

# Utilização dos Inibidores de SGLT2 em Pacientes Com Insuficiência Cardíaca

## Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure

*Rodrigo Alves de Magalhães<sup>1</sup>; Marcela Bottino Garcia<sup>1</sup>; Laura Santos Tarré<sup>1</sup>; Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patricia de Almeida Maroñas<sup>2\*</sup>; Prof<sup>a</sup> Denise Ribeiro Santos das Chagas<sup>2</sup> e Prof<sup>a</sup> Solange de Azevedo Mello Coutinho<sup>2</sup>*

**Resumo:** A Insuficiência cardíaca é uma condição bem prevalente no Brasil que aumenta o número de pessoas afetadas a cada ano. Os inibidores de SGLT2, apesar de medicamentos antidiabéticos, recentemente tem sido estudados para o uso em pessoas com essa condição devido ao seu potencial em aumentar a sobrevida desses pacientes. O objetivo desse trabalho então será analisar através de uma revisão de literatura o que os estudos relatam sobre esse uso dos iSGLT2 para IC. Pesquisas muito importantes como o DAPA e o EMPEROR obtiveram ótimos resultados com o uso desses medicamentos nos pacientes cardiopatas, independentemente deles serem diabéticos ou não. Os medicamentos tiveram bons resultados tanto em pacientes com fração de ejeção preservada quanto nos com fração de ejeção reduzida. Apesar de aconselharem o uso desses medicamentos no arsenal terapêutico de pacientes com insuficiência cardíaca os estudos também recomendam alguns cuidados importantes como o monitoramento da volemia durante o uso dessa classe medicamentosa. **Palavras chave:** Insuficiência Cardíaca; iSGLT2; Tratamento; Sobrevida.

**Abstract:** Heart failure is a very prevalent condition in Brazil that increases the number of people affected every year. SGLT2 inhibitors, although antidiabetic drugs, have recently been studied for use in people with this condition due to their potential to increase the survival of these patients. The objective of this study will be to analyze, through a literature review, what the studies report on this use of iSGLT2 for HF. Very important research such as DAPA and EMPEROR has obtained great results with the use of these drugs in patients with heart disease, regardless of whether they are diabetic or not. The drugs had good results in both patients with preserved ejection fracti-

---

<sup>1</sup> Graduando (a) do 4ºano do curso de Medicina da FTESM e monitor (a) da disciplina de Farmacologia Clínica.

<sup>2</sup> Professora das disciplinas de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica da FTESM.

on and those with reduced ejection fraction. Although they advise the use of these drugs in the therapeutic arsenal of patients with heart failure, the studies also recommend some important precautions, such as monitoring blood volume during the use of this class of drugs.

**Keywords:** Heart Failure; SGLT2 inhibitors; Treatment; Survival

## Introdução

O coração é um órgão nobre, responsável por bombear sangue para todos os demais sistemas. Anormalidades da função e/ou da estrutura cardíaca, levando a um déficit de contração e/ou relaxamento, resultam em um coração insuficiente, ou seja, incapaz de realizar um adequado bombeamento sanguíneo. Nessa óptica, podem surgir diversos sinais e sintomas clínicos, como, por exemplo, dispnéia, edema de membros inferiores e ascite, que acarretam hospitalizações e diminuição da sobrevida [1].

Com o propósito de evitar estes desfechos da insuficiência cardíaca, são utilizadas duas linhas de tratamento: fármacos que proporcionam alívio sintomático e fármacos que aumentam a sobrevida. Tendo em vista o objetivo de prolongamento da sobrevida, podemos destacar os medicamentos inibidores do cotransporte de sódio-glicose 2 (SGLT2) [1][2].

