da IC ou morte por causas cardiovasculares foi menor entre aqueles que receberam dapaglifozina do que os que receberam placebo, independentemente da presença ou ausência de diabetes.
Packer M, et al. (2020)	Entre os pacientes que receberam terapia otimizada para IC, a empaglifozina apresentou menor risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC do que os placebo, independentemente da presença ou ausência de diabetes.
Perkovic V, et al. (2019)	Em pacientes com DM2 e DRC, o risco de IC e eventos cardiovasculares foi menor nos que usaram canaglifozina do que no grupo placebo em um acompanhamento médio de 2,62 anos.
Solomon SD, et al. (2022)	A dapaglifozina reduziu o risco combinado de piora da IC ou morte cardiovascular em pacientes com IC e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada quando comparada ao placebo. A incidência de eventos adversos como cetoacidose diabética ou infecções do aparelho genitourinário foi semelhante nos dois grupos.
Voors AA, et al. (2022)	A administração da empaglifozina em pacientes hospitalizados por IC aguda é bem tolerado e resulta em benefício clínico significativo também nos 90 dias após o início do tratamento. Além disso, os benefícios foram observados uma primeira exacerbação da IC aguda quanto para IC crônica descompensada e foi observado independentemente da fração de ejeção ou da presença ou ausência de diabetes.
Wiviott SD, et al. (2019)	Foram avaliados 17.160 pacientes, incluindo 10.186 sem doença cardiovascular aterosclerótica, que foram acompanhados por uma mediana de 4,2 anos. O medicamento resultou em uma menor taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, descoberta que indica uma menor taxa de hospitalização por IC. Entretanto, a cetoacidose diabética foi mais comum com dapaglifozina do que com placebo, bem como a taxa de infecções genitais, que levaram à descontinuação do tratamento.

Fonte: Ferreira FJG, et al., 2023.

As evidências apontam que essa classe de medicamento tem efeitos benéficos no que tange a redução de morte e de hospitalizações em pacientes com ou sem DM2. Ademais, novos estudos já demonstraram a eficácia das gliflozinas em pacientes com FEVE preservada, bem como em pacientes com DCR avançada.

A partir dos dados observados no **Quadro 3**, foi possível classificar o nível de evidência dos ensaios clínicos randomizados pelo sistema GRADE em alto (N=13) e moderado (N=1) tendo em vista que os fatores que diminuem o nível de evidência no ECR (limitações metodológicas, inconsistência dos achados e evidências indiretas) não foram identificados.

**Quadro 3** - Classificação do nível de evidência dos ensaios clínicos randomizados selecionados de acordo com as diretrizes metodológicas do sistema GRADE.

Autores (anos)	Limitações metodológicas	Inconsistência dos resultados	Evidência indireta	Imprecisão dos resultados	Viés	NE Sistema GRADE
Anker SD, et al. (2021)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Bhatt DL, et al. (2021)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Bhatt DL, et al. (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Boorsma EM, et al. (2021)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Moderado
Cannon CP, et al. (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Heerspink HJL, et al. (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Ingelheim HT, et al. (2022)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Lee MMY, et al. (2021)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Mcmurray JJV, et al. (2019)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Packer M, et al. (2020)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Perkovic V, et al. (2019)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Solomon SD, et al. (2022)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Voors AA, et al. (2022)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Alto
Wiviott SD, et al. (2019)	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Moderado

Fonte: Ferreira FJG, et al., 2023.

## DISCUSSÃO

O uso das gliflozinas foi pensado como mais uma opção no tratamento contra a diabetes mellitus tipo 2, entretanto, observou-se uma redução de desfechos cardiovasculares, uma diminuição no número de internações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Além disso, os iSGLT2 têm demonstrado diminuição de desfechos cardiovasculares também em pacientes com IC com FEVE preservada, caracterizando um marco para a Cardiologia no que tange a prevenção da descompensação dessa



comorbidade, bem como, a utilização dessas drogas mostra-se benéfica em pacientes com IC aguda, ou seja, atualmente elas já podem ser prescritas no quadro de descompensação da doença de base e mantidas após o quadro agudo.

Esses remédios passaram a ser considerados seguros em paciente com ou sem DM2 e devem ser administrados para prevenção de progressão da DRC, bem como para diminuição de desfechos cardiovasculares em pacientes com DRC avançada estágio 4. Além disso, é válido destacar que ainda são necessários estudos que investiguem segurança e eficácia dessas medicações em pacientes com DRC estágio 5 e naqueles sem albuminúria acentuada, posto que até então essas medicações não são indicadas para pacientes em DRC em estágio terminal.

