



Uso de inibidores de SGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca compensada em pacientes diabéticos

Use of SGLT2 inhibitors in the treatment of compensated heart failure in diabetic patients

Uso de inibidores de SGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca compensada en pacientes diabéticos

José Joaquim Cruz Neto¹, Nayryce de Almeida da Rocha Macêdo¹, Samhuel Freitas da Silva¹, Ana Paula Cruz Oliveira¹, Gustavo dos Santos Jardim Lucena¹, Lavynia Ferreira Nunes¹, Verusca Luiza Araujo Santana¹, Kézia Santos Ramos¹, Leonardo Leal de Oliveira², Roberto Chaves Castro³.

RESUMO

Objetivo: Entender os benefícios do uso de inibidores da SGLT2 para ICFeP em pacientes diabéticos. **Métodos:** A presente revisão integrativa da literatura buscou responder o seguinte problema: “Quais as vantagens do uso de inibidores de SGLT2 para ICFeP em pacientes diabéticos?”. Foi realizada busca nas plataformas PubMed, VHS e BVS, através dos descritores em inglês “Gliflozins”, “Heart failure with preserved ejection fraction”, “treatment” e “Diabetes Mellitus”, retirados dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e interpostos pelo operador booleano “AND”. Estudos entre 2013-2023, em inglês e/ou português, completos e gratuitos foram incluídos, e aqueles que fugiram do tema central, desconsiderados. **Resultados:** 16 estudos foram aprovados, com diversidade de ensaios clínicos e revisões da literatura. A hospitalização de pacientes com DM2 e ICFeP foi consideravelmente reduzida com gliflozinas, dados seus mecanismos cardioprotetores, havendo menores efeitos colaterais. Maiores destaques foram atribuídos para a empagliflozina, dapagliflozina e canagliflozina. Outros iSGLT2 necessitam de maior aprofundamento. **Considerações finais:** Inibidores de SGLT2, como empagliflozina e dapagliflozina reduzem complicações da ICFeP e hospitalizações em diabéticos. Sugere-se avaliação governamental e pesquisas para seu uso em pré-diabéticos e normoglicêmicos. Gliflozinas trazem benefícios principalmente em terapia combinada e estilo de vida. Assim, há tendência de aumento de seu uso no futuro.

Palavras-chave: Gliflozinas, ICFeP, Tratamento, Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Objective: Understand the benefits of using SGLT2 inhibitors for HFpEF in diabetic patients. **Methods:** The referred integrative review of literature intended to respond to the following problem: “What are the advantages of the use of SGLT2 inhibitors for HFpEF in diabetic patients?”. Search on PubMed, VHS and BVS search platforms was done, through the descriptors in English “Gliflozins”, “Heart failure with preserved ejection

¹ Faculdade de Ciências Médicas do Pará (FACIMPA), Marabá - PA.

² Policlínica Metropolitana, Belém - PA.

³ Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém - PA.

fraction" and "Diabetes Mellitus", taken from the Health Sciences Descriptors (DeCS) and interspersed by the boolean operator "AND". Studies between 2013-2023, in English and/or Portuguese, full article and chargeless were included, and those which deviated from the central theme were excluded. **Results:** 16 studies were approved, with diversity of clinical essays and literature reviews. The hospitalization of patients with T2DM and HFpEF was considerably reduced with gliflozins, given their heart-protectors mechanisms, existing less collateral effects. Superior highlights were attributed to empagliflozin, dapagliflozin and canagliflozin. Other SGLT2i need greater deepening. **Final considerations:** SGLT2i like empagliflozin and dapagliflozin reduce the complications of HFpEF and hospitalization in diabetic patients. It's suggested governmental evaluation and research for their use in pre-diabetic and euglycemic patients. Gliflozins bring benefits mainly in combined therapy and lifestyle. Thus, their use might increase in the future.

Keywords: Gliflozins, HFpFE, Treatment, Diabetes mellitus.

RESUMEN

Objetivo: Comprender los beneficios de los inhibidores de SGLT2 para la ICfEp en pacientes diabéticos.

Métodos: Esta revisión integrativa se propuso responder: "¿Cuáles son las ventajas del uso de inhibidores de SGLT2 para la ICfEp en pacientes diabéticos?". Se realizaron búsquedas en PubMed, VHS y BVS, utilizando descriptores como "Gliflozinas", "Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada", "tratamiento" y "Diabetes Mellitus", mediante el operador booleano "AND". Se incluyeron estudios en inglés y/o portugués entre los años 2013 y 2023, completos y gratuitos, excluyendo aquellos no relacionados.

Resultados: Se seleccionaron 16 estudios, incluyendo una variedad de ensayos clínicos y revisiones de literatura. Las gliflozinas demostraron reducir la hospitalización en pacientes con DM2 y ICfEp debido a sus mecanismos cardioprotectores, con efectos secundarios mínimos. Se destacaron la empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina. Se requiere mayor investigación sobre otros iSGLT2. **Consideraciones finales:** Inhibidores de SGLT2 como empagliflozina y dapagliflozina disminuyen complicaciones y hospitalizaciones en diabéticos con ICfEp. Se sugiere investigación gubernamental y adicional para su uso en pre-diabéticos y normoglucémicos. Las gliflozinas son beneficiosas especialmente en terapias combinadas y cambios en el estilo de vida, indicando un aumento futuro en su utilización.