Os inibidores de SGLT2 são fármacos que foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2. Sua ação consiste na inibição da reabsorção da glicose, que foi filtrada pelos

rins, no túbulo contorcido proximal, acarretando um aumento da excreção dessa substância. A maior parte da glicose é reabsorvida no segmento S1 do túbulo proximal, que expressa na membrana apical um cotransporte  $\text{Na}^+$ /Glicose, o SGLUT2, alvo da ação dos fármacos citados no trabalho. Cabe ressaltar que 10% da glicose é reabsorvida no segmento S3 do túbulo proximal, que expressa o SGLUT 1, que não é alvo da dapaglifozina e a maioria dos congêneres. Existe um fármaco que inibe os dois tipos de Glut (1 e 2), a Sotaglifozina. Logo, essa classe de fármacos induz a glicosúria e, conseqüentemente, diminuem a glicemia do paciente. Contudo, diversos estudos, como o DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced, evidenciaram que a ação destes fármacos vai além do tratamento para diabetes, apresentando um impacto importante na redução do risco de progressão da insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida ( $\text{FE} \leq 40\%$ ) e morte cardiovascular, independente da presença de Diabetes Mellitus tipo 2. Além disso, o ensaio clínico EMPEROR-Preserved, mostrou que esta classe de medicamentos, mais especificamente a Empaglifozina,

também apresenta resultados favoráveis em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (FE>40%), reduzindo o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização [2][3][4].

Dessa forma, os inibidores de SGLT2 entraram no cenário do tratamento da insuficiência cardíaca sendo utilizado tanto para pacientes diabéticos quanto para não diabéticos com objetivo de aumentar sobrevida cardiovascular, mas, também, de contribuir com a diminuição de fatores de risco para essa doença como, por exemplo, diminuição do peso e da hemoglobina glicada, melhora da função endotelial, entre outros. Atualmente, essa classe faz parte da terapia quádrupla para diminuição da mortalidade na insuficiência cardíaca. Cabe destacar, também, que devemos sempre considerar os possíveis efeitos adversos dessa classe farmacológica como poliúria, aumento do risco para infecção do trato urinário, confusão mental e hipotensão. Além disso, na história patológica pregressa do paciente devemos atentar a possíveis contraindicações ao uso desses fármacos, como disfunção renal e diabetes tipo 1 [2][3].

Alguns dos representantes dessa classe são: Dapaglifozina, Canaglifozina e Empaglifozina. Ao longo do presente estudo iremos nos aprofundar nas características

principais do uso desses fármacos para o tratamento da insuficiência cardíaca [2][3][4].

Para que seja possível alcançar esse objetivo, esse estudo se propõe a realizar uma revisão de literatura a partir da qual serão reunidas as principais informações sobre os conhecimentos acerca dos tratamentos usados em pacientes com insuficiência cardíaca e o uso dos inibidores de SGLT2 nesse contexto.

Para isso serão utilizados artigos relevantes encontrados em plataformas como Scielo e PubMed e em sites especializados na área médica e na cardiologia. Nesses artigos serão buscadas informações sobre como esses medicamentos podem ser usados para tratar pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso serão apresentados resultados de estudos já realizados que comprovem sua eficácia. A partir disso será possível propor maneiras adequadas de se administrar essa classe de fármacos nesse tipo de pacientes.

A janela de tempo escolhida para a busca da literatura foi de 6 anos de forma a se encontrar informações atualizadas e mais precisas sobre o assunto.

## **Desenvolvimento**

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma condição altamente difundida por todo mundo, sendo importante causa de mortalidade, morbidade,

hospitalização e perda da qualidade de vida dos pacientes. O tratamento dessa condição busca basicamente dois grandes objetivos: aliviar os sintomas, por exemplo com diuréticos (ajudam a reduzir uma possível congestão pulmonar causada pela IC), e aumentar a expectativa de vida. Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e beta-bloqueadores, sempre foram classes medicamentosas usadas para alcançar esse segundo objetivo. No entanto, pesquisas recentes mostraram que os inibidores da SGLT2 (co-transportador de sódio-glicose 2), representados principalmente pela dapagliflozina e empagliflozina, poderiam ter um papel importante para ajudar a elevar a expectativa de vida nesses pacientes [5].