O trabalho de McMurray JJV, et al. (2019) apesar de ser o primeiro grande estudo que validou a utilização da dapagliflozina em não diabéticos, manteve-se inconclusivo no tocante aos benefícios obtidos em pacientes com NYHA IV. Dessa vez, Packer M, et al. (2020) analisou a dapagliflozina em cenário semelhante ao estudo com a empagliflozina, isto é, em pacientes com IC fração ejeção menor ou igual a 40%, mas agora com classe funcional NYHA 2 a 4. Nesse sentido, houve uma redução de 35% do desfecho primário, que era morte cardiovascular ou piora da IC, reforçando assim os dados apresentados no estudo de McMurray JJV, et al. (2019) Desse modo, concluiu-se que a empagliflozina não era a única droga com efeitos benéficos, mas sim que tais benefícios são provenientes da classe dos iSGLT2.

Lee MMY et al. (2021) formulou um importante estudo para tentar explicar o mecanismo de ação das gliciflozinas no tocante a redução de desfecho primário. Para isso, ele analisou pacientes com diabetes mellitus 2 e pré-diabéticos a fim de determinar os efeitos dessas drogas na estrutura e função cardíaca desses pacientes. Observou-se que a remodelação reversa favorece o enchimento do ventrículo esquerdo e deve ser o mecanismo pelo qual os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 reduzem a hospitalização por insuficiência cardíaca e a mortalidade na ICFe. Posteriormente, Anker SD, et al. (2021) e Solomon SD, et al. (2022) confirmaram essa observação, mas agora comprovando a eficácia desse mecanismo em pacientes sem o DM, bem como em indivíduos com FEVE preservada.

A ertugliflozina tem demonstrado superioridade em relação ao placebo no que tange a diminuição da morte cardiovascular (CANNON CP, et al., 2020). Segundo Cannon CP, et al. (2020), essa droga da classe dos iSGLT2, apesar de não ter sido muito utilizada em testes de ensaios clínicos randomizados posteriores, teve sua eficácia comprovada. Portanto, serve como importante fármaco quando a empagliflozina, dapagliflozina ou canagliflozina não estiverem disponíveis no sistema de saúde. Todavia, a diminuição do desfecho primário (morte cardiovascular e internação por insuficiência cardíaca) é menor do que as observadas nos estudos dos McMurray JJV, et al. (2019) Perkovic V, et al. (2021).

Heerspink HJL, et al. (2020) organizou o primeiro grande estudo que confirmou a suspeita do McMurray JJV, et al. (2019) de que as gliciflozinas podem ser utilizadas na DRC, isto é, a dapagliflozina foi testada em pacientes com DRC avançada (estágio 4). O risco de um desfecho composto como declínio sustentado na taxa de filtração glomerular (TFG) estimada de pelo menos 50%, doença renal terminal, morte por causas renais ou cardiovasculares foi significativamente menor com dapagliflozina do que com placebo. Portanto, a dapagliflozina passou a ser considerada segura em paciente com ou sem diabetes e deve ser usada para prevenção de progressão da DRC, bem como para diminuição de desfechos cardiovasculares em pacientes com DRC avançada (HEERSPINK HJL, et al., 2020)

Os iSGLT2 são uma nova classe de drogas que, entre os principais mecanismos de ação está a de redução da reabsorção tubular renal de glicose, bem como o aumento da glicosúria e da natriurese (BHATT DL, et al., 2020; BOORSMA EM, et al., 2020).

No estudo do Packer M, et al. (2020), o limite inferior de TFG para inclusão no ensaio clínico foi de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, enquanto foi de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> para os estudos do McMurray JJV, et al. (2019) e do Bhatt DL, et al. (2021). Para DRC estágio 4, o único estudo que avaliou pacientes com DRC e TFG > 20mL/min foi o do Packer M, et al. (2020), mas esse estudo não deixou claro se a prescrição dessa medicação em paciente com DRC 4 era segura e eficaz a longo prazo.