Palabras clave: Gliflozinas, ICfEp, Tratamiento, Diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição clínica na qual a manutenção da demanda sistêmica de sangue é inadequada devido comprometimento na funcionalidade ou na estrutura ventricular. As causas são diversas, podendo decorrer de alterações que acometem desde as estruturas externas do músculo cardíaco, como o pericárdio, até as mais internas, como endocárdio, válvulas e vasos sanguíneos, bem como distúrbios metabólicos, como a Diabetes Mellitus (HAJOUJI S e LUDHWANI D, 2022). Nesse contexto, a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) é um fator crucial para a avaliação e classificação da IC.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), levando em consideração a FEVE, categoriza a IC em FEVE reduzida (ICfEr), quando menos de 40% do volume ventricular esquerdo é ejetado; intermediária (ICfEi), na qual a fração varia no intervalo de 40 a 49%; melhorada (ICfEm), em que o paciente anteriormente diagnosticado com ICfEr apresenta melhora em 10% na FEVE; e, por fim, a FEVE preservada (ICfEp), ou IC compensada, caracterizada por uma fração igual ou superior a 50% (COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, 2018).

No que tange à Diabetes Mellitus, a SBC também aponta essa comorbidade metabólica como um fator preponderante para alto risco cardiovascular (ARC) em pacientes que a desenvolvem, especialmente os pré-hipertensos e hipertensos.

Em concordância com a diretriz, em um estudo publicado pela American Heart Association (AHA) a DM tipo 2 é vista como fator de risco duplicante para o desenvolvimento de ICfEp, devido à incapacidade do miocárdio de realizar a metabolização de substâncias de alta concentração sérica na DM 2 descompensada, como a própria glicose, ácidos graxos e cetonas – os dois últimos advindos da lipólise tecidual e beta-oxidação excessivas de triglicerídeos e ácidos graxos, aumentando os corpos cetônicos e subsequente cetoacidose diabética –, induzindo lipotoxicidade e glicotoxicidade, e levando, por fim, à lesão miocárdica (KENNY HC e ABEL ED, 2019).

Outrossim, uma metanálise conduzida por Erqou S, et al (2014) mostrou associação lógica entre alta hemoglobina glicada induzida por DM 2 e o desenvolvimento de IC, com um risco cerca de 15% a mais entre diabéticos quando comparados à população geral. A diretriz atualizada da Sociedade Brasileira de Diabetes aponta que a hemoglobina glicada (HbA1c) é considerada alta quando o valor é igual ou superior a 6,5% (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

Assim, é imprescindível citar o papel da absorção entérica e renal de glicose no agravamento da DM 2 e conseqüente desenvolvimento de ICfEp. O SGLT2 (do inglês *Sodium-Glucose Cotransporters 2*) é a proteína de membrana majoritariamente utilizada na absorção e na reabsorção renal de glicose. Dessa forma, a terapia com inibidores do SGLT2 (iSGLT2), as gliflozinas, é uma das opções candidatas a sistemática prescrição médica na atualidade (CHAKRALA T, et al. 2023).

A saber, um estudo multicêntrico conduzido por Tanaka H, et al. (2020) analisou resultados ecocardiográficos de pacientes com DM 2 e ICfEp, nos quais observou um melhor prognóstico daqueles em tratamento com dapagliflozina (mais adotada para ICfEr) por seis meses. Resultados semelhantes foram vistos na testagem de outras gliflozinas em outros estudos randomizados, como o de Abraham WT, et al. (2021), havendo redução no risco de hospitalização comparado ao grupo placebo, com e sem DM 2.

Os resultados expostos pelo importante ensaio clínico EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) evidenciaram uma eficácia revolucionária da empagliflozina no tratamento de ICfEp em pacientes diabéticos, em adição ao clássico tratamento envolvendo bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), como a valsartana, e diuréticos, como a clortalidona (SCIATTI E, et al., 2022).

Entretanto, muito ainda deve ser feito para que haja a adoção sistemática dos iSGLT2 como opção terapêutica para pacientes com esse quadro clínico, dado que sua prescrição perante outros fármacos tradicionais ainda é irrisória (CHAKRALA T, et al., 2023).

Em síntese, tendo em vista a gravidade da ICfEp como desfecho cardiovascular de DM e o alto risco de óbito supracitado ao qual os pacientes agravados podem se submeter, é imperativa a intensificação do debate e ênfase das terapias medicamentosas mais eficazes da atualidade para controle da ICfEp em DM 2, com enfoque na gliflozinas, dada sua recorrente adesão mundial para esse fito. Nesse sentido, o objetivo desta dissertação será entender os benefícios do uso de inibidores da SGLT2 para ICfEP em pacientes diabéticos, com a seguinte pergunta norteadora: Quais as vantagens do uso de inibidores da SGLT2 para ICfEP em pacientes diabéticos?

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, procurando responder ao seguinte problema: “Quais os benefícios do uso de inibidores da SGLT2 para ICfEP em pacientes diabéticos?”. A pesquisa foi guiada a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com as palavras-chaves em inglês a seguir: Gliflozins; Heart failure with preserved fraction ejection; treatment; e Diabetes Mellitus.

