

Benefício do uso de inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (iSGLT- 2) em pacientes com Diabetes Mellitus 2 e Insuficiência Cardíaca

Benefit of using renal sodium-glucose cotransporter inhibitors 2 (iSGLT-2) in patients with type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure

Beneficio de usar inibidores del cotransportador renal sodium-glucosa 2 (iSGLT-2) en pacientes con Diabetes Mellitus 2 e Insuficiência Cardíaca

Laryssa de Lacerda Rodrigues⁴, Isadora Thamires Pacheco Celestino⁴, Fabiano Fortunato Santos¹, Gabriel de Souza Oliveira¹, Gabriel Reveileau Magagnin², Guilherme Francisco Viterbo Laia¹, Luíza Almeida Ferreira¹, Maíke Cunha Corgosinho¹, Mariana Abreu Nunes¹, Pedro Victor Rodrigues de Paula Gomes³.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura abordando como os Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (iSGLT2) atuam nos sistemas cardiovascular e renal e quais são os seus benefícios para pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e Insuficiência Cardíaca (IC). **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura realizada com artigos da base de dados Medline® contida na plataforma Pubmed®. Foram encontrados 248 artigos, sendo 32 selecionados para análise preliminar através dos filtros “Full Text”, “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”. Após leitura na íntegra, 8 estudos foram selecionados para análise e discussão dos seus resultados. **Resultados:** Dentre os estudos, todos demonstraram redução em internação ou morte por IC e 7 demonstraram tais benefícios associados a outras doenças cardiovasculares em pacientes em uso de iSGLT2. **Considerações finais:** Os iSGLT2 apresentam benefícios para portadores de IC e DM2, como diminuição da glicemia, dos níveis de HbA1c, do peso e da pré-carga, resultando em redução de internação ou morte por IC e outras doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2, Insuficiência cardíaca, Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose.

ABSTRACT

Objective: Perform a systematic literature review on how SGLT-2 Inhibitors (iSGLT2) act on the cardiovascular and renal systems and its benefits for patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) and Heart Failure (HF). **Methods:** Articles were selected from the Medline® database contained in the Pubmed®. 248 articles were found, 32 of which were selected for preliminary analysis through the following filters: “Full Text”; “Clinical Trial” and “Randomized Controlled Trial”. After complete reading, 8 studies were selected for analysis and discussion of their results. **Results:** Among the studies, all showed reduction in time of hospitalization or death due to HF. Seven studies also demonstrated such benefits for other cardiovascular diseases in patients using iSGLT2. **Conclusion:** We conclude that iSGLT2 presents benefits for patients with both HF and DM2, such as decreased blood glucose, HbA1c levels, weight and preload, resulting in reduced hospitalization or death due to HF and other cardiovascular diseases.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Heart failure, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors.

¹Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), Belo Horizonte - MG.

*E-mail: laryssadelacerdarod@gmail.com

²Centro Universitário São Lucas (UniSL), Porto Velho - RO.

³Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador - BA.

⁴Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Betim - MG.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de la literatura abordando cómo los Inhibidores del cotransportador renal de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) actúan sobre los sistemas cardiovascular y renal y cuáles son sus beneficios para los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e Insuficiencia Cardíaca (IC).

Métodos: Los artículos fueron seleccionados de la base de datos Medline® contenida en la plataforma Pubmed®. Se encontraron 248 artículos, 32 de los cuales fueron seleccionados para su análisis preliminar a través de los filtros de "Texto completo"; "Ensayo clínico" y "Ensayo controlado aleatorio". Después de completar la lectura, se seleccionaron 8 estudios para el análisis y discusión de sus resultados.

Resultados: Entre los estudios, todos demostraron una reducción en la hospitalización o muerte por IC y 7 demostraron tales beneficios asociados con otras enfermedades cardiovasculares en pacientes que usan iSGLT2.