Em pacientes com diabetes e DCR, com ou sem albuminúria, a sotagliflozina resultou em menor risco de óbitos por causas cardiovasculares, hospitalizações por insuficiência cardíaca e consultas de urgência por insuficiência cardíaca descompensada do que placebo, mas foi associada a eventos adversos (BHATT DL, et al., 2020). Desse modo, os efeitos adversos como diarreia, infecções micóticas genitais, depleção de volume e cetoacidose diabética euglicêmica foram mais comuns com sotagliflozina do que com placebo. Nesse sentido, é preciso, antes de prescrever essas medicações, analisar o risco de predisposição do paciente para tais eventos adversos.

O estudo do Perkovic V, et al. (2019) foi o primeiro a comprovar a eficácia da canagliflozina em pacientes diabéticos com TFG maior que 30, o que reafirmou ainda mais a hipótese que esse era um benefício de todos os medicamentos da classe do iSGLT2. Observou-se nesse ensaio clínico que houve redução de 30% no desfecho primário composto (chegada à diálise, duplicação de creatinina, morte renal ou cardiovascular), quando comparado ao grupo placebo. No entanto, esse estudo apenas levantou a sugestão de uso da canagliflozina em pacientes não diabéticos portadores de DRC avançada. Heerspink HJL, et al. (2020) avaliou novos pacientes sendo 30% não diabéticos, com TFG 25-75mL/min/1.73m<sup>2</sup> e observou redução da piora na função renal, bem como redução de morte cardiovascular.

O estudo do Heerspink HJL, et al. (2020) foi extremamente relevante para a composição de novas diretrizes de tratamento de IC. Nesse sentido, o iSGLT2 tem se mostrado benéfico em pacientes com DRC tratados de forma conservadora e oferece esperança no retardo da progressão dessa doença, que causa morbimortalidade precoce e atinge aproximadamente 10% da população mundial. Entretanto, é necessário reconhecer as limitações desse estudo, isto é, pacientes com doença renal policística, transplantados e pacientes submetidos a imunossupressão nos últimos 6 meses foram excluídos dos estudos e, portanto, não é possível generalizar a indicação desses medicamentos.

Ademais, é fundamental destacar as limitações dos ensaios clínicos envolvendo pacientes com DRC avançada. O Perkovic V, et al. (2019) testou a canagliflozina apenas em pacientes com diabetes tipo 2 com albuminúria > 300mg/g. Enquanto o Heerspink HJL, et al. (2020) obteve resultados com dois terços dos pacientes sendo portadores DM2. Portanto, o restante desses indivíduos inscritos no estudo não eram portadores de DM2. Além disso, é válido salientar que todos os pacientes analisados nesse estudo tinham DRC com albuminúria > 200mg/g. Ademais, recentemente os iSGLT2 demonstram eficácia no tratamento de DRC mais avançada (INGELHEIM HT, et al., 2022).

A empagliflozina, importante droga da classe das glicoflozinas, demonstra eficácia e segurança para o tratamento de pacientes com DRC em estágio mais avançado. Portanto, esse estudo foi extremamente relevante no que tange a superação das limitações de grandes estudos anteriores. Desse modo, os iSGLT2 atualmente apresentam indicação para pacientes não albuminúricos e com TFG >20 (INGELHEIM HT, et al., 2022).

Entretanto, como demonstrara Bhatt DL, et al. (2020), ao analisar outro importante fármaco dessa classe, os efeitos adversos como diarreia, infecções micóticas genitais, depleção de volume foram mais presentes no grupo que utilizou a empagliflozina. A cetoacidose diabética euglicêmica foi mais comum com dapagliflozina do que com placebo, bem como a taxa de infecções geniturinárias, que deve levar à descontinuação do tratamento com essa droga (WIVIOTT SD, et al., 2019).

O primeiro trabalho a sugerir um benefício dos iSGLT2 em mortalidade no cenário da ICFEP foi o Bhatt DL, et al. (2021), no qual foi testada a sotagliflozina nesses pacientes cardiopatas, porém esse benefício só seria comprovado de forma significativa em estudos posteriores. Apesar do estudo do Solomon SD, et al. (2022) não ter demonstrado diminuição significativa de mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes é fundamental destacar que o Anker SD, et al. (2021) já havia encontrado boas evidências de redução de mortalidade, bem como de melhora na qualidade de vida desses pacientes.

