

Há Espaço para as Novas Drogas no Tratamento da Insuficiência Cardíaca Avançada: iSGLT2?

Is There Room for New Drugs in the Treatment of Advanced Heart Failure: SGLT2i?

Victor Sarli Issa¹

Hospital Universitário de Antuérpia,¹ Antuérpia – Bélgica

Nos últimos anos temos assistido à incorporação do uso de inibidores do co-transporte de sódio e glicose 2 (iSGLT2) para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. Este conjunto de drogas têm em comum o fato de serem capazes de inibir o transporte de glicose no túbulo proximal e com isto proporcionar glicosúria e redução da glicemia em pacientes com diabetes. Outros efeitos destas medicações incluem o aumento da diurese e natriurese, redução da pressão arterial, estímulo à eritropoiese, melhoria do metabolismo da energia cardíaca, redução da inflamação, inibição do sistema nervoso simpático, prevenção do remodelamento cardíaco, prevenção de lesão de isquemia/reperfusão, inibição do trocador de Na⁺/H⁺, redução da hiperuricemia, aumento da autofagia e da degradação lisossômica, diminuição da gordura epicárdica, aumento dos níveis de eritropoietina, aumento das células progenitoras vasculares circulantes, diminuição do estresse oxidativo e melhoria da função vascular.¹

Os iSGLT2 foram inicialmente testados para o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus²⁻⁴ e rapidamente notou-se que além do efeito antidiabético, estas drogas eram capazes de reduzir significativamente eventos cardiovasculares, em especial os episódios de insuficiência cardíaca descompensada. A sequência natural a partir destes resultados foi a avaliação dos iSGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca. Os primeiros resultados obtidos foram entre os pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida, com os estudos DAPA-HF (avaliando dapagliflozina) e EMPEROR-Reduced (avaliando empagliflozina), que mostraram que a inibição do co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida com ou sem diabetes.⁵ Mais recentemente, tivemos resultados positivos no contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, ainda que os efeitos da medicação tenham se

concentrado fundamentalmente no grupo de pacientes com a fração de ejeção levemente reduzida.⁶

Tomados em conjunto, estes resultados apontam que os iSGLT2 são seguros e benéficos para uma grande gama de pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, é de se notar que determinados pacientes se encontram insuficientemente representados nestes ensaios clínicos, tais como aqueles com insuficiência cardíaca avançada, grupo reconhecidamente de maior gravidade, maior presença de comorbidades e menor tolerância a medicações especialmente no contexto de polifarmácia. Em que pese não ter havido ensaio clínico que tenha testado o uso de iSGLT2 nesta população específica, alguns dados de interesse nos permitem aprofundar neste tema.⁷

No que se refere à presença de comorbidades, talvez nenhuma outra condição tenha a mesma prevalência e relevância no contexto de insuficiência cardíaca do que a disfunção renal, um reconhecido marcador de pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca avançada. Neste quesito, uma metanálise de 7 ensaios clínicos envolvendo 14.113 pacientes com insuficiência cardíaca identificou que o uso de iSGLT2 esteve associado a menor risco de progressão da disfunção renal (*risk ratio* 0,673; intervalo de confiança de 95% 0,549 a 0,825; $p < 0,001$; $I^2 = 17,7\%$), apesar de um maior risco de depleção volêmica (*risk ratio* 1,177; intervalo de confiança de 95% 1,040 a 1,333; $p = 0,010$; $I^2 = 0,0\%$), um achado com significativas implicações prognósticas e terapêuticas.⁸

Do ponto de vista clínico e hemodinâmico, dados provenientes de uma coorte com 17 pacientes de um único centro com insuficiência cardíaca avançada e portadores de sistema CardioMEMS, que permite monitorar a pressão de artéria pulmonar de forma contínua, mostraram que as pressões pulmonares caíram após o início de iSGLT2, sem que tenha havido mudança na dose de diuréticos (Figura 1).⁹ Ainda que se reconheça tratar-se de experiência incipiente, estes resultados apontam para efeitos clínicos e hemodinâmicos relevantes nesta população de pacientes.