Consideraciones finales: Llegamos a la conclusión de que iSGLT2 tiene beneficios para los pacientes con IC y DM2, como disminución de la glucosa en sangre, niveles de HbA1c, peso y precarga, lo que resulta en una hospitalización reducida o muerte por IC y otras enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Insuficiencia cardíaca, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

INTRODUÇÃO

De acordo com dados da Federação Internacional de Diabetes, em 2019 foram contabilizados cerca de 463 milhões de casos de Diabetes Mellitus (DM) no mundo todo, sendo que desse total, aproximadamente 90% é representado pelo Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Mesmo sendo uma patologia de grande prevalência, estima-se que cerca de 50% dos portadores não são diagnosticados adequadamente. DM2 é uma doença crônica caracterizada por um estado sustentado de hiperglicemia, resultante de um defeito progressivo na secreção de insulina pelo pâncreas, associada à uma resistência periférica à sua ação em tecidos-alvo. Uma das principais causas de óbito em pacientes com DM 2 são as doenças cardiovasculares, dentre elas a Insuficiência Cardíaca (IC) (CHATTERJEE S, et al., 2017).

Dessa forma, é fundamental uma abordagem desses quadros, já que DM2 e IC coexistem com certa frequência, estimando-se que a prevalência de DM em pacientes portadores de IC sintomática pode variar de 12 a 30% (FUKUOKA S, et al., 2020; STEPHENS JW, et al., 2020).

A IC é uma entidade clínica caracterizada por uma função cardíaca inadequada que resulta na incapacidade do coração de suprir a demanda metabólica, sendo a hipertensão e as coronariopatias importantes fatores de risco que se mostram mais prevalentes em pacientes com DM2 (MACDONALD MR, et al., 2008; SAVARESE G e LUND LH, 2017). Ela é uma das causas mais importantes de morbimortalidade nos países desenvolvidos com uma prevalência estimada em torno de 1-2% e atingindo mais de 10% dos pacientes com idade superior a 70 anos.

Além disso, também é responsável por elevar a morbimortalidade e os gastos com saúde em pacientes com DM2, particularmente entre aqueles com mais de 65 anos. Apesar dos avanços nos tratamentos de IC nas últimas décadas, o prognóstico dos pacientes com IC e com DM2 é pior do que aqueles sem DM2, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FUKUOKA S, et al., 2020; CUSTODIO JS, et al., 2018; KAPLINSKY E, 2020).

Um dos importantes fatores que contribuem para a coexistência dessas duas doenças é o fato de haver um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas em pacientes com DM2, desfecho que contribui para a evolução de um quadro clínico compatível com IC. De maneira geral, isso se explica pelo próprio processo patológico da doença que culmina em um estado pró-inflamatório, associado a uma alteração da função mitocondrial e do acúmulo de lipídios (VOORS AA e VAN DER HORST IC, 2011).

Em suma, a insuficiência cardíaca tem duas vezes mais chances de se desenvolver em pacientes portadores de DM2, o que gera um aumento da prevalência de pacientes com ambas as doenças coexistentes e conseqüentemente a piora do prognóstico (BUTLER J, et al., 2017). Tendo isso em vista, nota-se que muitos destes pacientes podem se beneficiar de medicações que controlam os níveis glicêmicos e pressóricos.

Entretanto, tais medicações, muitas das vezes trazem consigo efeitos colaterais e complicações que devem ser levados em consideração (WU J H Y, et al., 2016). Diversas drogas para o tratamento de DM foram registradas nos últimos anos, entre elas os Inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (iSGLT-2), um transportador expressado no túbulo proximal do rim que tem como função reabsorver a glicose filtrada pelos néfrons (HUMMEL CS, et al., 2011; NAUCK M, 2014).

Os iSGLT-2 apresentam um efeito natriurético advindo da menor reabsorção de Sódio, acarretando uma diminuição do volume plasmático e conseqüentemente redução dos volumes pressóricos. Além disso, devido ao aumento na excreção de glicose, há também redução do peso, em consequência da perda calórica de cerca de 240 a 400 kcal por dia através do seu efeito glicosúrico (PANCHOLIA A, et al., 2018). Ele também é capaz de promover uma remodelação do néfron, melhora da função endotelial, redução da rigidez arterial e, após um período mais longo de tratamento, levar a um aumento na oxidação de ácidos graxos livres, estimulando a cetogênese. O metabolismo aprimorado pode resultar em uma função mitocondrial melhorada e, portanto, melhor desempenho miocárdico (ZELNIKER T A e BRAUNWALD E, 2018).