Os descritores foram aplicados em busca avançada nas plataformas de pesquisa PubMed Central (PMC), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Virtual Health Library (VHL), intercalando-os com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão contemplaram artigos publicados nos últimos dez anos (2013 a 2023); artigos completos e gratuitos disponíveis nas plataformas; e publicações em inglês e português. Os critérios de

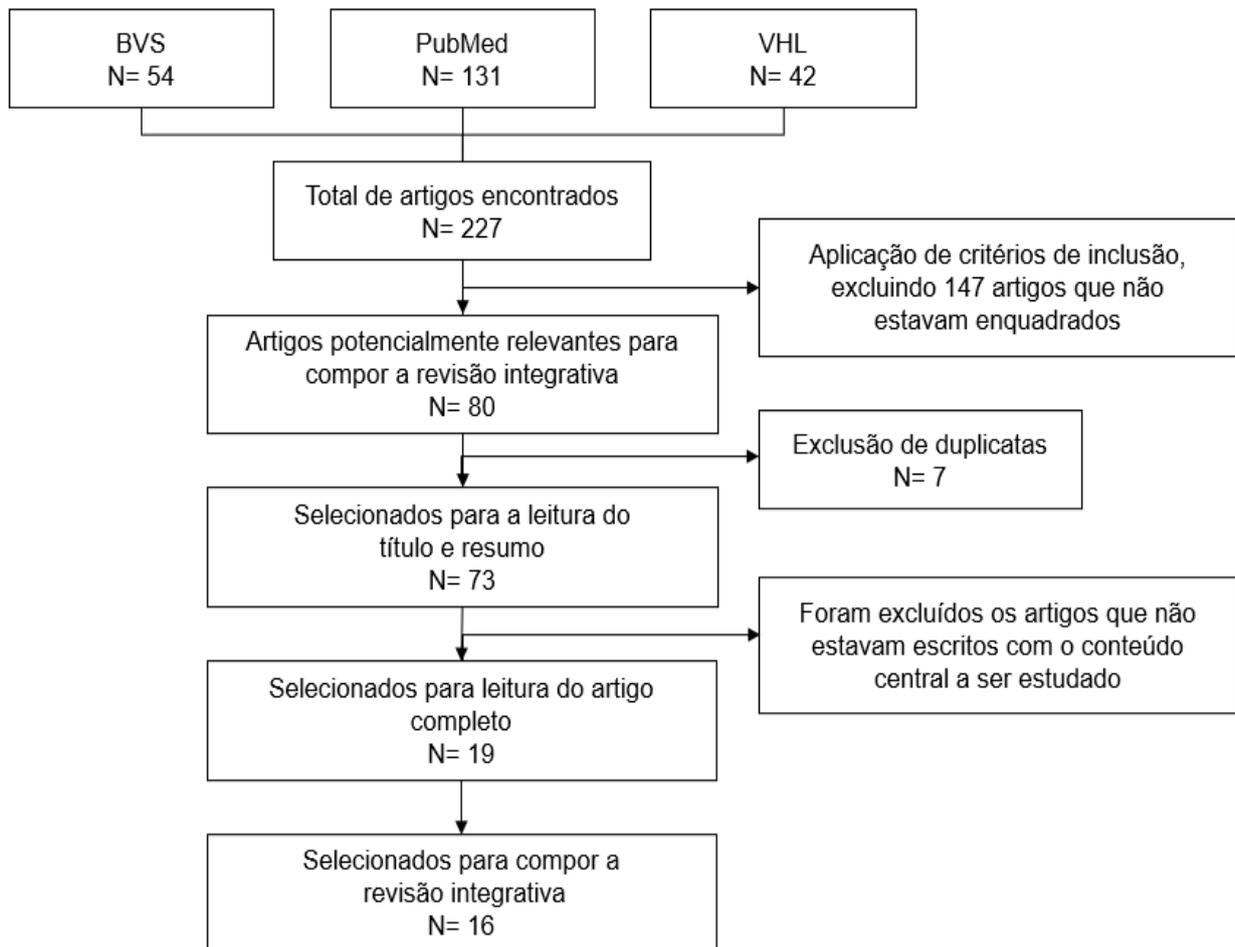
exclusão, por fim, isolaram os trabalhos duplicados; com fuga do tema central; e/ou que estivessem em idiomas divergentes dos definidos, conforme esquematizado no fluxograma da (Figura 1).

RESULTADOS

Ao final da pesquisa bibliográfica, 227 artigos foram encontrados na PubMed, VHS e BVS. A primeira etapa consistiu na aplicação dos critérios de inclusão mencionados anteriormente, restando 87 artigos elegíveis. Por fim, com a exclusão dos artigos duplicados e aplicação dos outros critérios de exclusão, restaram 16 publicações, com abundância de ensaios clínicos, análises comparativas e revisões de literatura.

O detalhamento numérico dos artigos selecionados em cada revista e etapa está exposto no fluxograma da (Figura 1), e os achados mais relevantes dos estudos eleitos estão contidos no (Quadro 1).

Figura 1 - Fluxograma das etapas de busca para a revisão integrativa.



Fonte: Cruz Neto JJ, et al., 2024.

Quadro 1 - Características dos artigos elencados para a revisão integrativa.

N°	Autores (Ano)	Principais achados
1	Alasaka H, et al. (2022).	Ensaio randomizado, controlado, aberto e multicêntrico. O estudo objetivou analisar as mudanças na função diastólica de pacientes com ICFEp e DM 2, em tratamento com ipragliflozina, por meio de ecocardiografia. O ensaio concluiu, em 24 semanas de acompanhamento, que a gliflozina em questão não melhorou a diástole ventricular esquerda, quando comparada ao tratamento convencional, diminuindo apenas o índice de massa ventricular em pacientes com 70 anos ou mais.
2	Cavka L, et al. (2021).	Relato de caso. O relatório objetivou apresentar o caso de um paciente com ICFEp e DM2 em uso de dapagliflozina com cetoacidose diabética (CAD) induzida pelo medicamento, bem como trazer à tona possíveis complicações potencialmente fatais do uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com tais condições clínicas. O estudo concluiu que existe a necessidade de mais relatos e estudos acerca do uso de iSGLT2 em pacientes com DM2, tendo em vista que esse é o primeiro relato a descrever a cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E, ou EDKA, do inglês <i>Euglycemic Diabetic Ketoacidosis</i>) induzida por SGLT2 em pacientes com ICFEp.
3	Correale M, et al. (2022).	Ensaio clínico controlado. O objetivo desta revisão é apresentar essa nova classe de drogas antidiabéticas, descrever evidências pré-clínicas e clínicas em apoio ao seu uso e enfatizar seu papel no tratamento da IC, fornecendo conselhos práticos para seu uso por não diabetologistas. Foi observado o importante papel das gliflozinas, uma nova classe de fármacos redutores da glicemia, no remodelamento cardíaco, por meio de melhorias da função sistólica e diastólica, com efeitos positivos sobre a função renal e morte cardiovascular, mesmo em indivíduos não diabéticos.
4	Ejiri K, et al. (2020).	Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado. O estudo tem como intuito investigar o efeito de um inibidor de SGLT2 (luseogliflozina) nas concentrações de peptídeo natriurético do tipo-B como desfecho primário em comparação com um inibidor de alfa-glicosidase (voglibose). Os resultados foram que as concentrações de BNP diminuíram após o início de ambos os medicamentos e não houve diferença significativa no grau de redução das concentrações de BNP após 12 semanas em uso de luseogliflozina e voglibose, assim como não houve diferenças significativas nos principais desfechos secundários e de segurança, exceto para sintomas gastrointestinais.
5	Figtree GA, et al. (2019).	Análise comparativa. Este trabalho objetivou expor os efeitos do tratamento com a canagliflozina em pacientes com ICFEp ou ICFEr, com ambos os grupos apresentando Diabetes Mellitus tipo 2. O fármaco reduziu o risco cardiovascular geral nos dois grupos, mas sem diferença significativa entre os citados, sendo necessária maior coleta de dados acerca dos pacientes com ICFEp.
6	Filippatos G, et al. (2022).	Análise comparativa. Objetivou-se comprovar que a empagliflozina melhora os desfechos em pacientes com ICFEp, mas se os efeitos são consistentes em pacientes com e sem diabetes ainda precisa ser elucidado. Foi observado que em pacientes com ICFEp inscrita no EMPEROR-Preserved, a empagliflozina reduziu significativamente o risco de desfechos de IC, independentemente do status de diabetes no início do estudo.
7	Hundertmark MJ, et al. (2021).	Estudo mecanístico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo. O objetivo deste trabalho é determinar os efeitos do tratamento com empagliflozina sobre o metabolismo energético cardíaco e fisiologia usando espectroscopia de ressonância magnética (ERM) e ressonância magnética cardiovascular (RMC). Foi observado que EMPA-VISION é o primeiro ensaio clínico que avalia os efeitos do tratamento com empagliflozina no metabolismo energético cardíaco em indivíduos humanos in vivo. Os resultados auxiliam elucidando o mecanismo de ação da empagliflozina em pacientes com IC e ajudarão a explicar os resultados dos ensaios de desfecho de segurança e eficácia.
8	Inzucchi SE, et al. (2022).	Estudo internacional, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado. O intento do ensaio foi analisar a eficácia e segurança do uso da dapagliflozina oral em pacientes com ICFEp ou ICFEI, de acordo com seus variados níveis glicêmicos basais, englobando normoglicêmicos, pré-diabéticos e diabéticos (DM 2). O estudo concluiu que a gliflozina utilizada melhorou da IC de maneira equivalente em cada subgrupo glicêmico.
9	Lam CSP, et al. (2021).	Análise de estudo. O estudo tem como objetivo, a partir de uso de dados da prática clínica de rotina, comparar o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte em pacientes com DM2 em uso de inibidores de SGLT2 versus outros medicamentos hipoglicemiantes, de acordo com a FEVE basal. Concluiu-se que existe menor risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e morte associado ao uso de iSGLT2 em comparação a outros medicamentos hipoglicemiantes em pacientes com DM2 com ICFEr e ICFEp, bem como evidências de melhora na estrutura e função do VE com iSGLT2, independente do diabetes.