Os inibidores da SGLT2 atuam inibindo a reabsorção de glicose no túbulo contorcido proximal, o que leva a um aumento da excreção urinária de glicose e uma redução da glicemia, motivo pelo qual originalmente foram pensados como tratamento para o diabetes. Contudo, os benefícios do uso dessa classe de medicamento em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) não parecem ter ligação com este mecanismo de ação [6].

Apesar de ainda não estar devidamente esclarecido o modo de ação dos inibidores da SGLT2 na IC, os mecanismos mais aceitos esta-

riam relacionados com o efeito da natriurese e diurese osmótica, que acarretam diminuição da pré-carga, e da melhora da função endotelial e redução da pressão arterial, reduzindo a pós carga. Estes efeitos combinados levam a uma diminuição da tensão parietal do ventrículo esquerdo. Além disso, mecanismos metabólicos também poderiam estar envolvidos com o efeito benéfico na IC, dentre eles: aumento da cetogênese e da oferta de beta-hidroxibutirato, melhorando o metabolismo e bioenergética do cardiomiócito, inibição da bomba de sódio-potássio, aumentando a concentração de cálcio na mitocôndria, inibição da síntese de colágeno, diminuindo a necrose e fibrose do coração, e modificações na síntese de citocinas e no tecido gorduroso epicárdico [6].

Estudos, como o DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced, analisaram a ação dos inibidores de SGLT2 em pacientes com pelo menos 18 anos e com IC de fração de ejeção reduzida ( $FE \leq 40\%$ ). No primeiro, ao comparar um grupo que estava fazendo uso de dapagliflozina com um grupo recebendo placebo, foi evidenciada uma redução do risco de agravamento da insuficiência cardíaca (hospitalização ou visita urgente resultando em terapia intravenosa para IC) ou morte por causas cardiovasculares no grupo da dapagliflozina, independente da presença ou

ausência de diabetes. Além disso, também foram observados menos sintomas de IC no grupo da dapagliflozina [7][8]. No estudo EMPEROR-Reduced[8] por sua vez, ao analisar o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, foi observado um risco 25% menor nos pacientes que estavam recebendo empagliflozina quando comparados ao grupo placebo, independente da presença ou ausência de diabetes. Em ambos os estudos, os resultados foram impulsionados principalmente por uma redução nas hospitalizações por IC [8].

Diferente dos outros estudos, o EMPEROR-Preserved analisou a ação da empagliflozina em pacientes com pelo menos 18 anos e com IC de fração de ejeção preservada (FE>40%). Neste ensaio clínico, foi evidenciado uma redução de 21% do risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC no grupo da empagliflozina quando comparado ao grupo placebo, independente da presença ou não de diabetes. Contudo, ao analisar separadamente o risco de hospitalização por IC e o risco de morte cardiovascular, foi observado que o uso de empagliflozina levou a uma redução na incidência de hospitalização, mas não pareceu apresentar impacto sobre o número de morte cardiovascular [9].

O estudo DELIVER10 por sua vez, obteve critérios de inclusão amplificados em comparação com estudos anteriores, que utilizaram populações semelhantes para análise do tratamento da IC. Aderiram ao estudo, também, pacientes hospitalizados ou que foram recentemente hospitalizados. Neste ensaio clínico, também foi demonstrado benefício à inclusão da Dapagliflozina para o tratamento da IC [10].

Diante do notório papel dos inibidores de SGLT2 na IC, as diretrizes cardiovasculares mais atualizadas descrevem estes fármacos como classe IIA e nível B para tratar tanto a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida quanto a Insuficiência cardíaca com a Fração de Ejeção Preservada[10]. Nesta ótica, a terapia padrão do tratamento da IC, com betabloqueador, inibidores da ECA (IECA), bloqueadores de receptor AT1 da angiotensina II (BRA) ou sacubitril valsartan, bloqueadores do receptor de aldosterona, se mostrou mais efetiva quando associada aos inibidores de SGLT2, acrescentando mais uma alternativa na conhecida terapia quádrupla para diminuição da mortalidade cardiovascular [3].

No início do uso dos inibidores de SGLT2 em pacientes com IC, os cardiologistas se preocupavam com o risco de hipoglicemia e cetoacidose diabética, mas esses efeitos

não apresentaram notável importância. Apesar disso, ainda se faz necessário o controle da volemia com bioquímica adequada (por exemplo, ureia e creatinina) e monitoramento de possíveis infecções genitais e urinárias, visto que o mecanismo de ação desse fármaco causa o aumento da eliminação de glicose pela urina. Isso faz com que essa via fique atrativa para microorganismos causarem tais complicações. No entanto, os inibidores de SGLT2 apresentam efeitos cardioprotetores, hemodinâmicos, anti-fibróticos e metabólicos para o miocárdio e vantagens para o tratamento da IC, sendo estes benefícios superiores ao seu efeito diurético e aos riscos de complicações mais graves [3].

A partir da análise dos artigos de referência para o tema, é possível iniciar uma discussão sobre o uso dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca, independente da presença de Diabetes Mellitus tipo 2. TOMASONI et al., indo de encontro com grandes livros de Medicina Interna, como o Harrison, destacou a insuficiência cardíaca como uma condição de expressiva relevância médica, uma vez que traz prejuízos consideráveis na qualidade de vida do paciente e é uma importante causa de mortalidade. Dessa forma, é notório a necessidade de um arsenal terapêutico que não só

alivie os sintomas, mas também aumente a sobrevida dos pacientes [5].

Na busca de aumentar a expectativa de vida, os estudos DAPA-HF e o EMPEROR-Reduced trouxeram a dapaglifozina e a empaglifozina, respectivamente, como medicamentos de expressivo valor, visto que seu uso acarreta, principalmente, redução nas hospitalizações por IC de fração de ejeção reduzida. Outro estudo de destaque foi o EMPEROR-Preserved, que também evidenciou uma redução na incidência de hospitalização diante do uso da empaglifozina, mas, neste caso, em pacientes com IC de fração de ejeção preservada. Diante do exposto, podemos destacar a importância da utilização destes medicamentos no arsenal terapêutico da insuficiência cardíaca, sendo aliados de fármacos já previamente estabelecidos para este fim, como os betabloqueadores e os inibidores da ECA [7][8].

Cabe ressaltar, também, que o tratamento aqui discutido traz incremento para qualidade de vida dos pacientes que convivem com a Insuficiência Cardíaca. Melhora de anemias, da HAS e da obesidade são algumas das comorbidades que a classe farmacológica dos inibidores de SGLT2 conseguiu melhorar. Todos esses sendo efeitos secundários aos objetivos principais da medicação. Além disso, como a formulação de tal classe tem como objeti-

vo principal inicial o controle da Diabetes Mellitus, o tratamento foi altamente eficaz em grupos de diabéticos. Contudo, as vantagens e benefícios de seu uso se estenderam para pacientes com hemoglobina glicada normal e pacientes pré-diabéticos. Este fato demonstra que o tratamento não é limitado aos diabéticos e que houve expansão e otimização de sua utilidade em outras comorbidades, diferente de seu primeiro objetivo [3].

Apesar de toda presente discussão e do avanço da terapia farmacológica para tratamento da Insuficiência Cardíaca como um todo, é importante destacar que ainda há um elevado índice anual de descompensação clínica e óbitos por causas cardiovasculares. Dessa forma, a propagação da informação da inclusão efetiva dessa classe de medicamentos para tratar uma das principais doenças cardiovasculares que acomete a população faz-se essencial [3].

Segundo o estudo DAPA-HF, os efeitos colaterais (hipoglicemia, cetoacidose diabética, entre outros) pelo uso da Dapaglifozina para tratamento da Insuficiência Cardíaca que mais preocupavam cardiologistas não foram evidenciados. Tal fato fortalece o potencial de adição do fármaco na terapêutica. Entretanto, Lytvyn junto a seus associados em seu trabalho defende que pelo pró-

prio mecanismo de ação da classe farmacológica dos inibidores do SGLT2, faz-se necessário o monitoramento do status volêmico do paciente de forma individualizada e próxima durante as primeiras consultas de retorno após administração da nova medicação, dando preferência a bioquímica atualizada para garantir a tolerância ao fármaco, estando de acordo com informações dadas por Mendes e Bacal. Além disso, monitorar infecções genitais e urinárias devem estar incluídas no rastreio desses atendimentos. A elevação da glicose tubular e nas vias urinárias, pode desencadear o aumento de infecções urinárias. Com poucos efeitos adversos e aumento significativo da sobrevida, apresentam-se como opções relevantes no tratamento da IC [3][7][11].

Dessa forma, espera-se dos inibidores de SGLT2 um efeito cardioprotetor, com ações hemodinâmicas, anti-fibróticas e metabólicas ao nível do Miocárdio, que se sobrepõem ao seu efeito diurético [3].

Por fim, um adendo é feito por Lytvyn e seus parceiros: apesar de todos os estudos aqui discutidos relatarem efetividade do tratamento em pacientes com complicações, serão importantes daqui para frente estudos que avaliem a eficácia dos medicamentos dessa classe como primeira escolha logo no início do

tratamento como prevenção de complicações [11].

## Considerações Finais

Os inibidores do transportador SGLT2 são originalmente medicamentos usados para o diabetes mellitus tipo 2. No entanto, o que se pode observar no artigo em questão é que essa classe aparece como uma importante opção para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca, seja com fração de ejeção reduzida ou preservada, e sua efetividade independe do fato do paciente ser portador do diabetes ou não. Aparentemente seguros, esses fármacos são associados à terapia previamente estabelecida em pacientes já com algumas complicações na sua condição, tendo demonstrado uma importante redução nas internações hospitalares e aumento na qualidade de vida. Estes benefícios são observados sem trazer efeitos colaterais importantes.

Diante do exposto, pode-se concluir que os médicos devem incluir os inibidores de SGLT2, como a dapaglifozina e a empaglifozina, em seu arsenal terapêutico para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Contudo, é importante ressaltar que seria interessante mais estudos sobre o uso dessas drogas como primeira escolha para prevenção de complicações nos pacientes cardiopatas.

## Referências Bibliográficas

1. JAMESON, J.L.; FAUCI, A.S.; KASPER, D.L.; AL., E. **Medicina interna de Harrison** - 2 volumes, 20ª edição. 2019
2. PETRIE, M. C. et. al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. **Jama Network**. 2020;323(14):1353-1368. doi:10.1001/jama.2020.1906
3. MENDES, T. M. & BACAL, F. Dapaglifozina em diabéticos e não diabéticos com ICC: subanálise do DAPA-HF. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Jun 2020. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/post/dapaglifozina-em-diab%C3%A9ticos-e-n%C3%A3o-diab%C3%A9ticos-com-icc-suban%C3%A1lise-do-dapa-hf>. Acesso em: 20 abr 2023.
4. LIRA, M. T. S. S. Empaglifozina é útil na insuficiência cardíaca com FE acima de 50%? **CardioPapers** 2022. Disponível em: <https://cardiopapers.com.br/empaglifozina-e-util-na-insuficiencia-cardiaca-com-fe-acima-de-50/>. Acesso em: 20 abr 2023.
5. TOMASONI, D. et al. Highlights in heart failure. **ESC Heart Failure**. 2019; 6: 1105–1127. doi: 10.1002/ehf2.12555.
6. BOCCHI, E. A. et al. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 2, p. 355–358, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20210031>
7. MCMURRAY, J. J. V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**. 2019; 381:1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
8. PACKER, M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **The New England Journal of Medicine**. 2020; 383:1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
9. ANKER, S. D. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**. 2021; 385:1451-1461. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038



10. SOLOMON, S. D. et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine.** 2022;387:1089-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286

11. LYTVYN, Y. et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. **Circulation American Heart Association.** 2017;136:1643–1658. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012