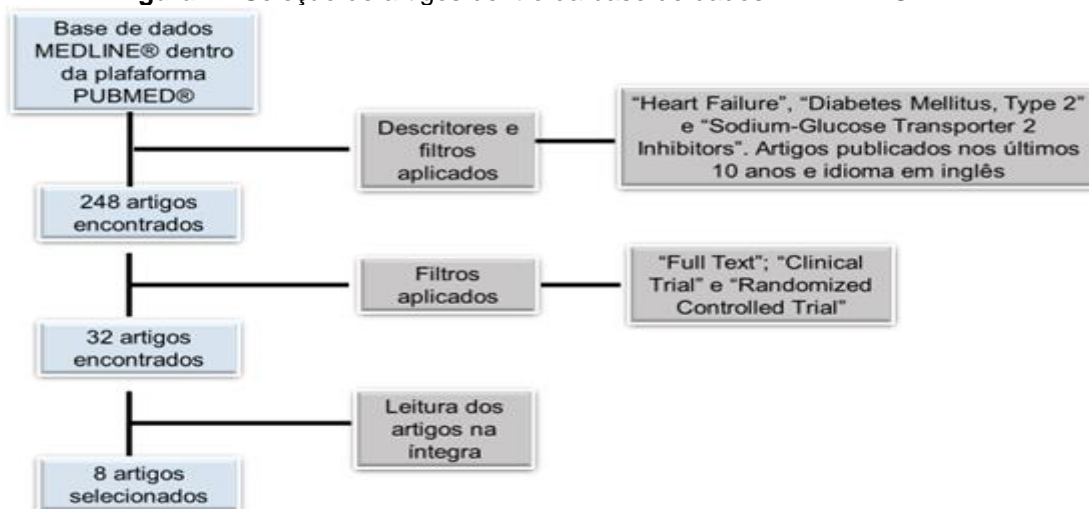
Portanto, os benefícios do seu uso se dão pela diminuição do risco cardiovascular através da diminuição da glicose sérica, redução da pressão arterial, perda de peso e redução da albuminúria (VASILAKOU D, et al., 2013). O aumento da diurese osmótica, o tônus simpático reduzido e a mudança da metabolização da glicose e da gordura causada pela inibição da SGLT2 podem explicar os benefícios cardiovasculares, além de seus efeitos redutores da glicemia sanguínea (OH C, et al., 2019). Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de estabelecer como os iSGLT-2 atuam no sistema cardiovascular e renal, além de identificar quais são os benefícios do seu uso para os pacientes portadores de DM2 e IC.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas de artigos na base de dados Medical Literature Anlisys and Retrieval System Online (MEDLINE®) contida dentro da plataforma PUBMED®. Foram utilizados como descritores “Heart Failure”, “Diabetes Mellitus, Type 2” e “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”. Como critérios de inclusão dos estudos, inicialmente, determinou-se os seguintes parâmetros: apenas artigos publicados nos últimos 10 anos e idioma de publicação em inglês. A partir dessa busca foram encontrados 248 artigos. Em seguida aplicou-se os seguintes filtros: “Full Text”; “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”.

Dessa forma foram excluídos artigos enquadrados como sendo de revisão, meta-análises e aqueles que estivessem em formato apenas de resumo, restando para análise qualitativa 32 artigos. Os 32 artigos selecionados foram lidos na íntegra, sendo 24 deles excluídos por não abordarem a relação do uso dos iSGLT- 2 em pacientes com IC, restando 8 artigos (**Figura 1**).

Figura 1 - Seleção de artigos dentro da base de dados MEDLINE®.



Fonte: Rodrigues LL, et al.,2020

RESULTADOS

Foram selecionados artigos produzidos a partir de ensaios clínicos randomizados que indicassem, em seus resultados, O número de pacientes que utilizaram o inibidor de SGLT-2, além dos dados relacionados à redução de morte ou internação e/ou eventos associados à insuficiência cardíaca. Tais dados foram compilados e reunidos em uma tabela para comparação e análise (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Resultados das buscas de ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados relacionados aos benefícios do uso de inibidores da SGLT-2 em pacientes com diabetes melito tipo 2 e insuficiência cardíaca.