10	Liang b e GU N (2022).	Revisão de literatura. O intento do trabalho foi fornecer novas evidências para o tratamento de insuficiência cardíaca e diabetes, a partir de dados dos estudos PRESERVED-HF, CHIEF-HF e EMPEROR-Preserved. A revisão concluiu que a administração de outros iSGLT2 (exceto empagliflozina e dapagliflozina) para tratamento de ICFe concomitante a DM2 necessita de um aparato mais robusto de evidências.
11	Muscoli s, et al. (2022).	Revisão de literatura. O intento do estudo é analisar e endossar as evidências dos principais ensaios clínicos e diretrizes recentes que apontam a segurança e eficácia dos iSGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina) no tratamento de pacientes com DM 2, que tenham ICFe ou ICFe, bem como expor os mecanismos bioquímicos por trás desses efeitos. A revisão concluiu que os iSGLT2 melhoraram os efeitos metabólicos adversos da DM 2 e controlaram a IC dos mesmos pacientes analisados. Houve evidência, ademais, da eficácia do seu uso independentemente do histórico de diabetes, especialmente nos que desenvolvem IC.
12	Pandey AK, et al. (2022).	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados. O estudo teve o feito de avaliar a eficácia do tratamento de ICFe ou ICFe com iSGLT2, quando comparado ao placebo. Os iSGLT2 reduziram significativamente as hospitalizações tanto por ICFe quanto por ICFe, mas sem diferença estatística significativa na redução da mortalidade geral.
13	Rao S (2021).	Revisão narrativa. O intento do estudo é examinar o papel dos iSGLT2 na prevenção e tratamento da IC em pacientes com e sem DM2, bem como analisar as lacunas de conhecimento existentes e as ramificações clínicas da terapia com iSGLT2 na prática médica para a prevenção e tratamento da IC, com foco nas diretrizes clínicas atuais e nas perspectivas dos médicos. Observou-se que os iSGLT2 se mostraram uma intervenção terapêutica eficaz para o tratamento e prevenção da ICFe em pacientes com e sem DM 2. Ademais, observou-se também que outros estudos como EMPEROR-Preserved de empagliflozina em ICFe são encorajadores.
14	Savarese G, et al. (2021).	Análise comparativa. O trabalho objetivou analisar e comparar os dados de pacientes diabéticos com ICFe e ICFe participantes do ensaio EMPA-REG OUTCOME, para atestar a eficácia do fármaco em ambos os casos. Foi-se concluído que a empagliflozina reduziu consideravelmente a hospitalizações por ICFe ou ICFe de indivíduos com DM 2, bem como naqueles sem histórico de IC.
15	Seferovic, PM, et al. (2018).	Documento de Posição. O objetivo é discutir a coexistência de diabetes tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca (IC) e fornecer diretrizes e recomendações para o tratamento dessas condições quando estão presentes simultaneamente. Foi observado que a coexistência de diabetes tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca (IC) é comum e aumenta o risco de complicações cardiovasculares. O tratamento da IC em pacientes com DM2 não apresenta restrições específicas, sendo todas as terapias igualmente eficazes. Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) mostraram redução significativa na hospitalização por IC, mesmo na ausência de DM2.
16	Seferovic, PM, et al. (2020)	Documento de Posição. O objetivo do documento é resumir as evidências recentes de ensaios clínicos e discutir o papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC, aguardando os resultados de estudos em andamento em diferentes populações de pacientes com IC. Foi observado com base nas atuais evidências disponíveis que os inibidores de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina) podem ser recomendados para reduzir o risco de hospitalização por IC em pacientes com DM2 com doença cardiovascular estabelecida ou com alto risco cardiovascular. Os dados atualmente disponíveis sugerem que a dapagliflozina pode ser considerada no tratamento de pacientes com IC, com e sem DM2.

Fonte: Cruz Neto JJ, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Durante a análise conjunta dos estudos, foi observado que os pacientes portadores de DM 2 e que evoluíram com ICfEp tiveram aumento significativo das taxas de mortalidade, dado o fato de terem elevado risco de complicações cardiovasculares posteriores (SEFEROVIC PM, et al., 2018), aumentando, dessa forma, a urgência da regulamentação de bons esquemas terapêuticos que revertam essa curva positiva.

Nessa perspectiva, Seferovic PM, et al. (2018) expõem que ocorre uma redução significativa na hospitalização por ICfEp, mesmo na ausência de DM 2, quando o tratamento é seguido com os inibidores de SGLT2, demonstrando, assim, uma melhora importante nos desfechos e redução da hospitalização (tanto por ICfEp quanto por ICfEr), quando comparados a outros medicamentos antidiabéticos, como os inibidores do receptor GLP-1 (os quais tiveram ação relativamente nula na redução de agravos e hospitalização).

A “vantagem-base” observada nas gliflozinas (especialmente dapagliflozina e empagliflozina) que permite esses efeitos percentuais é sua capacidade de preservar a função miocárdica (cujo mecanismo para a empagliflozina será discutido adiante), melhorando o ciclo cardíaco (estabilização das sístoles e diástoles) dos pacientes e, dessa forma, prevenindo agravos (CORREALE M, et al., 2022). Muscoli S, et al. (2022) reafirmam a citação anterior, ao apresentarem a diminuição do estresse oxidativo miocárdico, bem como a redução da pré-carga e pós-carga através da vasodilatação periférica, como uns dos efeitos pleiotrópicos da inibição dos receptores SGLT2 pelas gliflozinas, confirmando, assim, além de suas propriedades cardioprotetoras, características nefroprotetores dos iSGLT2 nos resultados de Correale M, et al. 2022.

Nesse sentido, Lam CSP, et al. (2021) contribuem com evidências práticas do impacto desses fármacos. Os autores atestaram melhora da função ventricular esquerda tanto em pacientes com DM 2 e ICfEp, quando naqueles apenas com ICfEp (ou ICfEr), ao fazerem uma análise dos ensaios CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58) e SOLOIST (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure). Dessa forma, é seguro inferir que as propriedades das gliflozinas auxiliam na manutenção ou elevação da FE em pacientes com DM 2 e ICfEp, impedindo que haja descompensação e um conseqüente mau prognóstico. Entretanto, os autores e seus estudos acima não elucidaram se houve ou não uma redução significativa da mortalidade desses pacientes, ficando a questão em aberto. Os estudos que avaliaram a questão da mortalidade nesse contexto não encontraram diferença digna de nota entre as gliflozinas e demais antidiabéticos, à exceção da empagliflozina.

Pandey AK, et al. (2022) sintetizaram que não houve diferença estatística significativa na redução da mortalidade geral, quando se compara o uso de iSGLT2 ao tratamento convencional nos pacientes diabéticos que desenvolvem ICfEp. A revisão narrativa de Rao S. (2022), por outro lado, expôs uma redução de 21% da mortalidade por doença cardiovascular (DCV) em um grupo mais restrito (a ser exposto mais adiante) de pacientes diabéticos com ICfEp em tratamento com empagliflozina, ao fazer análise do vasto ensaio clínico EMPEROR-Preserved. Desse modo, vê-se que as evidências atuais corroboram o papel dos iSGLT2 na redução da hospitalização por ICfEp em DM 2, mas sua contribuição na redução de mortalidade nesses pacientes ainda é isolada, além de um relativo baixo nível de evidência ao se comparar, neste escopo, a meta-análise de Pandey AK, et al. (2022) e revisão narrativa de Rao S. (2022), com a primeira sendo dominante.

Dentre os ensaios clínicos e demais estudos que põem os iSGLT2 como perspectiva no tratamento de IC compensada em DM 2, a dapagliflozina se mostrou como um fármaco promissor, especialmente quando se pensa em seu possível uso em pacientes de vários espectros glicêmicos. No artigo de Inzucchi SE, et al. (2022), os resultados do robusto ensaio clínico randomizado duplo-cego DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) mostraram que, quando comparado com o grupo controle, o uso da dapagliflozina apresentou benefícios animadores nos desfechos clínicos, ao ser utilizada em pacientes com ICfEp e diabéticos (DM 2), bem como em normoglicêmicos e pré-diabéticos. Assim, foi possível inferir que a gliflozina oral demonstrou melhora clínica na IC de maneira equivalente em cada subgrupo glicêmico. Por outro lado, se faz necessário entender mais a fundo os possíveis efeitos colaterais que a gliflozina pode induzir, dado o fato de Cavka L, et al. (2021) terem exposto um caso

específico de cetoacidose diabética euglicêmica (CAD-E) em um paciente com DM 2 e IC FEp (diagnosticada havia quatro anos), que fazia tratamento com o iSGLT2 abordado. Os autores ainda afirmam que o indivíduo em questão possuía, em seu prontuário, uma história patológica pregressa que pode ter contribuído para o evento metabólico, como pancreatite biliar prévia. Mesmo que, em matéria de evidência, os ensaios clínicos que falam a favor da gliflozina sejam de mais alta hierarquia científica que o relato de caso exposto, é imperativo investigar os possíveis grupos de risco aos quais o uso da dapagliflozina não se aplica, a fim de que substituições por outros iSGLT2 ou demais subclasses antidiabéticas possam ser testadas e casos isolados como esse, evitados.

Atualmente, a empagliflozina é o iSGLT2 que tem sido mais largamente estudado e adotado para tratamento de IC compensada em pacientes diabéticos, dados seus resultados satisfatórios em grandes estudos, como o EMPEROR-Preserved (FILIPPATOS G, et al. 2022). Além do bloqueio do receptor SGLT2, esse fármaco atua pelo aumento do metabolismo energético do músculo cardíaco, através da indução da fosforilação oxidativa e aumento da oxidação de corpos cetônicos, contribuindo com as reservas energéticas miocárdicas, diminuindo as chances de exaustão e apoptose celular, e, por conseguinte, aumentando a funcionalidade cardíaca para situações de estresse, como no exercício físico (HUNDERTMARK MJ, et al. 2021).

Confirmando os benefícios dos mecanismos apresentados, a análise comparativa de Filippatos G, et al. (2022) demonstrou a eficácia da empagliflozina no tratamento de IC FEp tanto em pacientes diabéticos quanto naqueles sem DM 2, reduzindo o risco de hospitalizações e agravos da complicação cardiopata abordada. Ademais, o iSGLT2, em comparação ao tratamento placebo apresentou efeitos colaterais (cetoacidose diabética) percentualmente idênticos (0,3%) nos 49% de pacientes diabéticos da amostra estudada pelo EMPEROR-Preserved, não tendo efeitos colaterais dignos de nota no grupo de não diabéticos.

Savarese G, et al. (2021) também avaliou os resultados de outro ensaio, o EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), concluindo que o iSGLT2 teve um papel crucial na redução das hospitalizações por IC FEp de pacientes diabéticos, tendo seus benefícios estendidos, inclusive, aos indivíduos com IC FEi. Outrossim, Rao S. (2022) faz uma análise mais detalhista em relação às vantagens da empagliflozina observados nos pacientes com IC compensada avaliados pelo EMPEROR-Preserved, evidenciando que o medicamento pode contemplar os indivíduos com IC FEp mais graves, tendo ou não DM 2. Como citado, os pacientes com as classificações NYHA (New York Heart Association) II a IV tratados com a gliflozina tiveram uma redução de 21% no risco de morte por DCV, quando comparados ao grupo placebo. Adicionalmente, tanto os pacientes diabéticos quanto os não diabéticos tiveram resultados satisfatórios e semelhantes.

Em outro plano específico, tem-se inibidores de SGLT-2 mais secundários aos dois anteriormente aprofundados nesta revisão. A luseogliflozina, a saber, não apresentou benefícios significativos no que tange à melhora dos sinais e sintomas cardiopáticos ou da função cardiovascular propriamente ditos, ao menos quando se trata de pacientes com IC FEp em DM 2. Um ensaio clínico randomizado avaliou o peptídeo natriurético cerebral (brain natriuretic peptide, BNP) em colaboradores diabéticos e com IC compensada, e observou que, em quatro semanas, o marcador de função cardíaca teve queda significativa quando comparado ao tratamento convencional com o antidiabético vogliose, um inibidor da enzima intestinal alfa-glicosidase (ERIJI K, et al., 2020). Porém, em 12 semanas de avaliação, luseogliflozina e vogliose se equiparam em termos de redução do BNP sérico e, inclusive, diferenças irrisórias na melhora da função ventricular esquerda foram constatadas na ecocardiografia dos pacientes.