No ensaio clínico do Solomon SD, et al. (2022) foi randomizado pacientes com ICFEP, com sintomas persistentes e BNP elevado. O desfecho primário do estudo foi a morte cardiovascular ou descompensação da IC. Os resultados para o epílogo primário foram consistentes em vários subgrupos, incluindo pacientes

com e sem diabetes e aqueles com fração de ejeção reduzida ou preservada. Houve reduções nas taxas de hospitalização, bem como redução de entradas no pronto-socorro por insuficiência cardíaca descompensada. Nesse sentido, ficou evidente a melhora na qualidade de vida desses pacientes. Ademais, a droga demonstrou, mais uma vez, diminuir a deterioração da função renal.

Além disso, é crucial continuar investigando os efeitos das gliflozinas nas insuficiências cardíacas agudas (descompensadas), assim como já fez Bhatt DL, et al. (2021) e Solomon SD, et al. (2022) em estudos importantes. Isso porque pacientes com IC aguda têm maior risco de morte e readmissões do que aqueles com IC crônica, especialmente nos primeiros meses após a alta. Nesse sentido, as gliflozinas devem ser introduzidas ainda durante a hospitalização de pacientes com IC descompensada. Observa-se que o início da empagliflozina nesses pacientes gera melhora de sintomas clínicos independentemente do grau de comprometimento sintomático inicial, além de diminuir limitações físicas e melhorar a qualidade de vida, com benefícios observados a partir da administração da medicação e mantidos por até 90 dias (VOORS AA, et al., 2022).

Em relação às limitações para elaborar este estudo destaca-se a inexistência de um protocolo exclusivo para tratamento desses pacientes, posto que, geralmente, cada país utiliza sua própria diretriz de tratamento da insuficiência cardíaca, sendo a mais recente a da *American Heart Association*, publicada em 2022. Esse fato dificultou a coleta das informações mais relevantes sobre o tema.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, de acordo com o estudo, a classe de medicamentos inibidores do cotransportador sódio-glicose (SGLT2) reduz a mortalidade cardiovascular e a hospitalização em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida ou preservada. Além disso, esses medicamentos também manifestaram ser úteis na prevenção do desenvolvimento de doença renal crônica avançada. As reações adversas mais comuns são diarreia, infecções micóticas genitais, depleção de volume, cetoacidose diabética euglicêmica. Tais reações ocorrem principalmente nos pacientes que estavam usando dapagliflozina ou empagliflozina, quando comparado ao placebo. Devido aos resultados satisfatórios desse estudo no que diz respeito a problemática, é válido destacar que ocorrerá um crescimento no número de estudos sobre o tema por se tratar de uma problemática mundial. Desse modo, torna-se possível tanto prevenir a incidência como reduzir a taxa de prevalência dessas doenças.

## REFERÊNCIAS

1. ANKER SD, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(16): 1451-1461.
2. BHATT DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(2): 117-128.
3. BHATT DL, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2021; 384(2): 129-139.
4. BOORSMA EM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *European journal of heart failure*, 2021; 23(1): 68-78.
5. CANNON CP, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2020; 383(15): 1425-1435.
6. CARDOSO J, et al. SGLT-2 inhibitors: a step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, 2021; 40(9): 687-693.
7. COWIE MR e FISHER, M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*, 2020; 17(12): 761-772.
8. EMPA-KIDNEY C. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New Engl Jou of Medic*, 2022.
9. GALVÃO TF e PEREIRA, MG, Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2015; 24: 173-175.
10. HALLIDAY BP, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet*, 2019; 393(10166): 61-73.

11. HEERSPINK HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2020; 383(15): 1436-1446.
12. HEIDENREICH PA, 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 2022; 79(17): e263-e421.
13. LEE MMY, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*, 2021; 143(6): 516-525.
14. MCMURRAY JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 2019; 381(21): 1995-2008.
15. MOHER D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*, 2009; 8(5): 336-341.
16. PACKER M, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2020; 383(15): 1413-1424.
17. PAGE MJ, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2022; 31: 2.
18. PEREIRA GAR, et al. Iron Deficiency in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2022; 118: 646-654.
19. PERKOVIC V, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(24): 2295-2306.
20. SAMPAIO RF e MANCINI MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2007; 11: 83-89.
21. SANTOS CMC, et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista latino-americana de enfermagem*, 2007; 15: 508-511.
22. SHEA BJ, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*, 2007; 7(1): 1-7.
23. SOLOMON SD, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 2022; 387(12): 1089-1098.
24. VOORS AA, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature medicine*, 2022; 28(3): 568-574.
25. WIVIOTT SD, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380(4): 347-357.
26. ZINMAN B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22): 2117-2128.