	Estudos	Variante	N° de pacientes que utilizaram iSGLT-2*	Redução de internação ou morte por IC**	Redução de morte por IC associados a outras DCV***
1	Figtree G, et al. 2019	Com FE**** reduzida, preservada e sem conhecimento	10142	Sim	Sim
2	Kato E, et al. 2019	Com FE Reduzida	671	Sim	Sim
		Sem FE Reduzida	1316	Sim	Não
3	Cannon CP, et al. 2018	Quatro tipos de iSGLT-2	8200	Sim	Sim
4	Kosiborod M, et al. 2018	Uso de iSGLT-2 e outras drogas hipoglicemiantes	235064	Sim	Sim
5	Rådholm K, et al. 2018	Presença de IC ou não	5795	Sim	Sim
6	Wiviott SD, et al. 2018	Eventos cardiovasculares adversos maiores e Hospitalizações por IC	8580	Sim	Sim
7	Fitchett D, et al. 2017	Risco de IC em 5 anos	4542	Sim	Sim
8	Mahaffey KW, et al. 2018	Prevenção primária e prevenção secundária	5203	Sim	Sim

Legenda: * iSGLT-2 = inibidor da SGLT-2; ** IC = insuficiência cardíaca; *** DCV = doenças cardiovasculares; ****FE = fração de ejeção.

Fonte: Rodrigues LL, et al., 2020.

O estudo de Figtree G, et al. (2019) procurou analisar os benefícios em todo o espectro da insuficiência cardíaca, ressaltando aqueles com fração de ejeção (FE) preservada e FE reduzida. Foi demonstrado o benefício da Canagliflozina na redução de eventos fatais e hospitalizações por insuficiência cardíaca. Ressaltou-se ainda uma diminuição do risco geral de doenças cardiovasculares, independente da classificação da FE.

A análise de Kato E, et al. (2019) traçou um perfil para os pacientes com FE reduzida, sendo homens com histórico de doença arterial coronariana e para aqueles com FE preservada, principalmente mulheres mais velhas e com maior prevalência de hipertensão arterial. Foi relatado o benefício da Dapagliflozina na redução de morte por doença cardiovascular e na hospitalização por IC, em especial, nos participantes com fração de ejeção reduzida, incluindo todas as causas de morte. Houve um proveito maior para aqueles com FE < 30%. Apesar de não ser um estudo projetado especificamente para avaliar pacientes com IC, evidenciou benefício dos inibidores da SGLT2 independente da classificação da FE.

O artigo desenvolvido por Cannon CP, et al. (2018) se embasou no estudo “*Design and baseline characteristics of the evaluation of ERT ugliflozin efficacy and safety CardioVascular outcomes trial*” (VERTIS-CV) e buscou avaliar o benefício, a segurança e a eficácia do uso da Ertugliflozina comparada a um placebo na redução de eventos cardiovasculares maiores, como infarto. O estudo também demonstrou uma superioridade da Ertugliflozina em relação ao placebo na diminuição das hospitalizações por IC e morte por IC e doenças cardiovasculares de maneira geral. Além disso, foi demonstrado que a classe dos iSGLT-2, além dos benefícios cardiovasculares e antidiabéticos, também pode ser considerada renoprotetora.

O estudo de Kosiborod M, et al. (2018), inicialmente entra em contrapartida às análises demonstradas pelo estudo “Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes” (EMPA-REG OUTCOME) ao não conseguir analisar os benefícios frente a uma pequena variação da hemoglobina glicada e aos pacientes já terem doença cardiovascular pré-estabelecidos. Com a intenção de verificar os benefícios dos inibidores da SGLT2 em pacientes portadores de diabetes melito 2 e com perfil de risco cardiovascular mais amplo.

Relataram um perfil de pacientes jovens com menor propensão a doença renal crônica ou a complicações cardiovasculares, mas com maiores chances de complicações microvasculares. Foi demonstrado um benefício geral da classe dos iSGLT2 com diminuição da incidência de internações por IC, a prevenção da IC até para paciente de baixo risco cardiovascular e a redução de 50% das mortes frente a outras drogas hipoglicemiantes.

O estudo realizado por Rådholm K, et al. (2018), abrangeu pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular, avaliando o efeito do uso da Canagliflozina em comparação ao placebo em indivíduos com e sem IC, e especulou-se que o maior benefício do uso da medicação se daria principalmente em pacientes com quadros prévios de IC no início do estudo.

O programa CANVAS demonstrou uma diminuição da internação por IC e diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares dos pacientes que foram submetidos ao uso do iSGLT-2 tanto com IC quanto sem IC, quando comparados a subgrupos de diferentes pacientes.

O ensaio clínico de Wiviott SD, et al. (2018) foi embasado na metodologia do estudo DECLARE; Rådholm K, et al. (2018); Figtree G, et al. (2019) e Mahaffey KW, et al. (2018) de CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*); Kosiborod M, et al. (2018) no estudo “*Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors*” (CVD-REAL); Cannon CP, et al. (2018) em VERTIS-CV e Fitchett D, et al. (2017) em EMPA-REG. O estudo demonstrou redução de morte ou internação por IC e ainda a redução da morte por IC associado a outras doenças cardiovasculares.

De acordo com o estudo realizado por Fitchett D, et al. (2017), 4542 indivíduos foram analisados, sendo pacientes com e sem eventos aterotrombóticos prévios e concluiu que o uso da Empagliflozina foi benéfico tanto em pacientes de alto risco, quanto em pacientes de baixo risco de IC no período de 5 anos. Concluiu, também, que o uso do iSGLT-2 diminuiu a morbimortalidade por qualquer causa de doença de causa cardiovascular e as internações por IC, independentemente do risco em que o paciente se classifica.

O estudo de Mahaffey KW, et al. (2017), baseado no programa CANVAS, analisou o uso da canagliflozina para a prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, renais e mortes. O uso desse inibidor da SGLT-2 atuou positivamente sobre os eventos correlacionados a prevenção primária em detrimento do uso na prevenção secundária, foi evidenciado, ainda, um benefício geral para a redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca para as duas coortes.

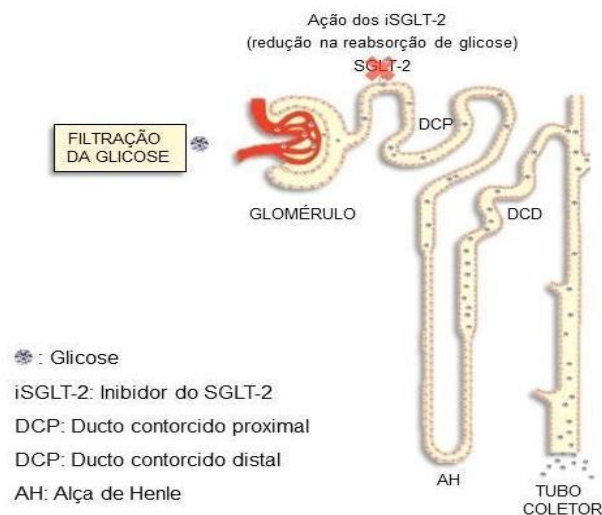
DISCUSSÃO

O co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) está predominantemente presente no túbulo proximal dos rins e tem um papel importante na reabsorção de glicose. Cerca de 90% da reabsorção de glicose nos túbulos renais se deve a atuação dessa proteína (CLAR C, et al., 2012).

A taxa máxima de reabsorção renal gira em torno de 200 mg/dL, sendo essa a capacidade total do rim em reabsorver a glicose em direção aos capilares. Nos casos em que o indivíduo apresenta uma glicemia maior do que esse limiar renal, a glicose passará a ser excretada na urina, caracterizando a glicosúria (CHAO E HENRY R, 2010).

Nesse sentido, a inibição do SGLT2, induzindo a glicosúria, tornou-se uma estratégia terapêutica que visa reduzir a glicemia, os níveis de HbA1c e o peso (POUDEL R, 2013) (**Figura 1**). Apesar da expressão dos receptores SGLT2 ser primariamente na superfície luminal do túbulo contorcido proximal renal, já houve relatos da expressão de SGLT2 no tecido cardíaco (WRIGHT EM, et al., 2011).

Figura 1 - Mecanismo de ação dos iSGLT-2.



Fonte: Rodrigues LL, et al., 2020.

Os principais efeitos cardioprotetores potencializados pelos inibidores do SGLT2 na IC podem ser explicados pela diminuição efetiva do volume circulante e conseqüente redução da pré-carga, decrescendo, dessa forma, a pressão de enchimento ventricular. Efeitos positivos na pós-carga também ocorrem através da diminuição da pressão arterial e redução da rigidez arterial, melhorando assim o fluxo sanguíneo subendocárdico. Ademais, a glicosúria induzida pela inibição do SGLT2 também medeia um efeito uricosúrico através do transportador GLUT9, o qual pode ser cardioprotetor, tendo em vista que níveis aumentados de ácido úrico no plasma estão associados a complicações cardiovasculares (LYTVYN Y, et al., 2017).

Recentes estudos acerca do metabolismo cardíaco demonstram que o miocárdio em hipertrofia e insuficiência passa a utilizar corpos cetônicos ao invés de ácidos graxos como substrato para fornecimento energético ao miocárdio (AUBERT G, et al., 2016; MIZUNO Y, et al., 2017). Desse modo, pode haver benefício direto do uso dos inibidores de SGLT2, uma vez que um dos seus efeitos é o incremento hepático na produção de corpos cetônicos (FERRANNINI E, et al., 2016; KAPPEL BA, et al., 2017). Além disso, essas drogas denominadas gliflozinas auxiliam na promoção da mudança metabólica cardíaca, promovendo maior eficiência contrátil através da facilitação pelo aumento do suprimento de oxigênio, já que o inibidor estará em maior hemoconcentração (STAELS B, 2017).

Os estudos apresentados nos resultados, apesar de terem os inibidores do SGLT2 relacionados ao DM2 e IC como temática, de um modo geral, são bastante heterogêneos. Houve enfoque, por exemplo, em demonstrar a eficácia dos diferentes representantes de inibidores da SGLT2 na redução da mortalidade e internação em pacientes com DM2 e IC; na comparação entre pacientes com e sem fração de ejeção (FE) reduzida; na prevenção primária e secundária de IC e na redução de risco de IC no período de 5 anos. Entretanto, apesar de enfoques um pouco diferentes, todos os artigos apresentados demonstraram resultados para os seguintes desfechos: redução de internação ou morte por IC e redução de morte por IC associados a outras Doenças Cardiovasculares (DCV).

Os 2 primeiros estudos listados nos resultados, Figtree D, et al. (2019) e Kato E, et al. (2019), compararam pacientes que apresentavam a fração de ejeção reduzida (FER) e a fração de ejeção preservada (FEP). Ambos concordaram que, nos grupos de pacientes com FER e FEP, houve redução na internação e mortalidade por IC. Foram desenhados na tentativa de clarificar se os benefícios eram realmente positivos em todo o espectro de pacientes portadores de insuficiência cardíaca. Desenhados de modos distintos, o primeiro estudo utilizou maior amostra e determinou as FE de acordo com ecocardiografia e as classificou sendo o ponto de corte FEP \geq 50% e FER $<$ 50%, aqui incluídos também aqueles sem a documentação adequada. Já o segundo estudo, não conseguiu classificar grande parte de sua amostra, agrupando a maior parte dos indivíduos na FEP.

Os estudos delinearão ainda o perfil dos pacientes com IC e FEP, onde há maior prevalência de mulheres mais velhas, incidência de hipertensão arterial sistêmica, maior índice de massa corporal e maior chance de desenvolver complicações microvasculares do DM2. Além disso, ambos estudos não levaram em consideração durante a seleção dos pacientes a classe funcional de acordo com a New York Heart Association, que tem um importante valor prognóstico (FIGTREE D, et al., 2019; KATO E, et al., 2019).

O estudo de Kosiborod M, et al. (2018) vem em contrapartida ao estudo EMPA-REG ao não conseguir explicar os benefícios frente a uma pequena variação da hemoglobina glicada, percebida tanto pela população em uso de substância placebo quanto na que utilizou a Empagliflozina, critica ainda o fato de os todos os participantes possuírem diagnóstico de doença cardiovascular pré-estabelecidos e tenta a partir disso, elucidar os mesmos benefícios em pacientes DM2 e com perfil de risco cardiovascular mais amplo. Ao utilizar os dados do estudo CVD-REAL, possibilitou a visão de toda a classe de inibidores da SGLT2 e o uso de outras drogas hipoglicemiantes.

Evidenciou-se aspectos preventivos de IC para pacientes de baixo risco cardiovascular, a redução de desenvolvimento de DCV e a consistência dos resultados obtidos entre os países analisados. O início mais precoce da terapia com os inibidores da SGLT2 em detrimento dos outros fármacos mostrou uma redução de 51% nas mortes por todas as causas e 46% a menos de hospitalização e morte por IC.

Além disso, os iSGLT-2 são altamente seguros, apresentando um percentual de 0.64 de taxa de risco em um intervalo de confiança de 95%. Entretanto a tolerabilidade vem sendo questionada, uma vez que a infecção fúngica do trato urinário é uma reação adversa frequentemente relatada pelos pacientes em uso de iSGLT-2. Essa afecção pode estar relacionada à glicosúria promovida, o que beneficia a proliferação microbiana, alcançando cerca de 10% dos pacientes que utilizaram Canagliflozina e 5% daqueles em uso de Empagliflozina (SCHEEN AJ, et al., 2015).

Em concomitância a esse estudo, Cannon CP, et al. (2018) evidenciou a superioridade de Empagliflozina dentre os demais iSGLT-2 no que tange morte por eventos cardiovasculares, com desfecho positivo para redução das mortes por IC, o que não foi observado em tal proporção, por exemplo, no uso da Canagliflozina. Outro benefício advindo da Empagliflozina é o efeito renoprotetor. Recentes estudos de Fitchett D, et al. (2017) que se baseou nos pacientes do estudo EMPA-REG OUTCOME, evidenciaram uma redução do risco de progressão para macroalbuminúria, duplicação de creatinina, necessidade de terapia de substituição renal ou ainda, morte por falência renal. Isso se deve, muito possivelmente, ao mecanismo de ação inibitório ao receptor SGLT-2 (FITCHETT D, et al., 2017).

Apesar disso, em Rådholm K, et al. (2018), foi descrito o potencial terapêutico do uso da Canagliflozina versus placebo, chegando a uma conclusão certa de redução da morte cardiovascular e hospitalização por IC naqueles pacientes tratados com a gliflozina. Tal benefício pode ainda ser maior, nos pacientes com prévio histórico de IC. Todavia ambos estudos denotaram unanimidade em relação ao potencial claro e benéfico do uso dos iSGLT-2 na redução da hospitalização e morte por IC (RÅDHOLM K, et al., 2018).

Do ponto de vista dos serviços de saúde, a promoção desta em níveis primário e secundário também foi levada em consideração. Segundo Mahaffey KW, et al. (2017), os pacientes com DM2 e eventos CDV prévios apresentaram taxas maiores de desfechos cardiovasculares em detrimento aos pacientes com prevenção primária, ambos em uso de Canagliflozina como único iSGLT-2. Porém, é preciso ter cautela, uma vez que as análises foram acompanhadas de limitações, tais como inferioridade numérica da coorte de prevenção primária, corroborando para uma maior heterogeneidade entre as coortes.

Outro agravante foi em relação à não realização de screening para doença aterosclerótica subclínica, dessa forma a inclusão de pacientes assintomáticos/ clinicamente silenciosos poderia ter sido feita na coorte de prevenção primária. Apesar das limitações importantes, o uso da Canagliflozina corroborou para a redução dos desfechos CDV e renais (MAHAFFEY KW, et al., 2017).

Os resultados dos 8 estudos listados nesta revisão caminham na direção de demonstrar a segurança e eficácia do uso dos iSGLT-2 em pacientes portadores de DM2 e IC, evidenciando a redução de mortalidade cardiovascular e de eventos de descompensação da IC associada à melhora no controle glicêmico. Tais pesquisas, além de ratificarem os achados nos grandes estudos EMPA-REG, CANVAS e DECLARE,

trouxeram dados adicionais importantes como, por exemplo, a segurança e eficácia do uso nesses pacientes de outras formulações de iSGLT-2 que não a Empaglifozina. Tal aspecto se torna de extrema relevância ao se considerar que existem outras formulações de iSGLT-2 a um custo mais baixo do que a Empaglifozina, o que poderia significar uma redução no impacto financeiro e na maior adesão da incorporação desse medicamento por diversos agentes de saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise sistemática realizada nesta revisão, baseada em vários estudos e seus diversos parâmetros, permite compreender como os mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 podem ser úteis não somente nos pacientes com DM2, mas também naqueles com IC, consolidando tal classe de medicamentos como uma opção terapêutica segura a ser considerada. Portanto, fica evidente nos artigos analisados, o benefício do uso de inibidores de SGLT-2 em pacientes com DM2 e IC, demonstrada na redução de morte ou internação, em pacientes com ou sem IC, por IC associada a outras doenças cardiovasculares, diminuição das doenças cardiovasculares, independente da classificação da FE. Vale ressaltar que o presente estudo não avaliou outras associações que não DM2 e IC, o que representa a sua principal limitação.

REFERÊNCIAS

1. AUBERT G, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation*. 2016;133:698–705.
2. BUTLER J, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *European Journal of Heart Failure*, 2017, 19(11), 1390–1400.
3. CANNON CP, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J*, 2018; 206:11-23.
4. CHÃO E HENRY R. SGLT2 inhibition- a novel strategy for diabetes treatment. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2010; 9: 551-559.
5. CHATTERJEE S, et al. Type 2 diabetes. *The Lancet*, 2018; 389(10085), 2239–2251.
6. CLAR C, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*, 2012; 2(5):1-12.
7. CUSTODIO JS, et al. SGLT2 inhibition and heart failure—current concepts. *Heart Failure Reviews*, 2018; 23(3), 409–418.
8. FERRANNINI E, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2016;65:1190–1195.
9. FIGTREE G, et al. Response by Figtree et al to Letter Regarding Article, "Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study)". *Circulation*, 2019;139(3):418-419.
10. FITCHETT D, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Circulation*, 2019; 139(11): 1384–1395.
11. FUKUOKA S, et al. Mechanisms and prediction of short-term natriuretic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in heart failure patients coexisting type 2 diabetes mellitus. *Heart and Vessels*, 2020; (9):1218-1226.
12. HUMMEL CS, et al. Glucose transport by human renal Na⁺/d-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 201; 300(1):14–21.
13. IDF Diabetes Atlas 9th edn. International Diabetes Federation. 2019.C10: 1- 176
14. KAPLINSKY E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs in Context*, 2020; 9: 2019-11-3.
15. KAPPEL BA, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation*, 2017;136:969– 972.
16. KATO E, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2019; 139(22):2528-2536.
17. KOSIBOROD M, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. *Circulation*, 2017; 136(3):249-259.
18. LYTVYN Y, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential. Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*, 2017; 136(17):1643-1658.
19. MACDONALD MR, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2008; 29(10) :1224–1240.
20. MAHAFFEY KW, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*, 2018; 137(4):323-334.
21. MAHAFFEY KW, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular disease, death and safety outcomes in type 2 diabetes – A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018; 118–128.
22. MIZUNO Y, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism*, 2017;77:65–72.
23. NAUCK M. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 2014; 8:1335-80.

24. OH CM, et al. Cardioprotective Potential of an SGLT2 Inhibitor Against Doxorubicin-Induced Heart Failure. *Korean Circulation Journal*, 2019; 49(12): 1183.
25. PANCHOLIA A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *Indian Heart Journal*, 2018; 70(6): 915–921.
26. POUDEL R et al. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism Medknow Publications*, 2013;17 (4): 558-593.
27. RADHOLM K, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*, 2018; 138(5):458-468.
28. SAVARESE G, LUND LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 2017; 03(01): 7.
29. STAELS B. Cardiovascular Protection by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Potential Mechanisms. *Elsevier Science*, 2017; 130(3):30- 39.
30. STEPHENS JW, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Implications for managing glycaemic control, cardiovascular and renal risk. *Diabetes Obes Metab*; 2020; 1:32-45.
31. VASILAKOU D, et al. Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 2013; 159(4):262.
32. VOORS AA, et al. Diabetes: a driver for heart failure. *Heart*, 2011; 97(9), 774–780.
33. WIVIOTT SD, et al. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. *Am Heart J*, 2018; 200:83-89.
34. WRIGHT EM, et al. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 2011;91:733–794.
35. WU J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2016, 4(5): 411–419.
36. ZELNIKER T e BRAUNWALD E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 72(15): 1845- 1855.