Felizmente, a gliflozina apresentou uma vantagem interessante no que se refere a efeitos colaterais: nenhum paciente do estudo apresentou sintomas gastrointestinais, ao serem randomizados para o grupo de teste (83 indivíduos), enquanto, naqueles em uso de vogliose (82), seis se queixaram de tais sintomas, suscitando, assim, a possibilidade do uso da luseogliflozina na substituição da vogliose em pacientes diabéticos, com IC FEp e disfunções gastrointestinais dignas de nota. Contudo, estudos mais aprofundados, de mais alto grau científico e maiores amostras devem ser realizados no intento de esclarecer esse possível benefício, dado o fato de o ensaio de Eriji K, et al. (2020) ter importantes limitações, como o fato de não ser

duplo-cego e ter um tempo de avaliação total curto (12 semanas). No caso da canagliflozina, a literatura atual mostra que ela é capaz de reduzir o risco de eventos de IC em pacientes com DM 2 de alto risco (devido a patologias cardiovasculares pregressas ou que sejam portadores de diversos fatores de risco), embora os benefícios para pacientes com ICfEp ainda não sejam claros. Figtree GA, et al. (2019) analisaram os resultados do programa CANVAS, o qual objetivou observar as diferenças ou similaridades dos efeitos em eventos de ICfEp e ICfEr (na pesquisa, a FE reduzida foi considerada como FE<50%).

Foram separados, de forma randômica, dois grupos dentre os 10.142 participantes, um deles fazendo uso de canagliflozina e o outro, placebo, sendo mantidos sob observação por 180 semanas. A canagliflozina, em relação ao uso de placebo de forma geral, foi capaz de reduzir eventos de IC fatais e melhorar a situação de pacientes diabéticos hospitalizados com IC, o que pode ser algo positivo para pacientes com DM 2 e ICfEp hospitalizados e que não obtiveram melhora significativa com outras formas de manejo clínico e hospitalar.

Contudo, como explicitado, Figtree GA, et al. (2019) não conseguiram encontrar benefícios específicos da glicoflozina em questão para ICfEp nesse contexto de DM 2, dada uma importante limitação que o CANVAS apresentou: a avaliação e classificação da FE dos pacientes foi feita durante o ensaio, e não foi classificada por um diagnóstico anterior que servisse de referencial. Assim, não seria válido ratificar a eficácia da canagliflozina para ICfEp, ficando seu uso, portanto, mais restrito à profilaxia geral de IC em diabéticos, restando uma lacuna para ICfEp na literatura a ser preenchida por ensaios clínicos futuros. Neste campo dos “coadjuvantes”, a iverglicoflozina apresentou resultados insuficientes, uma vez que, no único ensaio que a investigou de maneira aprofundada no perfil dos pacientes deste escopo, esse iSGLT2 não se sobressaiu ao tratamento tradicional (ALASAKA H, et al., 2022). Os pesquisadores analisaram os resultados do estudo EXCEED (Examination for Cardiac Function Effect by Echocardiography in Diabetes with Chronic Heart Failure), que por 24 semanas estudou a função diastólica de pacientes diabéticos com ICfEp.

No que concerne ao problema central dessa cardiopatia (comprometimento do enchimento ventricular esquerdo), a iverglicoflozina demonstrou benefícios nulos na amostra geral. Contudo, de forma mais específica, pode-se esperar que o fármaco seja pensado como uma futura escolha para tratar idosos de 70 anos acima, dado o fato de que essa faixa etária, no estudo, foi a única em houve significativa redução da massa ventricular esquerda (melhorando, por conseguinte a diástole nesta câmara cardíaca), comparativamente ao tratamento convencional.

A amostra de idosos, todavia, é muito reduzida (38) e limitada geograficamente (apenas indivíduos japoneses) para se chegar a conclusões prudentes nesse sentido, sendo necessário que estudos mais abrangentes e diversificados etnicamente complementem os resultados expostos e corroborem (ou não) um futuro protocolo de uso para iverglicoflozina para ICfEp em DM 2. Dessa forma, poder-se-á ter inferências mais gerais sobre sua utilidade. Por fim, os iSGLT2 que menos tiveram análises específicas ou não apresentaram resultados satisfatórios para o fim desta revisão foram a ertuglicoflozina e sotaglicoflozina, ambas estudadas pela revisão de Muscoli S, et al. (2022). A primeira, testada pelo Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial (VERTIS-CV), conseguiu alcançar bons resultados na redução da hospitalização e morte por IC em pacientes com DM 2 e doença aterosclerótica associadas, especialmente em pacientes de com problemas renais.

O ensaio, porém, não expõe efeitos ou vantagens específicos para o tratamento de ICfEp em pacientes diabéticos através da ertuglicoflozina, deixando uma lacuna nesse aspecto. Nesse sentido, é de se esperar que os próximos ensaios clínicos que complementem o VERTIS-CV possam melhor elucidar a utilidade da ertuglicoflozina para esse subgrupo de IC, dentre os diabéticos. A sotaglicoflozina, por outro lado, foi testada apenas para o tratamento de diabéticos com ICfEr (MUSCOLI S, et al., 2022), fazendo com que seus efeitos para ICfEp também sejam uma clara incógnita. A maior parte das glicoflozinas teve outros estudos que se mantiveram mais céticos em relação ao seu uso no tratamento de ICfEp em pacientes com DM 2, excetuando-se, apenas, a empaglicoflozina e dapaglicoflozina, ficando invictas. Liang B e GU N (2022), em sua revisão de literatura, expõem que o aparato de estudos atuais acerca da efetividade dos outros iSGLT2 abordados nesta revisão é ainda inseguro, sendo necessário um suporte de evidências maior para se pensar (ou não) em sua recomendação para seu uso em pacientes com IC compensada em DM 2.

