

Implicações clínicas do uso de Inibidores de SGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca

Clinical implications of the use of SGLT2 inhibitors in the management of heart failure

Implicaciones clínicas del uso de inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Renan de Almeida Benedito¹, Thiago Rocha Pereira de Moraes¹, Mariana Carvalho Murari², Larissa Pereira Amorim³, Sophia Lorenzato de Souza⁴, Maria Rosa Ramos Simone⁵, Guilherme Matheus Batista⁶, Clara Freire Viana⁷, Giovanna Carvalho Estefane da Hora⁸, Amanda Carolina Zicatti da Silveira⁹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar as implicações clínicas do uso de inibidores de SGLT2 no manejo da insuficiência cardíaca. **Métodos:** Por meio da plataforma de base de dados PubMed, foi realizada uma Revisão Integrativa, com o intuito de localizar fontes relevantes para tal. A pesquisa foi realizada sob o uso dos termos MeSH "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", "Heart Failure", em associação com o uso do termo booleano "AND" para fazer a busca dos artigos, resultando em 985 artigos iniciais. Dentro desses números, devido aos critérios de inclusão e exclusão, apenas 21 foram selecionados para análise. **Resultados:** O uso dos fármacos inibidores SGLT2, dispõem de um alto nível de segurança e tolerabilidade em pacientes com IC e mostrou prevenir as deteriorações clínicas inerentes ao quadro clínico de um paciente com IC, bem como promover a melhora dos resultados cardiovasculares independente do estado de diabetes, reduzir a morte por todas as causas, reduzir a primeira internação por IC, bem como os desfechos renais adversos. **Considerações finais:** os inibidores de SGLT2 são benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, mesmo na ausência de diabetes. Por isso, são recomendados pelas diretrizes como uma terapia adicional aos tratamentos padrão para insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Inibidores do Transportador de Sódio-Glicose 2, Insuficiência Cardíaca, Fração de Ejeção Reduzida.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the clinical implications of the use of SGLT2 inhibitors in the management of heart failure. **Methods:** An Integrative Review was carried out using the PubMed database platform, with the aim of locating relevant sources. The search was carried out using the MeSH terms "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", "Heart Failure", in association with the use of the Boolean term "AND" to search for articles, resulting in 985 initial articles. Within these numbers, due to the inclusion and exclusion criteria, only 21 were selected for analysis. **Results:** The use of SGLT2 inhibitor drugs, have a high level of safety and tolerability in patients with HF and have been shown to prevent the clinical deteriorations inherent in the clinical picture of a

¹ Universidade Iguazu (UNIG), Itaperuna - RJ.

² Universidade Anhembi Morumbi (UAM), Piracicaba - SP.

³ Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Teófilo Otoni - MG.

⁴ Centro universitário de Votuporanga (UNIFEV), Votuporanga-SP.

⁵ Universidade Paulista (UNIP), Sorocaba - SP.

⁶ Universidade Cesumar (UNICESUMAR), Maringá - PR.

⁷ Faculdade Brasileira de Cachoeiro, Cachoeiro de Itapemirim - ES.

⁸ Fundación Héctor Alejandro Barceló (FHAB), Buenos Aires - Argentina.

⁹ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo - SP.

patient with HF, as well as promoting improved cardiovascular outcomes regardless of diabetes status, reducing death from all causes, reducing first hospitalization for HF, as well as adverse renal outcomes. **Final considerations:** SGLT2 inhibitors are beneficial in patients with heart failure and reduced ejection fraction, even in the absence of diabetes. They are therefore recommended by the guidelines as an additional therapy to standard treatments for heart failure.

Keywords: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Heart Failure, Reduced Ejection Fraction.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar las implicaciones clínicas del uso de inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. **Métodos:** Se realizó una Revisión Integrativa utilizando la plataforma de base de datos PubMed, con el objetivo de localizar fuentes relevantes. La búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", "Heart Failure", en asociación con el uso del término booleano "AND" para la búsqueda de artículos, dando como resultado 985 artículos iniciales. Dentro de estos números, debido a los criterios de inclusión y exclusión, sólo 21 fueron seleccionados para análisis. **Resultados:** El uso de fármacos inhibidores de SGLT2, tienen un alto nivel de seguridad y tolerabilidad en pacientes con IC y han demostrado prevenir los deterioros clínicos inherentes al cuadro clínico de un paciente con IC, así como promover mejores resultados cardiovasculares independientemente del estado diabético, reducir la muerte por todas las causas, reducir la primera hospitalización por IC, así como los resultados renales adversos. **Consideraciones finales:** Los inhibidores de SGLT2 son beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, incluso en ausencia de diabetes. Por lo tanto, las directrices los recomiendan como terapia adicional a los tratamientos estándar para la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: Inhibidores del Transportador 2 de Sodio-Glucosa, Insuficiencia Cardíaca, Fracción de Eyección Reducida.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição em que o coração não consegue bombear sangue suficiente para atender à demanda tecidual, constituindo um significativo problema de saúde que afeta de maneira acentuada a morbidade, mortalidade e qualidade de vida dos pacientes. Clinicamente, a síndrome se manifesta através de dispneia durante as atividades físicas ou em repouso, fraqueza e fadiga, edema nos membros inferiores e abdominal, tosse persistente e outros sintomas resultantes da fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (GENUARDI MV e MATHER PJ, 2021).

Diversas terapias farmacológicas são empregadas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida desses pacientes, prevenindo a alta mortalidade e modificando seu prognóstico. As diretrizes atuais recomendam medicamentos como inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECAS), betabloqueadores, mineralocorticóides, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), os quais têm mostrado efeitos benéficos no controle cardiovascular e glicêmico (RAO S, 2022; SILVA-CARDOSO J, et al., 2021).

A insuficiência cardíaca é frequentemente observada em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), com uma prevalência variando entre 10% e 23%. A doença arterial coronariana e a hipertensão são fatores contribuintes significativos para o desenvolvimento da condição em indivíduos com DM2. Considerando a influência substancial das doenças cardiovasculares nesse grupo, o foco tem sido direcionado para avaliar o impacto das terapias de redução de glicose nos desfechos cardiovasculares, já que o diabetes é um fator de risco relevante para problemas cardíacos. É esperado que o controle da glicemia traga benefícios cardiovasculares, uma vez que o DM2 é um fator de risco substancial para doenças do coração (RAO S, 2022). Conforme Sharma A e Ezekowitz JA (2020), os inibidores de SGLT2 têm mostrado eficácia na redução da mortalidade e hospitalização em pacientes com IC, com e sem diabetes, oferecendo aos profissionais de saúde e aos pacientes mais opções terapêuticas. Jensen J et al. (2022) também sustentam o uso de medicamentos como empagliflozina ou dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

Portanto, este artigo objetiva avaliar as implicações clínicas dos inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca, focando em pacientes com fração de ejeção ventricular reduzida. Segundo Jensen J et al. (2022), essa classe de hipoglicemiantes tem demonstrado consistentemente seus efeitos positivos no tratamento e manejo dessa condição, o que reforça as diretrizes atuais para a seleção desses medicamentos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Como o uso de inibidores de SGLT2 impacta os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente aqueles com fração de ejeção reduzida?”.

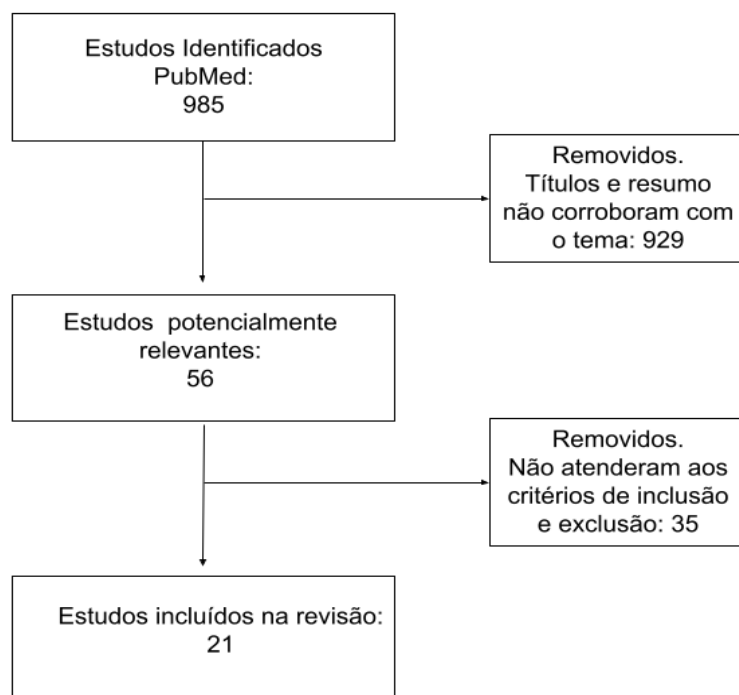
Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se a pacientes que possuem fração de ejeção reduzida para avaliar as implicações clínicas do uso de inibidores de SGLT2 para o manejo da insuficiência cardíaca. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Sodium-Glucose Transporter 2, Inhibitors Heart Failure. Resultando na seguinte estratégia de pesquisa: (“Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”[MeSH]) AND (“Heart Failure”[MeSH]).

Desta busca foram encontrados 985 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês publicados no período de 2019 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, observacionais e ensaios-clínicos, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 21 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 985 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 56 artigos, sendo removidos 35 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 21 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Benedito RA, et al., 2023

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Journal of Molecular and Cellular Cardiology	Dyck, JRB, et al. (2022)	Demonstrou-se que diversos mecanismos cardíacos, conhecidos por contribuírem para o desenvolvimento da Insuficiência Cardíaca (IC), podem ser modulados diretamente pelo SGLT2i dentro da célula cardíaca.
ESC Heart Failure	Aziri B, et al. (2023)	Revelou que os inibidores de SGLT2 aprimoram consideravelmente a qualidade de vida em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), inclusive em diferentes estados da função cardíaca. Esses medicamentos são eficazes na disfunção ventricular esquerda e podem ser usados mesmo sem diabetes. Além disso, são agora recomendados em diretrizes para tratar DM2 com doença cardiovascular.
Cardiovascular Diabetology	Salah HM, et al. (2022)	Constatou-se que a iniciação desses medicamentos, seja durante a internação ou logo após a alta (dentro de 3 dias), diminui o risco de reinternação por insuficiência cardíaca e melhora os resultados relatados pelos pacientes, sem aumentar o risco de efeitos adversos.
Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)	Lee WC, et al. (2023)	Comparou-se as estratégias de manejo da Insuficiência Cardíaca (IC) usando IRAN (Inibidor do Receptor de Angiotensina e Neprilisina) ou SGLT2i (Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2) em uma população específica. Nos pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) sintomática, a abordagem com SGLT2i mostrou maior possibilidade de interromper o uso de agentes diuréticos em comparação com a estratégia ARNI. Não houve diferenças notáveis entre os dois grupos em relação às alterações no desempenho do Ventrículo Esquerdo (VE), progressão da função renal e resultados clínicos.
European Journal of Heart Failure	Tomasoni D, et al. (2022)	Propõe que drogas como dapagliflozina e empagliflozina sejam consideradas para administração precoce em pacientes recém-diagnosticados com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e em pacientes hospitalizados com Insuficiência Cardíaca (IC). Esta revisão sustenta o início precoce desses medicamentos para melhorar rapidamente os resultados clínicos e a qualidade de vida em pacientes com ICFER.
Molecular Metabolism	Elrakaybi A, et al. (2022)	Evidenciou-se a emergência dos inibidores de SGLT2 como agentes anti-inflamatórios promissores, atuando tanto indiretamente, através da melhoria do metabolismo e da redução das condições de estresse, quanto diretamente, modulando as vias de sinalização inflamatória.
Circulation	Packer M, et al. (2021)	Avaliou-se o efeito da empagliflozina em 3.730 pacientes com Insuficiência Cardíaca de classe II a IV e fração de ejeção $\leq 40\%$. O estudo, que durou 16 meses, constatou que a empagliflozina diminuiu o risco e a incidência de eventos relacionados ao agravamento da insuficiência cardíaca, tanto em ambiente hospitalar quanto ambulatorial. Os benefícios foram observados rapidamente e se mantiveram durante o tratamento duplo-cego.
Advances in Therapy	Jhalani NB. (2022)	Discute evidências clínicas as quais têm demonstrado que SGLT2is são benéficos quando adicionados ao padrão atual de tratamento para o tratamento de ICFER em pacientes com ou sem DM2.
Heart Failure Reviews	Nana M, et al. (2020)	Revisou-se as evidências que apoiam o efeito benéfico do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca e DM2 e aborda seu uso potencial naqueles sem DBT.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Cardiovascular Diabetology	Gonzalez J, et al. (2023)	Analisou-se os dados de taxa por serviço do Medicare (2013–2019) para comparar quatro grupos de pacientes com diabetes tipo 2 e diferentes condições de insuficiência cardíaca. Esses grupos incluíram comparações de tratamentos com Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 (SGLT2i) versus outros medicamentos em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFER) e Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP). Notavelmente, o estudo concluiu que o perfil de benefício cardiovascular dos SGLT2i era semelhante em magnitude tanto em pacientes com ICFER quanto com ICFEP, destacando a eficácia desses inibidores em diferentes condições de insuficiência cardíaca.
Journal of the American College of cardiology	Omar M, et al. (2020)	Investigou os efeitos da empagliflozina, um inibidor de SGLT2, na hemodinâmica de pacientes com ICER e diabetes mellitus tipo 2. Embora o tratamento não tenha impactado significativamente a hemodinâmica global, houve uma redução notável na Pressão Capilar Pulmonar de Oclusão (PCPO), sem afetar o Índice Cardíaco (IC). Essa diminuição da PCPO foi observada tanto em pacientes com e sem diabetes. Em 12 semanas de tratamento, a empagliflozina reduziu o PCWP em relação ao placebo, sem alterações significativas no IC ou na relação PCPO/IC.
ESC heart failure	Butler J, et al. (2020)	Revelou-se que os inibidores de SGLT2 reduziram vários riscos em comparação com o placebo. Esses riscos incluem a primeira hospitalização por IC, morte cardiovascular, e mortalidade por todas as causas. Os resultados foram consistentes independentemente do estado de diabetes mellitus, e não foi observado aumento de riscos como hipovolemia, hipercalemia e hipotensão. Uma tendência positiva foi notada em pacientes com IC com fração de ejeção preservada. Em resumo, os inibidores de SGLT2 mostraram melhorias nos desfechos cardiovasculares sem riscos adicionais significativos.
Cardiovascular Diabetology	Hasebe M, et al. (2021)	Examinou-se o efeito de terapias anti-hiperglicêmicas em eventos cardiovasculares adversos principais (TACV). A terapia resultou em uma redução de 9% em TACV, e uma queda de 1% na HbA1c correlacionou-se com um declínio de 14% no risco relativo de MACE. A terapia não afetou significativamente a insuficiência cardíaca (IC). No entanto, os inibidores de SGLT2 apresentaram uma redução notável no risco de IC, independentemente das mudanças na HbA1c ou peso corporal. A análise sugere a HbA1c como um marcador útil para a redução do risco de TACV.
ESC Heart Failure	Angelini G, et al. (2021)	Avaliou-se 515 pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca congestiva para determinar quantos atendiam aos critérios de ensaios clínicos randomizados (ECR) envolvendo inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2i). A maioria dos pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) \leq 40% atendeu aos critérios do estudo DAPA-HF, e muitos com diabetes e FEVE > 40% preencheram os critérios dos estudos DECLARE, CANVAS e EMPA-REG. Apesar de poucos pacientes tratados com SGLT2i, a pesquisa identificou uma alta prevalência de pacientes que poderiam potencialmente beneficiar-se dessa terapia.
ESC Heart Failure	Rasalam R, et al. (2021)	Demonstrou-se que os inibidores de SGLT2 são eficazes na redução do risco relativo de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC), independentemente do status de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Quatro de cinco estudos relataram melhorias na estrutura e função do ventrículo esquerdo após 6-12 meses de tratamento com SGLT2i, além de diminuições nos níveis de peptídeo natriurético tipo B N-terminal em 8-12 meses. A revisão também aponta mecanismos cardioprotetores potenciais dos SGLT2i e conclui que mais estudos estão em andamento para explorar esses mecanismos.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Esc Heart Failure	Pandey AK, et al. (2022)	Revelou-se que a intervenção com inibidores de SGLT2 (cotransportador de sódio-glicose 2) reduziu significativamente a morte cardiovascular (CV) e as hospitalizações por insuficiência cardíaca. Essa eficácia foi notada em subgrupos com diferentes categorias de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e também em pacientes com e sem diabetes mellitus. Embora houvesse uma tendência à redução da mortalidade por todas as causas, essa diferença não foi estatisticamente significativa. A conclusão aponta que os inibidores de SGLT2 são eficazes em reduzir a morte CV e hospitalizações por insuficiência cardíaca, independentemente do estado da FEVE.
European Journal of Heart Failure	Vukadinovic D, et al. (2022)	Os resultados mostraram que a hipotensão foi relatada em 4,5% dos pacientes tratados com inibidores de SGLT2 e 4,1% com placebo, enquanto a depleção de volume foi observada em 9,4% com inibidores de SGLT2 e 8,7% com placebo. A lesão renal aguda (LRA) foi menos frequente em pacientes tratados com inibidores de SGLT2. A conclusão do estudo é que a terapia com inibidores de SGLT2 não aumenta o risco de hipotensão e depleção de volume, e ainda reduz o risco de LRA.
International journal of molecular sciences	Palmiero G, et al. (2021)	Analizou-se os mecanismos cardioprotetores dos inibidores do transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2i) em pacientes com IC, bem como seu impacto clínico nos eventos cardiovasculares. Os efeitos benéficos parecem ser atribuídos à redução dos níveis de sódio intracelular, a exposição ao tratamento com gliflozinas mimetiza a privação de nutrientes e oxigênio, estimulando assim a autofagia, o que permite manter a homeostase celular através de diferentes vias degradativas. Essa ação justifica a significativa redução de eventos cardiovasculares (CVs), especialmente em populações de maior risco.
European Heart Journal	Doehner W, et al., (2022)	Investigou-se o efeito da empagliflozina, um inibidor de SGLT2, nos níveis de ácido úrico sérico (AUS) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). Foi observado que 53% dos pacientes tinham hiperuricemia. O tratamento com empagliflozina diminuiu os níveis de AUS e reduziu os eventos clínicos em 32%, eficácia essa que foi uniforme em todos os subgrupos. O efeito foi independente dos níveis iniciais ou subsequentes de AUS. A conclusão indica que a empagliflozina reduz eficazmente os níveis de AUS e eventos relacionados, independentemente dos níveis iniciais de AUS.
Diabetes Research and Clinical Practice	Zhao L, et al., (2022)	Evidenciou-se que, através do análise de 13 estudos de população com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP), os inibidores de SGLT-2 diminuíram o desfecho composto de morte cardíaca ou reinternação por IC, porém não a morte cardíaca. Nos pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), os inibidores de SGLT-2 diminuíram o desfecho composto de morte cardíaca ou hospitalização por insuficiência cardíaca (HHF) e os desfechos individuais de morte cardíaca. Os inibidores de SGLT-2 reduziram o risco de morte cardíaca em pacientes com ICFER, mas não naqueles com ICFEP.
European Heart Journal	Ahmad Y, et al. (2021)	Conclui-se que os inibidores de SGLT-2 reduziram significativamente a mortalidade cardiovascular e as hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. O efeito parece consistente em três drogas estudadas em quatro ensaios. Os inibidores de SGLT-2 devem se tornar o tratamento padrão para pacientes com ICFER.

Fonte: Benedito RA, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Os inibidores de SGLT2 são fármacos utilizados nos tratamentos de pacientes com DMT2 por possuírem um mecanismo de ação que induz a glicosúria, por intermédio da inibição dos SGLT2. Sua ação ocorre no túbulo contorcido proximal do néfron, a porção do néfron a qual ocorre a reabsorção da Glicose. Ao agir nessa localização inibe a absorção de glicose favorecendo sua excreção pela urina, tendo como resultado a glicosúria. No entanto, os inibidores de SGLT2 vem se tornando uma opção de tratamento para pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC), devido a diversos fatores, em destaque sua ação diurética, que resulta em melhoras significativas no perfil hemodinâmico dos pacientes afetados pela patologia, levando a uma depleção do volume plasmático e consequentemente uma diminuição da pré carga (DYCK JRB, et al., 2022).

Estudos realizados por Elrakaybi A, et al. (2022) demonstraram que o uso de fármacos como Dapagliflozina e Empagliflozina em pacientes com IC apresentou redução significativa nos números de urgências, agravamentos e mortalidade. Esses benefícios estão ligados aos efeitos dos SGLT2, incluindo melhora na função cardíaca, redução do estresse oxidativo e modulação dos sistemas neuro-hormonais envolvidos na insuficiência cardíaca.

Além do efeito hipoglicemiante, o tratamento com os fármacos inibidores SGLT2 apresenta vantagens relacionadas à redução dos níveis de sódio intracelular, o que desempenha um papel na proteção do coração contra o estresse oxidativo e a morte das células cardíacas. A exposição dos pacientes a esse tratamento imita a falta de nutrientes e oxigênio, o que estimula a autofagia, um processo de degradação celular que mantém a homeostase. Portanto, esses fármacos não são apenas medicamentos que reduzem a glicose, mas também reduzem o sódio intracelular, resultando em benefícios para a saúde cardiovascular e consequentemente melhorando o prognóstico de pacientes com Insuficiência cardíaca (PALMIERO G, et al., 2021).

Tem-se como drogas padrões para o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), beta-bloqueadores e os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides (ARM), devido a suas eficácias em diminuir significativamente a mortalidade dos pacientes portadores da patologia (LEE WC, et al., 2023). Os inibidores SGLT2, como a dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina, tem se aproximado desta lista, principalmente em pacientes IC com fração de ejeção reduzida (ICFe) (AZIRI B, et al., 2023). Além dos benefícios já supracitados, pode-se ainda destacar outros, como melhora dos resultados cardiovasculares independente do estado de diabetes, redução de morte por todas as causas, redução da primeira internação por IC e redução de desfechos renais adversos (SALAH HM, et al., 2022; PANDEY AK, et al., 2022).

Também são utilizados outros fármacos para controle glicêmico como os dipeptidil inibidores da peptidase-4 (DPP4) e agonistas de receptores do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) em paciente com ICFe, que reduzem o risco de eventos cardiovasculares adversos graves. O GLP-1RA é preferencialmente usado em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, enquanto o SGLT2 é recomendável em pacientes com insuficiência cardíaca. Estudos evidenciam uma maior eficácia dos SGLT2, no entanto, aos desfechos não relacionados à IC, ambos foram semelhantes. (GONZALEZ J, et al., 2023; HASEBE M, et al., 2023).

Somado a isso, segundo Packer M, et al. (2021), pacientes que utilizavam empagliflozina (inibidor de SGLT2) apresentaram uma redução da internação hospitalar por casos severos de Insuficiência Cardíaca, seguido da minimização da descompensação do quadro seguido de morte, restringimento do uso de vasopressores e inotrópicos com diminuição significativa efeitos adversos como cefaléia e hipotensão, entrando em consonância com Butler J, et al. (2020). O uso de inibidores SGLT2 possibilita até mesmo o descalonamento na escala NYHA (New York Heart Association), além de prevenir deteriorações clínicas inerentes ao quadro clínico. Os efeitos adversos dos inibidores de SGLT2 podem ser comparados com medicações de referência para o tratamento de Insuficiência Cardíaca, porém com maiores benefícios (PACKER M, et al., 2021).

O uso de inibidores de SGLT2 não está relacionado com hipotensão e depleção de volume, pelo contrário, há diminuição de 32% de risco para Insuficiência Renal Aguda em pacientes com ICFeR, preservando a taxa de filtração glomerular. (VUKADINOVIĆ D, et al., 2022). Estudos como Butler J, et al. (2020), demonstraram que em pacientes com ICFeR NYHA III e IV, em uso de inibidores de SGLT2, não apresentaram efeitos adversos ou descontinuação da administração devido a efeitos colaterais.

Entre os possíveis efeitos adversos do uso de inibidores de SGLT2 encontra-se: infecções do trato urinário, hipoglicemia, cetoacidose diabética, eventos tromboticos e infecções genitais, podendo impactar na adesão do tratamento, porém os benefícios se sobrepõem em pacientes com ICFeR (TOMASONI D, et al., 2022). O uso dos inibidores de SGLT2 pode diminuir a PAm (pressão arterial média), modificar o consumo de energia do miocárdio, levando a ativação da síntese do trifosfato de adenosina durante a contração cardíaca, reduzindo maiores quantidades de líquido intersticial em comparação ao volume intravascular (OMAR M, et al., 2020).

Os inibidores da SGLT2 dispõem de um alto nível de segurança e tolerabilidade, não exibindo os mesmos efeitos colaterais de outras terapias recomendadas para IC, como a hipotensão, degradação da função renal, hipercalemia; e, portanto, são melhor aprovados pelos médicos e pacientes, com menor probabilidade de abandono do medicamento. À vista disso, os inibidores SGLT2 excepcionalmente provocam efeitos colaterais sintomáticos aos pacientes; uma vez que, a interrupção da terapêutica se apresentou maior para aqueles em uso de placebo do que da medicação em si. (RAO VN, et al., 2021).

Tomasoni D, et al (2022) demonstra que os inibidores de SGLT2 comprovadamente reduzem eventos cardiovasculares e hospitalização, apresentando benefícios para os pacientes com IC desde os primeiros dias após o início da terapia medicamentosa, sendo demonstrado pelo EMPEROR-Reduced (Empaglifozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) e pelo SOLOIST-WHT (Effect of Sotaglifozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure) a melhora na qualidade de vida do paciente, evidenciando uma diminuição no uso de diuréticos associada a melhora na classe da New York Heart Association (NYHA) aos pacientes em uso de empaglifozina; e melhora do desfecho de mortalidade por doenças cardiovasculares aos que fazem uso da sotaglifozina, respectivamente. Em consonância, tais medicamentos também diminuíram a incidência de desfechos relacionados à morbimortalidade cardiovascular, relacionando esse resultado à melhora da hipertensão pulmonar, da função renal, inibição do remodelamento miocárdico e diminuição de arritmias (ZHAO L, et al., 2022).

Para Ahmad Y, et al. (2022), os efeitos adversos são incomuns, em seu estudo com 15.684 pacientes, onde 7.841 estavam em uso de inibidores de SGLT-2 enquanto 7.843 estavam utilizando placebo, foi demonstrado que efeitos adversos como hipoglicemia, hipotensão, cetoacidose, fraturas ósseas e eventos tromboticos não demonstrou prevalência de um grupo sobre outro, reafirmando que os benefícios da utilização dos inibidores em ICFeR são superiores aos malefícios. A cetoacidose euglicêmica; acúmulo de ATP renal, gerando a perda urinária de bicarbonato; pode ser considerado um fator de agravamento para a cetoacidose, principalmente caso o paciente esteja em restrição de dieta e deve preocupar os profissionais da saúde e ser controlada. Os inibidores de SGLT2 são considerados seguros, com boa tolerabilidade e apresentando um favorável perfil de risco-benefício, entretanto, qualquer medicação que seja introduzida a um paciente, principalmente se o mesmo possuir um alto risco cardiovascular, deve ser avaliadas as possíveis complicações do mesmo (JHALANI NB, 2022).

Rao VN, et al (2021) afirma que o local de atendimento ao paciente (extra ou intra hospitalar) não altera os critérios de elegibilidade para a terapêutica com SGLT2. Também demonstrou os benefícios do uso da empaglifozina, a qual reduz 58% da mortalidade, hospitalização ou das idas ao Pronto Socorro apenas 12 dias após o início da medicação. Por essa razão estimulando que seja prescrito um inibidor de SGLT2 a todos os pacientes que sejam elegíveis, priorizando o início da terapia com inibidores da SGLT2 no ambiente intra-hospitalar, pois, pacientes que fazem uso do medicamento possuem, em geral, alto risco clínico e, dessa forma, é possível aumentar a tolerância à nova medicação, o que diminuiria a chance de descontinuação.

Estudos demonstram que, imparcialmente de portar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ou não, em uso de inibidores de SGLT2, não houve risco de episódios de hipoglicemia ou de cetoacidose diabética; não havendo, portanto, qualquer contraindicação do uso de inibidores de SGLT2 em portadores de DM2 (RAO VN, et al., 2021). No que diz respeito aos custos dos inibidores de SGLT2, a terapia traz um valor intermediário-alto ao analisar o custo-efetividade. Segundo Rasalam R, et al. (2021), os estudos EMPA-REG OUTCOME e CANVAS trataram de pacientes portadores de DM2 e alto risco cardiovascular em uso de empaglifozina e canaglifozina, respectivamente; e, os mesmos evidenciaram reduções significativas de mortalidade.

Em adição, Anker SD, et al (2019), refere que os inibidores de SGLT2 são eficazes em tratar diversos mecanismos fisiopatológicos da própria IC, inclusive se com fração de ejeção preservada, por exemplo: (1) redução da quantidade de tecido adiposo epicárdico; (2) inibição da reabsorção de sódio nos túbulos renais proximais; (3) abrandar a inflamação e a fibrose renal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A administração de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) exibe um perfil de segurança e tolerabilidade robusto em indivíduos com insuficiência cardíaca (IC). Estes agentes oferecem benefícios multifacetados, como a diminuição significativa de eventos cardíacos agudos, exacerbações e mortalidade, atribuíveis à otimização da função cardíaca, atenuação do estresse oxidativo e modulação dos sistemas neuro-hormonais implicados na patogênese da IC. A terapia facilita o rebaixamento na escala NYHA, previne deteriorações clínicas, melhora desfechos cardiovasculares independentemente do estado diabético e minimiza desfechos renais adversos. Efeitos colaterais potenciais, como infecções do trato urinário e eventos trombolíticos, podem impactar a adesão ao tratamento, mas são geralmente eclipsados pelos benefícios em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFR). Adicionalmente, estes fármacos não apresentam os efeitos adversos típicos de outras terapias para IC, aumentando sua aceitabilidade. Contudo, o custo intermediário-alto representa uma possível limitação para sua adoção generalizada.

REFERÊNCIAS

1. AHMAD Y, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes*, 2022; 8(4): 383-390.
2. ANGELINI G, et al. Eligibility of outpatients with chronic heart failure for sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors. *ESC Heart Failure*, 2021; 8(4): 2951-2958.
3. AZIRI B, et al. Systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a hopeful prospect in tackling heart failure-related events. *ESC Heart Fail*, 2023; 10(3): 1499-1530.
4. BUTLER J, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC heart failure*, 2020; 7(6): 3298-3309.
5. DOEHNER W, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *European Heart Journal*, 2022; 43(36): 3435-3446.
6. DYCK JRB, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol*. 2022; 167: 17-31.
7. ELRAKAYBI, A et al. Cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors—do anti-inflammatory mechanisms play a role?. *Molecular Metabolism*, 2022; 64: 1 - 22.
8. GENUARDI MV e MATHER PJ. The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2021; 15: 17539447211002678.
9. GONZALEZ J, et al. Cardiovascular outcomes with SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Cardiovascular diabetology*, 2023; 22(1): 54.

10. HASEBE M, et al. Efficacy of antihyperglycemic therapies on cardiovascular and heart failure outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized cardiovascular outcome trials. *Cardiovascular Diabetology*, 2023; 22(1): 62.
11. JENSEN J, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: Current evidence and future perspectives. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022; 131(1): 5-17.
12. JHALANI NB. Clinical Considerations for Use of SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Review. *Adv Ther*, 2022; 39(8): 3472-3487."
13. LEE WC, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors First Strategy Improve Decongestion in Patients with Symptomatic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction When Compared to Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor First Strategy. *Front Biosci*, 2023; 28(4): 81.
14. NANA M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and heart failure - the presente and the future. *Heart failure reviews*, 2020; 26: 953-960.
15. OMAR M, et al. Effect of empagliflozin on hemodynamics in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020; 76(23): 2740-2751.
16. PACKER M, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 2021; 143(4): 326-336.
17. PALMIERO G, et al. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(11), 5863.
18. PANDEY AK, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Failure*, 2022; 9(2): 942-946.
19. RAO S. Use of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Clinical Practice for Heart Failure Prevention and Treatment: Beyond Type 2 Diabetes. A Narrative Review. *Adv Ther*, 2022; 39(2): 845-861.
20. RAO VN, et al. In-hospital Initiation of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Am Coll Cardiol*, 2021; 78(20): 2004-2012.
21. RASALAM R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review. *ESC Heart Failure*, 2021; 8(5): 4093-4118.
22. SALAH HM, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 2022; 21(1): 20.
23. SHARMA A e EZEKOWITZ JA. Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in the Treatment of Adults With Heart Failure. *Canadian Journal of Diabetes*, 2020; 44(1): 103-110.
24. SILVA-CARDOSO J, et al. SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*, 2021; 40(9): 687-693.
25. TOMASONI D, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2022; 24(3): 431-441.
26. VUKADINOVIĆ D, et al. Side effects and treatment initiation barriers of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*, 2022; 24(9): 1625-1632.
27. ZHAO L, et al. Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2022; 187: 109871.