Do ponto de vista clínico e prognóstico, sabe-se que a ocorrência de arritmias são eventos frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e uma relevante causa de morte. Neste sentido, uma análise *post hoc* do estudo DAPA-HF¹⁰ procurou identificar o efeito da dapagliflozina especificamente na ocorrência de arritmias ventriculares e morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Aqui foi encontrado que dentre os participantes que receberam dapagliflozina, o desfecho combinado (arritmia ventricular, parada cardíaca reanimada, ou súbita morte) ocorreu em 140/2373 pacientes (5,9%), comparado a 175/2371 pacientes (7,4%) no grupo placebo

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Prognóstico; Vasos Sanguíneos

Correspondência: Victor Sarli Issa •

Antwerp University Hospital - Cardiology Department - Drie Eikenstraat 655, 2650 Edegem - Bélgica

E-mail: victor.sarli.issa@gmail.com

Artigo recebido em 06/04/2022, revisado em 12/04/2022, aceito em 26/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220030>

Ponto de Vista

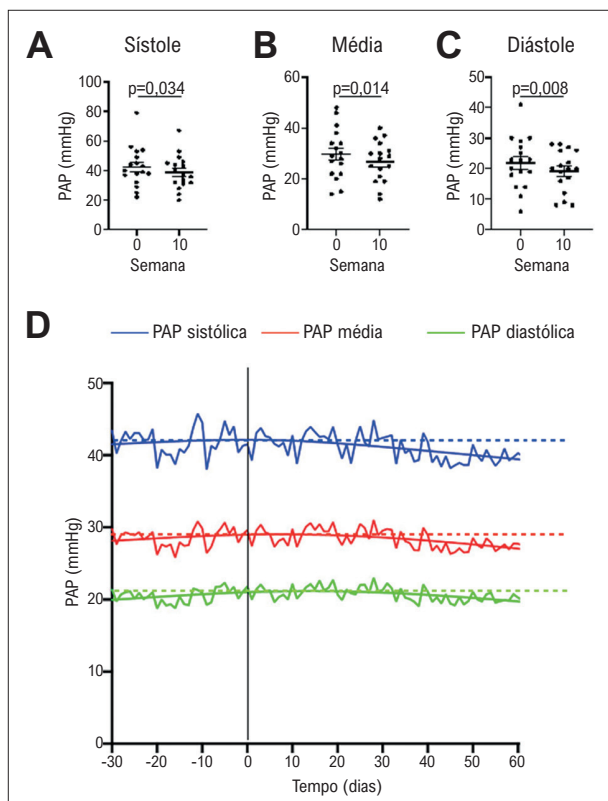


Figura 1 – Pressões das artérias pulmonares sistólica (A), média (B) e diastólica (C) na linha de base e 10 semanas após o início de um inibidor SGLT2. (D) A evolução da pressão da artéria pulmonar de 30 dias antes do início do SGLT2i até 70 dias após o início do um inibidor SGLT2.⁹ PAP: pressão arterial pulmonar.

(hazard ratio 0,79; intervalo de confiança de 95% 0,63 a 0,99, $p = 0,037$), e o efeito foi consistente para cada um dos componentes do resultado composto isoladamente.

Recentemente ocorreu a publicação do estudo EMPULSE,¹¹ que procurou avaliar o efeito da empaglifozina iniciada ao longo do período de internação de pacientes admitidos ao hospital por insuficiência cardíaca descompensada, independentemente da fração de ejeção. O estudo incluiu 530 pacientes que foram seguidos por até 90 dias após a alta, e foi observado que a empaglifozina foi bem tolerada, havendo ainda o que os autores denominaram de maior benefício clínico, definido como um composto hierárquico de morte por qualquer causa, número de eventos de insuficiência cardíaca e tempo até o primeiro evento de insuficiência cardíaca, ou uma diferença de 5 pontos ou mais na mudança da linha de base do questionário de cardiomiopatia de Kansas City, com pontuação total de sintomas aos 90 dias (Figura 2).

Tomados em conjunto, os dados atuais indicam que os iSGLT2 sejam medicações seguras para o uso em pacientes com insuficiência cardíaca avançada e com potencial impacto no prognóstico. A realização de ensaios clínicos nesta população específica poderá, entretanto, não somente avaliar sua efetividade, mas também identificar subgrupos de maior risco ou benefício?

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Issa VS.