É imperativo lembrar-se de estudos já debatidos que reforçam o ceticismo dos autores acima. Por exemplo, Erigi K, et al. (2020) não encontraram evidências que indicassem, a longo prazo, uma superioridade da luseogliflozina na melhora da função cardiovascular dos pacientes analisados, em relação à vogliose. Questões similares foram vistas para a ipragliflozina, a qual não conseguiu se sobressair na maioria das faixas etárias, em relação ao tratamento placebo, e cujas evidências ainda são restritas geograficamente (ALASAKA H, et al., 2022).

A canagliflozina Figtree GA, et al. (2019) e ertugliflozina Muscoli S, et al. (2022), como visto, demonstraram eficácia na prevenção secundária e hospitalizações por IC, mas com escassez de dados que corroborem seu uso específico no tratamento geral de ICfEp em DM 2. Ainda frisam que a utilização da sotagliflozina para ICfEp em DM 2 é um verdadeiro mistério. Portanto, é válido ratificar a preocupação de acerca da efetividade de outros iSGLT2 para o fito abordado, já que ainda pouco se sabe não somente acerca de seus benefícios para pacientes diabéticos com ICfEp, mas, também, de seus efeitos colaterais e grupos de risco que possam estar fora do escopo de recomendação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os iSGLT2 representam uma peça-chave na redução de agravos de ICfEp e hospitalização dos pacientes diabéticos analisados nos vastos ensaios clínicos e revisões da literatura abordados, havendo destaque especial para a empagliflozina e dapagliflozina. Nesse contexto, espera-se que os governos e entidades competentes estudem a possível regulamentação da dapagliflozina para o tratamento de ICfEp tanto como uma evolução de DM 2 (diabéticos e pré-diabéticos), quanto em normoglicêmicos, sendo necessário, todavia, que ensaios clínicos e coortes prospectivas sejam produzidos para averiguar seus efeitos colaterais e, assim, definir seus grupos de recomendação e contraindicação. Mesmo as glicoflozinas “codjuvantes” estudadas obtiveram notável benefício para evitar a sobrecarga dos hospitais no cuidado de pacientes com este perfil, havendo, entretanto, necessidade de aprofundamento clínico para melhor definir seus papéis nesse manejo, especialmente da canagliflozina (redução de eventos agudos específicos de ICfEp) e luseogliflozina (substituição de outros antidiabéticos com eficácia similar). Ademais, é importante salientar a importância de esquemas terapêuticos combinados, aliados à mudança de estilo de vida dos pacientes, para que haja efetiva redução da mortalidade nesse contexto, dado que somente a empagliflozina se mostrou eficaz para a queda de mortalidade por IC compensada (com ou sem DM 2). Nessas condições, é válido esperar que a adoção de mais glicoflozinas para o tratamento de ICfEp em pacientes diabéticos aumente nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM WT, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*, 2021; 42(6): 700-710.
2. ALASAKA H, et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. *Geriatr Gerontol Int*, 2022; 22(4): 298-304.
3. CAVKA L, et al. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2021; 8(4): 2631-2636.
4. CHAKRALA T, et al. Prescribing patterns of SGLT-2 inhibitors for patients with heart failure: A two-center analysis. *American Heart Journal Plus*, 2023; 28: e100286.
5. COMITÊ ORGANIZADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*, 2018; 111(3): 436-539.
6. CORREALE M, et al. Paradigm shift in heart failure treatment: are cardiologists ready to use glicoflozins? *Heart Fail Ver*, 2022; 27(4): 1147-1163.
7. DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. SBD Diretriz, 2023. Disponível em: <https://bit.ly/4bsNEt3> . Acesso em: 04 jan. 2024.
8. EJIRI K, et al. Effect of Luseogliflozin on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus. *JAHA*, 2020; 16(9): e015103.

9. EQOU S, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of congestive heart failure in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 2014; 15(2): 185-193.
10. FIGTREE GA, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2019; 139(22): 2591-2593.
11. FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes. *Circulation*, 2022; 146(9): 676-686.
12. HAJOULI S, LUDHWANI D. *Heart Failure and Ejection Fraction*. Treasure Island: Statpearls, 2022.
13. HUNDERTMARK MJ, et al. Design and rationale of the EMPA-VISION trial: investigating the metabolic effects of empagliflozin in patients with heart failure. *ESC Heart Fail*, 2021; 8(4): 2580-2590.
14. INZUCCHI SE, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022; 10(12): 869-881.
15. KENNY HC e ABEL ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*, 2019; 124(1): 121-141.
16. LAM CSP, et al. Association of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors with outcomes in type 2 diabetes with reduced and preserved left ventricular ejection fraction: Analysis from the CVD-REAL 2 study. *Diabetes Obes Metab*, 2021; 23(6): 1431-1435.
17. LIANG B e GU N. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the treatment of diabetes with heart failure. *Cardiovasc Diabetol*, 2022; 21(1): e84.
18. MUSCOLI S, et al. The New Role of SGLT2 Inhibitors in the Management of Heart Failure: Current Evidence and Future Perspective. *Pharmaceutics*, 2022; 14(8): e1730.
19. PANDEY AK, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. *ESC Heart Fail*, 2022; 9(2): 942-946.
20. 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*, 2021; 39(2): 845-861.
21. SAVARESE G, et al. Empagliflozin in Heart Failure With Predicted Preserved Versus Reduced Ejection Fraction: Data From the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Card Fail*, 2021; 27(8): 888-895.
22. SEFEROVIC, PM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2018; 20(5): 853-872.
23. SEFEROVIC, PM, et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2020; 22(9): 1495-1503.
24. SCIATTI E, et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: first success in mission impossible. *European Heart Journal Supplements*, 2022; 24: 153-159.
25. TANAKA H, et al. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*, 2020; 19(1): e6.