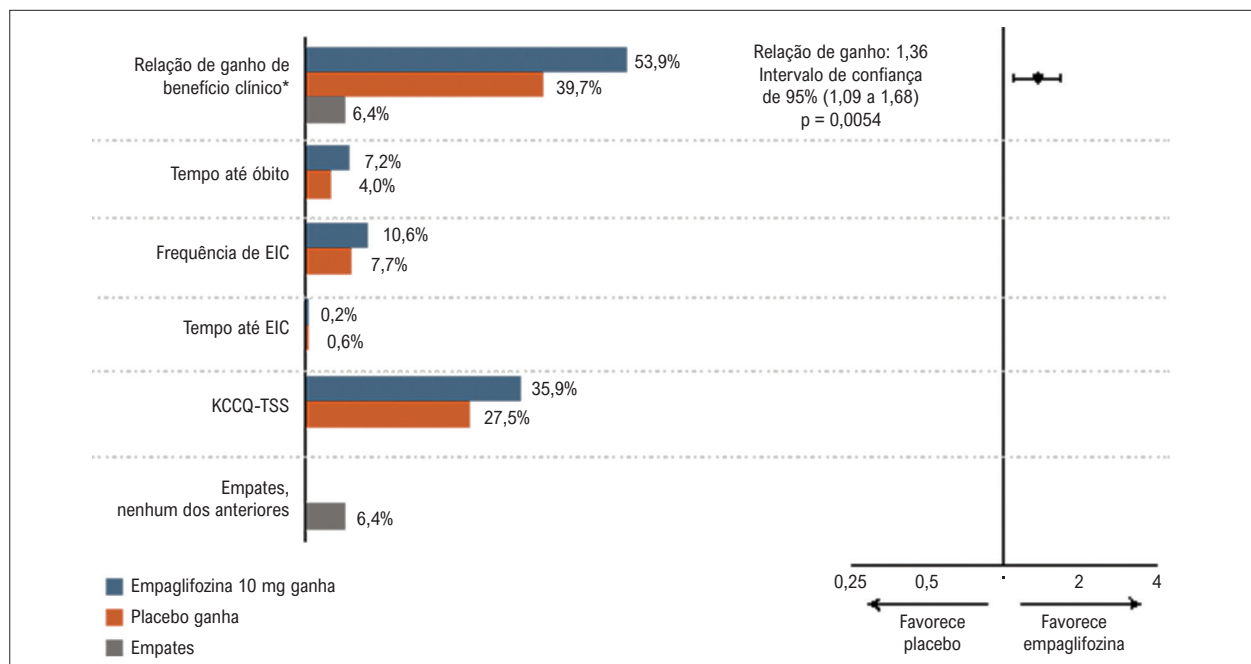


Figura 2 – Relação de ganho estratificada calculada usando uma comparação não paramétrica generalizada em pares dentro dos estratos de status de insuficiência cardíaca.¹¹ EIC: evento de insuficiência cardíaca; KCCQ-TSS: Questionário de cardiomiopatia de Kansas City, pontuação total de sintomas.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(6):632-44. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.02.004.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. doi: 10.1056/NEJMc1712572.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
5. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
6. Al-Abdoh A, Mhanna M, Barbarawi M, Abusnina W, Gupta VA. A Meta-Analysis of the Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2022;164:138-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.10.017.
7. Charansonney OL. SGLT-2 Inhibitors in Frail Patients with Heart Failure. *Int J Cardiol.* 2022;352:102-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.01.067.
8. Li X, Zhang Q, Zhu L, Wang G, Ge P, Hu A, et al. Effects of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular, Renal, and Major Safety Outcomes in Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Cardiol.* 2021;332:119-26. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.03.077.
9. Kirschbaum K, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Cremer S. SGLT2 Inhibitor Therapy and Pulmonary Artery Pressure in Patients with Chronic Heart Failure-further Evidence for Improved Hemodynamics by Continuous Pressure Monitoring. *Clin Res Cardiol.* 2022;111(4):469-72. doi: 10.1007/s00392-021-01954-4.
10. Curtin JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of Dapagliflozin on Ventricular Arrhythmias, Resuscitated Cardiac Arrest, or Sudden Death in DAPA-HF. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3727-38. doi: 10.1093/eurheartj/ehab560.
11. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Multinational Randomized Trial. *Nat Med.* 2022;28(3):568-74. doi: 10.1038/s41591-021-01659-1.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons