

Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Inibidores de SGLT2: Uma Revisão Sistemática com Metanálise

Heart Failure Treatment with SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review with Meta-Analysis

Fernando Pierin Peres-Filho,¹ Suelen Umbelino da Silva,² Fernando Pierin Peres,³ Leandra Ernst Kerche¹

Universidade do Oeste Paulista – Departamento de Ciências Funcionais,¹ Presidente Prudente, SP – Brasil

Universidade do Oeste Paulista – Departamento de Estatística,² Presidente Prudente, SP – Brasil

Hospital do Oeste Paulista – Departamento de Cardiologia,³ Presidente Prudente, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) é um diagnóstico clínico de uma condição que se desenvolve secundariamente às funções sistólica ou diastólica do ventrículo esquerdo. Ultimamente, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) foram adicionados à lista de medicamentos usados no tratamento da IC.

Objetivos: Comparar a eficácia dos inibidores de SGLT2 ao tratamento tradicional em hospitalização e morte por IC.

Métodos: Bancos de dados relevantes foram pesquisados para artigos publicados até outubro de 2023. De 24 estudos selecionados não duplicados, 11 estudos foram selecionados. A análise primária foi para morte cardiovascular, e a análise secundária foi para hospitalização por IC.

Resultados: Selecionamos 11 para a revisão sistemática e 8 estudos para análise quantitativa, contabilizando 54.381 pacientes de mais de 800 centros de saúde em todo o mundo. O uso de inibidores de SGLT2 reduziu significativamente a morte cardiovascular em todos os pacientes quando comparado ao placebo (HR 0,85, IC 95% 0,78-0,91) e reduziu as hospitalizações por IC (HR 0,71, IC 95% 0,67-0,76).

Conclusões: Pacientes com IC em uso de inibidores de SGLT2 apresentam melhor evolução do que aqueles com tratamento convencional; os inibidores de SGLT2 protegem 15% de morte cardiovascular e 29% de hospitalizações.

Palavras-chave: Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Insuficiência cardíaca; Mortalidade.

Abstract

Background: Heart failure (HF) is a clinical diagnosis of a condition that develops secondary to either left ventricular systolic or diastolic functions. Lately, inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) have been added to the list of drugs used in the management of HF.

Objectives: To compare the efficacy of SGLT2 inhibitors to traditional treatment in hospitalization and death for HF.

Methods: Relevant databases were searched for articles published until October 2023. Out of 24 nonduplicated screened studies, 11 studies were selected. The primary analysis was for cardiovascular death, and the secondary analysis was for hospitalization for HF.

Results: We selected 11 for the systematic review and 8 studies for quantitative analysis, accounting for 54,381 patients from over 800 health centers worldwide. The use of SGLT2 inhibitors significantly reduced cardiovascular death in all patients when compared to placebo (HR 0.85, 95%CI 0.78-0.91) and also reduced hospitalizations for HF (HR 0.71, 95%CI 0.67-0.76).

Conclusions: Patients with HF in the use of SGLT2 inhibitors have a better outcome than those with conventional treatment; SGLT2 inhibitors protect 15% from cardiovascular death and 29% from hospitalizations.

Keywords: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Heart Failure; Mortality.

Full texts in English - <https://www.abcheartfailure.org/>

Correspondência: Leandra Ernst Kerche •

Universidade do Oeste Paulista – Departamento de Ciências Funcionais – Rua José Bongiovani, 700. CEP 19050-920, Presidente Prudente, SP – Brasil

E-mail: leakerche@gmail.com

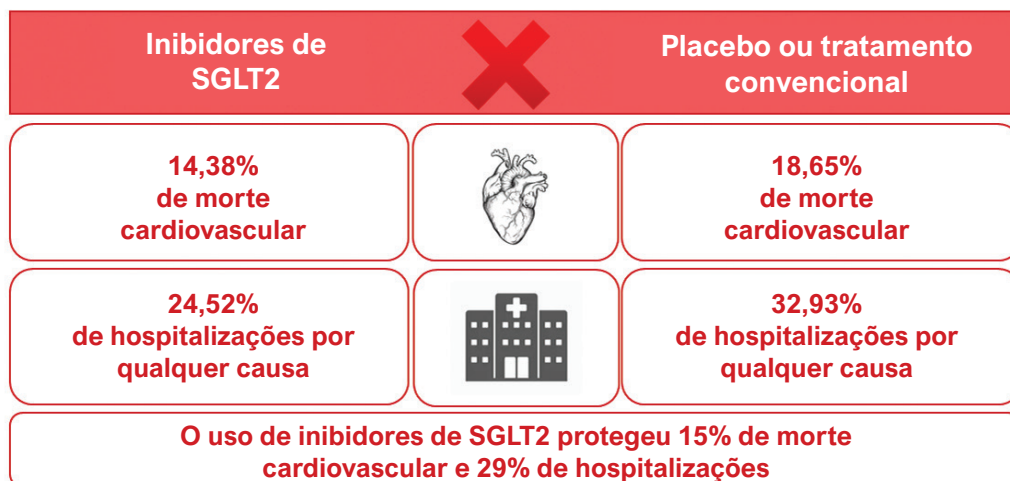
Artigo recebido em 17/09/2024, revisado em 04/11/2024, aceito em 04/11/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240060>

Figura Central: Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Inibidores de SGLT2: Uma Revisão Sistemática com Metanálise

ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(4):e20240060

Morte cardiovascular e hospitalizações por qualquer causa no uso de inibidores de SGLT2 e tratamento placebo/convencional.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um diagnóstico clínico de uma condição que se desenvolve secundariamente às funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE).¹ Embora tenha havido avanços significativos em terapias projetadas para prevenir e/ou tratar a IC uma vez estabelecida, o prognóstico dos pacientes após a primeira hospitalização ainda é ruim.² As causas subjacentes da IC crônica (ICC) são divididas em 4 categorias: (i) fatores de risco tradicionais, como lesão isquêmica, hipertensão e síndrome metabólica;^{3,4} (ii) cardiomiopatias genéticas, ou seja, cardiomiopatia hipertrófica;⁵⁻⁷ (iii) disfunção valvar, mais comumente estenose aórtica;^{3,4} (iv) gatilhos autoimunes e infecciosos onde os sistemas imunológicos inato e adaptativo são ativados para coordenar uma resposta primária.^{8,9}

O diagnóstico de ICC requer a presença de sintomas, geralmente falta de ar, fadiga, dispnéia paroxística noturna e/ou sinais de IC, como pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular e terceira bulha cardíaca, e evidência objetiva de disfunção cardíaca que pode ser apresentada por BNP $\geq$ 35 pg/ml (peptídeo natriurético tipo B), eletrocardiograma anormal e achados anormais na ecocardiografia.¹⁰ Após o diagnóstico de ICC, o tratamento tradicional consiste no uso de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou inibidor do receptor da angiotensina-neprilisina, betabloqueador, antagonista do receptor mineralocorticoide e diurético de alça para retenção de líquidos.¹¹⁻¹³

Ultimamente, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) foram adicionados à lista de medicamentos utilizados no tratamento da IC.¹⁰ Estudos demonstraram que os inibidores do SGLT2 reduzem o risco de hospitalização por

IC,¹⁴⁻¹⁷ e possíveis mecanismos de ação foram levantados, como efeitos no metabolismo miocárdico, transportadores de íons, fibrose, adipocinas e função vascular que estão associados a ações diuréticas e hemodinâmicas e preservação da função renal.¹⁸⁻²² Portanto, este trabalho tem como objetivo comparar a eficácia dos inibidores do SGLT2 ao tratamento tradicional em hospitalização e morte por IC.

Métodos

Estratégia de busca

Este estudo foi conduzido de acordo com as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA),²³ Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)²⁴ e Cochrane,²⁵ e foi considerado isento de aprovação por um Conselho de Revisão Institucional. A questão norteadora desta revisão foi: “Pacientes com insuficiência cardíaca crônica usando gliflozinas têm um resultado melhor do que com tratamento convencional?”. Duas bases de dados eletrônicas (MEDLINE/Pubmed e SciELO) foram pesquisadas para artigos relevantes usando os seguintes termos: “Heart Failure,”/ “Heart Failure with Reduced Ejection Fraction”/ “SGLT2 inhibitor”/ “Cardiovascular Outcome”/ “Dapagliflozin”/ “Empagliflozin”/ “Sotagliflozin”/ “Ertogliflozin”/ “Type 2 Diabetes”/ “Recommended therapy”/ “Outcome”/ “iSGLT2”/ “Insuficiência Cardíaca Crônica”/ “Gliflozina”/ “Empagliflozina”/ “Dapagliflozina”/ “Melhor prognóstico”/ “Tratamento convencional”. A busca foi realizada desde o início até outubro de 2023 em inglês, espanhol e português. A Figura 1 exhibe o diagrama de fluxo PRISMA. Dois pares de

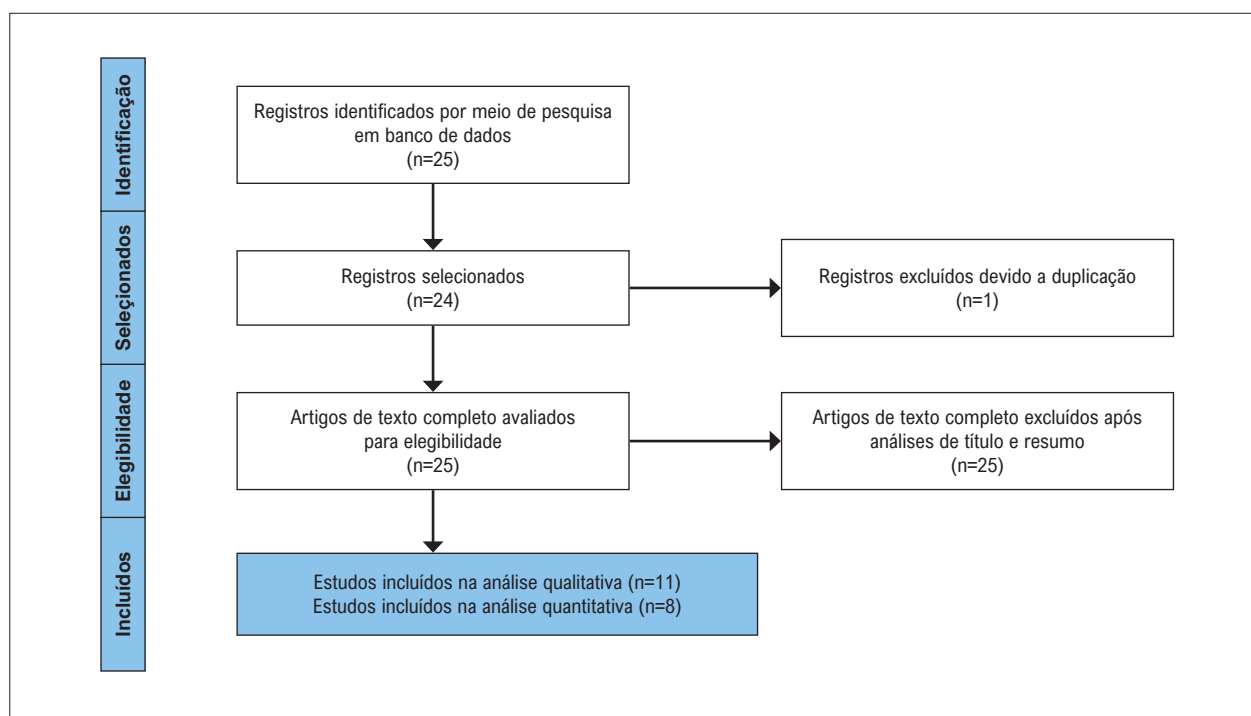


Figura 1 – Fluxograma PRISMA. PRISMA = Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Metanálises.

autores selecionaram independentemente todos os títulos e resumos, e os registros relevantes foram selecionados para revisão completa.

Critérios de elegibilidade

Incluímos estudos que avaliaram morte cardiovascular e hospitalização devido a ICC com o uso de tratamento tradicional e inibidores de SGLT2. Exluímos estudos que tinham dados de relatórios pouco claros ou resultados de interesse ou resultados combinados, impossibilitando a análise dos dados. Para análise quantitativa, exluímos aqueles que avaliaram exclusivamente populações de subgrupos que diferiam dos participantes na revisão. Selecionamos estudos com grandes amostras em estudos prospectivos (ensaio clínico randomizado e estudos de coorte). Estudos retrospectivos, estudos transversais, relatos de caso, resumos, revisões, editoriais e relatórios de conferências foram excluídos.

Extração de dados e avaliações de risco de viés

Os dados foram coletados por 2 autores usando uma planilha de extração de dados predefinida que incluía detalhes do estudo, dados demográficos basais dos pacientes, características clínicas e resultados de interesse. As discordâncias foram resolvidas por consenso após consulta a um autor sênior. Se as características basais dos pacientes fossem separadas por grupos, sempre que possível, reunimos dados atribuíveis a toda a população usando média (DP).²⁶ Os 2 autores também avaliaram o risco de viés nos estudos incluídos, de acordo com os critérios do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.²⁵

Análise estatística

Todas as análises foram realizadas usando o software estatístico Review Manager (RevMan) versão 5.4 (Informer Technologies, Inc., Los Angeles, Califórnia, EUA). A heterogeneidade entre estudos foi avaliada com estatística I^2 e classificada como $<25\%$, indicando baixo risco de heterogeneidade, e $>75\%$ indicaram alta heterogeneidade. A análise de risco de viés foi realizada usando a Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0),²⁷ que considera cinco domínios para avaliação de viés: D1 – viés decorrente do processo de randomização; D2 – viés devido a desvios da intervenção pretendida; D3 – viés devido a dados de desfecho ausentes; D4 – viés na medição do desfecho primário; D5 – viés na seleção do resultado relatado. Todos os domínios foram classificados como baixo risco, alto risco ou risco pouco claro (ou algumas preocupações) para cada um dos domínios.

Resultados

Seleção de estudo

As buscas eletrônicas renderam 24 estudos não duplicados. Após a avaliação do título e do resumo, 13 estudos foram excluídos, e 11 foram selecionados para avaliação do texto completo, e foram considerados elegíveis para inclusão em nossa revisão sistemática. Para análises quantitativas, 4 estudos foram excluídos da metanálise. Um resumo dos 11 estudos selecionados para a revisão sistemática é fornecido na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais características e resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática

Primeiro autor, ano (Número de ref.)	Nº de participantes	Tratamento Grupo	Grupo de controle	Tratamento em uso	Controle em uso	Resultado Primário	Resultados
Solomon, 2022 ²⁸	6.263	3.131	3.132	Dapagliflozina 10mg	Placebo além da terapia usual	Morte cardiovascular	O desfecho primário ocorreu em 512 de 3.131 pacientes (16,4%) no grupo de tratamento e em 610 de 3.132 pacientes (19,5%) no grupo de controle (HR 0,82, IC 95% 0,73-0,92, p < 0,001).
Anker, 2021 ²⁹	5.988	2.997	2.991	Empagliflozina 10mg	Placebo além da terapia usual	Morte cardiovascular	O desfecho primário ocorreu em 415 de 2.997 pacientes (13,8%) no grupo de tratamento e em 511 de 2.991 pacientes (17,1%) no grupo de controle (HR 0,79, IC 95% 0,69-0,90, p < 0,001).
Bhatt, 2021 ³⁰	1.222	608	614	Sotagliflozina 200 ou 400mg	Placebo	Hospitalização por IC ou morte cardiovascular	O desfecho primário ocorreu em 245 de 608 pacientes (40,3%) no grupo de tratamento e em 355 de 614 pacientes (57,8%) no grupo de controle (HR 0,67, IC 95% 0,52-0,85, p < 0,001).
Lee, 2021 ³¹	105	52	53	Empagliflozina 10mg	Placebo	Alteração no volume sistólico e diastólico final do VE indexado à área de superfície corporal e à deformação longitudinal global do VE	O tratamento reduziu o índice de volume sistólico final do VE em 6,0 mL/m ² (p = 0,015) e o índice de volume diastólico final do VE em 8,2 mL/m ² (p = 0,0042). Não houve diferença significativa na deformação longitudinal global do VE.
Santos-Gallego, 2021 ³²	84	42	42	Empagliflozina 10mg	Placebo	Alteração no volume sistólico e diastólico do VE	A empagliflozina foi associada a uma redução significativa do volume sistólico final do VE (p < 0,001) e do volume diastólico final do VE (p < 0,001).
Cannon, 2020 ³³	8.246	5.493	2.745	Ertugliflozina 5 ou 15mg	Placebo	MACE	Não houve diferença significativa entre os dois grupos neste estudo.
Jensen, 2020 ³⁴	190	95	95	Empagliflozina 10mg	Placebo	Efeitos da empagliflozina no NT-proBNP de pacientes com IC	Não houve diferença significativa entre os dois grupos neste estudo.
Packer, 2020 ³⁵	3.730	1.863	1.867	Empagliflozina 10mg	Placebo além da terapia usual	Hospitalização por IC ou morte cardiovascular	O desfecho primário ocorreu em 361 de 1.863 pacientes (19,4%) no grupo de tratamento e em 462 de 1.867 pacientes (24,7%) no grupo de controle (HR 0,75, IC 95% 0,65-0,86, p < 0,001).
Mc Murray, 2019 ³⁶	4.744	2.373	2.371	Dapagliflozina 10mg	Placebo além da terapia usual	Morte cardiovascular	O desfecho primário ocorreu em 386 de 2.373 pacientes (16,3%) no grupo de tratamento e em 502 de 2.371 pacientes (21,2%) no grupo de controle (HR 0,74, IC 95% 0,65-0,85, p < 0,001).
Wiviott, 2018 ¹⁶	17.160	8.574	8.569	Dapagliflozina 10mg	Placebo	MACE ou morte por hospitalização por IC	A dapagliflozina não resultou em uma taxa significativamente menor de MACE (HR 0,93, IC 95% 0,84-1,03, p = 0,17), mas resultou em uma taxa significativamente menor de morte cardiovascular para hospitalização por IC (HR 0,83, IC 95% 0,73-0,95, p = 0,005).
Zinman, 2015 ¹⁴	7.020	4.687	2.333	Empagliflozina 10 ou 25mg	Placebo	MACE	O desfecho primário ocorreu em 490 de 4.687 pacientes (10,5%) no grupo de tratamento e em 282 de 2.333 pacientes (12,1%) no grupo de controle (HR 0,86, IC 95% 0,74-0,99, p = 0,04).

IC: insuficiência cardíaca; HR: razão de risco; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MACE: eventos cardiovasculares maiores; VE: ventrículo esquerdo.

População do estudo

Esta metanálise foi responsável por 54.381 pacientes de mais de 800 centros de saúde em todo o mundo, e a idade média foi de 69 anos para o grupo de tratamento e 70 anos para o grupo de controle. As características populacionais dos estudos estão resumidas na Tabela 2.

Análise primária: Morte cardiovascular

A análise dos 8 estudos revelou que o uso de inibidores de SGLT2 reduziu significativamente a morte cardiovascular em todos os pacientes quando comparado ao placebo ou à terapia tradicional, com baixa heterogeneidade entre os estudos (HR 0,85, IC 95% 0,78-0,91, I² = 24%) (Figura 2).

Análise secundária: Hospitalização

A análise dos 8 estudos também revelou que o uso de inibidores de SGLT2 reduziu significativamente a hospitalização por IC em todos os pacientes quando comparado ao placebo ou à terapia tradicional, sem heterogeneidade entre os estudos (HR 0,71, IC 95% 0,67-0,76, I² = 0%) (Figura 3).

Avaliações de viés de risco

Grandes empresas e centros estatísticos supervisionaram todos os estudos usados para análises quantitativas; todos eles foram randomizados e duplo-cegos. Portanto, o risco de viés foi baixo para quase todos os domínios avaliados (Figura 4).

Discussão

A IC é uma doença crônica progressiva que se desenvolve sobre disfunção sistólica e/ou diastólica do VE, sendo a principal causa de hospitalização para indivíduos com mais de 65 anos.³⁷ As causas mais comuns de hospitalização com IC são a não adesão a medicamentos, dieta, rotinas de atividade e falha em relatar sintomas de piora. Como tratamentos eficazes prolongaram a sobrevivência de pacientes com infarto do miocárdio (IM) e síndromes coronarianas agudas, a incidência de pessoas vivendo com IC está crescendo, e o número de pacientes em risco de desenvolver IC deve aumentar drasticamente.³⁸

Existem muitos fatores de risco para o desenvolvimento de IC, e a hipertensão pode ser o mais importante. À medida que a pressão arterial aumenta e o paciente envelhece, o risco de desenvolver IC também aumenta. O tratamento de longo prazo para hipertensão pode diminuir a IC em aproximadamente 50%, aproximadamente.³⁹ Assim, diabetes mellitus (DM) e síndrome metabólica também são fatores de risco importantes para IC, uma vez que essas condições levam à pressão alta, altos níveis de insulina, aterosclerose, doença arterial coronariana, isquemia miocárdica, trombose, IM e outras anormalidades cardíacas, como perda de músculo cardíaco e dilatação ventricular.^{40,41}

As gliflozinas ou inibidores do transportador ligado à glicose e sódio 2 (SGLT2) são uma classe de medicamentos orais usados preferencialmente no tratamento do DM tipo 2.⁴²

Tabela 2 – Características clínicas populacionais dos estudos incluídos na metanálise

Primeiro autor, ano	Nº de participantes	Nº de Centros	Idade (média) SGLT2i	Idade (média) Controle	Feminino SGLT2i (%)	Feminino Controle (%)	Características clínicas SGLT2i (%)	Características Clínicas de Controle
Anker, 2021 ²⁹	5.988	622	71,8	71,9	1.338 (44,6)	1.338 (44,7)	Fração média de ejeção do VE 54,4	Fração média de ejeção do VE 54,3
Bhatt, 2021 ³⁰	1.222	306	69,0	70,0	198 (32,6)	214 (34,9)	Fração média de ejeção do VE 35,0	Fração média de ejeção do VE 35,0
Cannon, 2020 ³³	8.246	567	64,4	64,4	3.866 (70,3)	1.903 (69,3)	Revascularização coronária 57,8	Revascularização coronária 58,7
McMurray, 2019 ³⁶	4.744	410	66,2	66,5	564 (23,8)	545 (23,0)	Fração média de ejeção do VE 31,2	Fração média de ejeção do VE 30,9
Packer, 2020 ³⁵	3.730	520	67,2	66,5	437 (23,5)	456 (24,4)	Fração média de ejeção do VE 27,7	Fração média de ejeção do VE 27,2
Solomon, 2022 ²⁸	6.263	353	71,8	71,5	1.364 (43,6)	1.383 (44,2)	Fração média de ejeção do VE 54,0	Fração média de ejeção do VE 54,3
Wiviott, 2018 ¹⁶	17.160	882	63,9	64,0	3.171 (36,9)	3.251 (37,9)	Doença cardiovascular aterosclerótica 40,5	Doença cardiovascular aterosclerótica 40,8
Zinman, 2015 ¹⁴	7.020	590	63,0	63,2	1.351 (28,8)	623 (28,0)	Doença cardiovascular aterosclerótica 75,6	Doença cardiovascular aterosclerótica 75,6

SGLT2i: inibidores do transportador ligado à glicose e sódio 2; VE: ventrículo esquerdo.

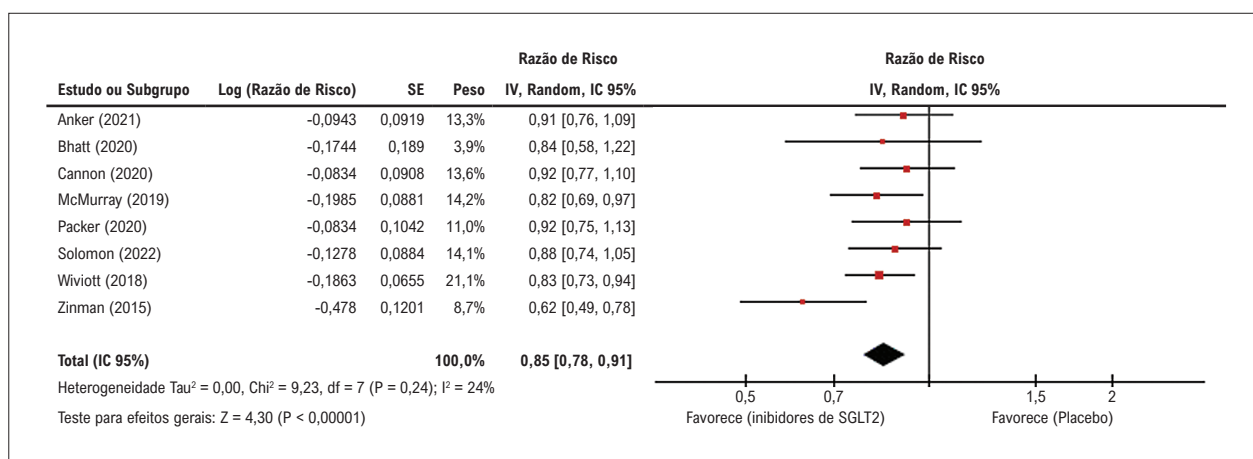


Figura 2 – Gráfico de floresta comparando morte cardiovascular entre pacientes em uso de inibidores de SGLT2 e placebo ou tratamento convencional. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: razão de risco; SGLT2: transportador ligado a sódio-glicose 2.

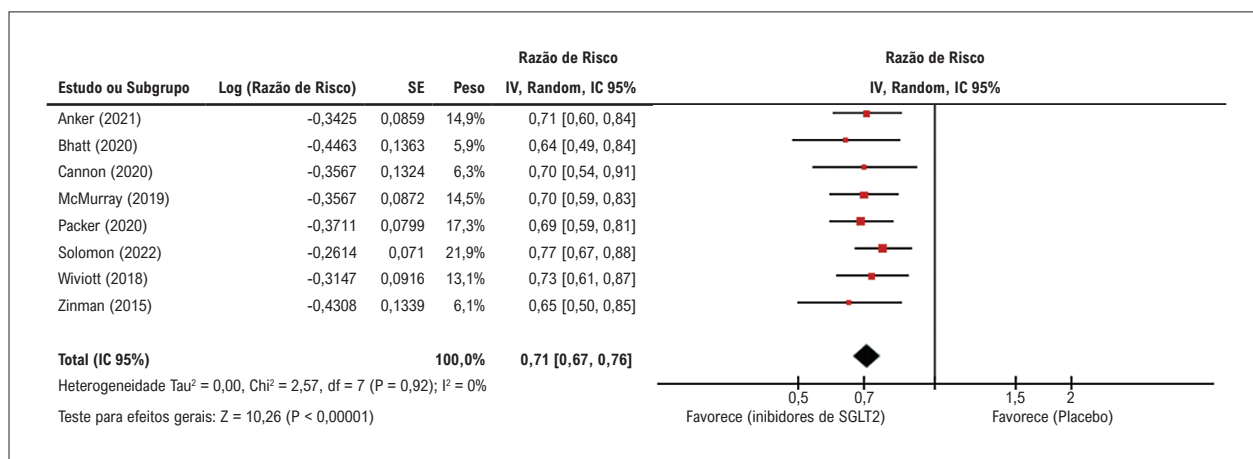


Figura 3 – Gráfico de floresta de hospitalização entre pacientes em uso de inibidores de SGLT2 e placebo ou tratamento convencional. IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: razão de risco; SGLT2: transportador ligado a sódio-glicose 2.

Sua farmacodinâmica envolve a inibição dos canais SGLT2 localizados no túbulo contorcido proximal renal, reduzindo o limiar renal para excreção de glicose de 180 mg/dl para 40 mg/dl.⁴³ A consequência são níveis mais baixos de glicose no sangue, reduzindo a glicotoxicidade e melhorando a função das células β .⁴⁴ Ultimamente, muitos ensaios clínicos estão mostrando outros efeitos desses medicamentos nos resultados cardiovasculares (CV), não apenas prevenindo doenças CV, mas reduzindo a morte CV e a hospitalização por IC.^{29-31,36,44}

Nesta metanálise, o uso de inibidores de SGLT2 reduziu significativamente o risco de morte CV em 15% (HR 0,85, IC 95% 0,78-0,91) e a hospitalização por IC em 29% (HR 0,71, IC 95% 0,67-0,76). Este resultado corrobora com as metanálises de Zannad et al.,⁴⁵ onde encontraram uma redução de 14% na morte cardiovascular (HR 0,86, IC 95% 0,76-0,98) e uma diminuição de 25% na hospitalização por IC (0,75, IC 95% 0,68-0,84). Estes resultados combinam subgrupos de pacientes que têm IC + DM tipo 2 e pacientes com apenas IC. Os mecanismos exatos pelos quais os inibidores de SGLT2 podem reduzir a morte cardiovascular não estão completamente

estabelecidos. No entanto, parece que pode estar relacionado ao equilíbrio de sódio, à homeostase energética e à mitigação do estresse celular, e todos esses efeitos combinados podem induzir efeitos cardio e nefroprotetores.⁴⁶⁻⁴⁸

Um mecanismo que é considerado para a ação do inibidor de SGLT2 ser benéfico para pacientes com IC é que o SGLT2 colocaliza e interage funcionalmente com o trocador de sódio-hidrogênio (NHE) no túbulo renal proximal. O NHE é o principal responsável pela recaptação de sódio após a filtração.⁴⁹ Na IC, a atividade do NHE é aumentada, e estudos têm mostrado que ele pode ser responsável pela resistência a diuréticos e peptídeos natriuréticos endógenos nesses pacientes.^{50,51} No entanto, foi demonstrado que os inibidores de SGLT2 também podem interferir na atividade do NHE, aumentando a natriurese que pode ser potencializada com o uso de drogas que bloqueiam a reabsorção de sódio na alça de Henle e no túbulo coletor distal. Esse efeito diminui amplamente o volume intravascular, reduzindo o estresse da parede cardíaca e promovendo um efeito favorável no desenvolvimento e progressão da IC.^{52,53}

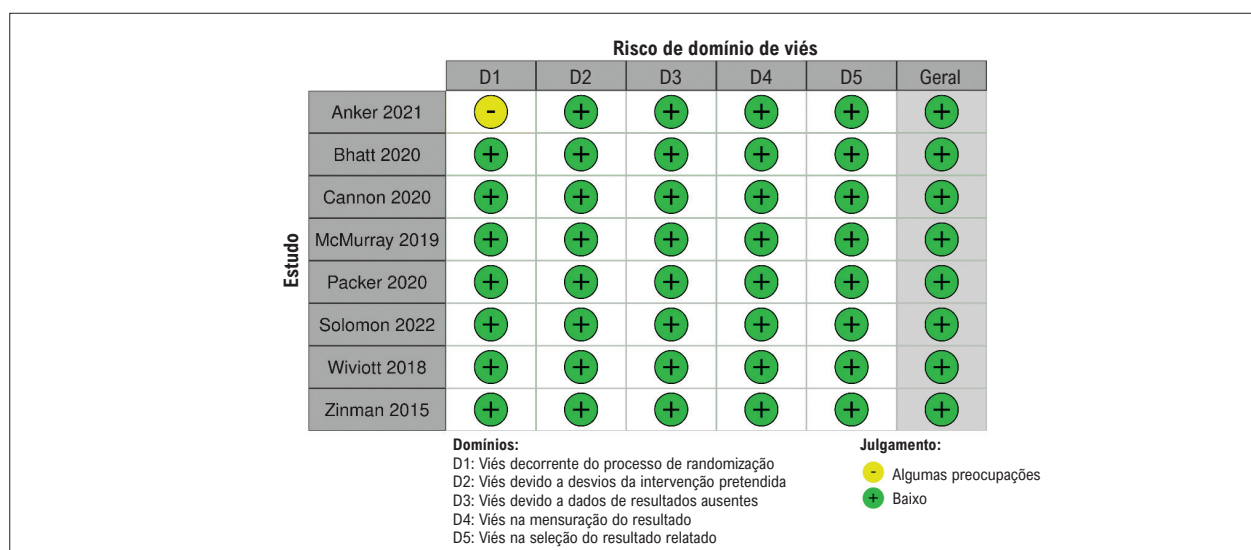


Figura 4 – Gráfico de semáforo da avaliação de risco de viés.

Este mecanismo também pode estar associado à redução de hospitalização em pacientes com IC com e sem DM, uma vez que o efeito combinado da inibição do SGLT2 e do NHE pode atenuar a lesão dos cardiomiócitos, reduzindo, por consequência, a hipertrofia cardíaca, a fibrose, a remodelação cardíaca, a disfunção sistólica e a IC. Todas essas reduções têm benefícios sobre a pressão arterial, a oclusão da artéria coronária, a estimulação α - e β -adrenérgica e o diabetes, reduzindo o risco de hospitalizações.⁵⁴⁻⁶¹

Este estudo apresenta limitações que podem ser destacadas, como o fato de termos analisado apenas os *endpoints* e subgrupos que foram apresentados nas publicações utilizadas nesta metanálise. Como não tivemos acesso aos dados individuais dos pacientes, não houve possibilidade de realizar correções para a multiplicidade de testes de subgrupos. No entanto, esta metanálise pode complementar outras metanálises deste assunto, apresentando evidências sólidas que confirmam o importante papel dos inibidores de SGLT2 no tratamento de pacientes com IC com ou sem DM tipo 2 para prevenir morte cardiovascular prematura e múltiplas hospitalizações.

Conclusões

Pacientes com IC em uso de inibidores de SGLT2 apresentam melhor desfecho do que com tratamento convencional, tendo menor risco de morte cardiovascular e hospitalizações devido aos sintomas de IC. Os inibidores de SGLT2 protegeram 15% de morte cardiovascular e 29% de hospitalizações.

Referências

- Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? *Circ Res*. 2016;119(1):159-76. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
- Ponikowski P, Anker SD, Al Habib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, et al. Heart Failure: Preventing Disease and Death Worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014;1(1):4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, et al. Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure. *JAMA*. 2006;296(18):2217-26. doi: 10.1001/jama.296.18.2217.
- West R, Liang L, Fonarow GC, Kociol R, Mills RM, O'Connor CM, et al. Characterization of Heart Failure Patients with Preserved Ejection

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Peres-Filho FP, Peres FP, Kerche LE; Obtenção de dados: Peres-Filho FP, Peres-Filho FP, Silva SU, Peres FP; Análise e interpretação dos dados: Silva SU, Kerche LE; Análise estatística: Silva SU; Redação do manuscrito: Kerche LE; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Peres-Filho FP, Silva SU, Peres FP.

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

Este artigo é parte de trabalho de conclusão de curso de Fernando Pierin Peres Filho pela Universidade do Oeste Paulista.

Aprovação ética e consentimento informado

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

- Fraction: A Comparison between ADHERE-US Registry and ADHERE-International Registry. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(9):945-52. doi: 10.1093/eurjhf/hfr064.
5. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited Cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1643-56. doi: 10.1056/NEJMra0902923.
6. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet.* 2013;381(9862):242-55. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3.
7. Nonaka M, Morimoto S. Experimental Models of Inherited Cardiomyopathy and its Therapeutics. *World J Cardiol.* 2014;6(12):1245-51. doi: 10.4330/wjc.v6.i12.1245.
8. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of Innate and Adaptive Immune Mechanisms in Cardiac Injury and Repair. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(2):117-29. doi: 10.1038/nri3800.
9. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1526-38. doi: 10.1056/NEJMra0800028.
10. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005.
11. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, Sato N, Parenica J, Ishihara S, et al. Heart Failure Oral Therapies at Discharge are Associated with better Outcome in Acute Heart Failure: A Propensity-Score Matched Study. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):345-54. doi: 10.1002/ehf.932.
12. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-Year Follow-Up Outcomes and Differences Across Regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25. doi: 10.1002/ehf.566.
13. Mc Murray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
14. 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.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
16. 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.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
18. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients with Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017;2(9):1025-9. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2275.
19. Verma S, Mc Murray JJV. SGLT2 Inhibitors and Mechanisms of Cardiovascular Benefit: A State-of-the-Art Review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7.
20. Inzucchi SE, Kosiborod M, Fitchett D, Wanner C, Hehnke U, Kaspers S, et al. Improvement in Cardiovascular Outcomes with Empagliflozin Is Independent of Glycemic Control. *Circulation.* 2018;138(17):1904-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035759.
21. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation.* 2017;136(17):1643-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
22. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 Inhibitors on Systemic and Tissue Low-Grade Inflammation: The Potential Contribution to Diabetes Complications and Cardiovascular Disease. *Diabetes Metab.* 2018;44(6):457-64. doi: 10.1016/j.diabet.2018.09.005.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
24. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting. Meta-Analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. *JAMA.* 2000;283(15):2008-12. doi: 10.1001/jama.283.15.2008.
25. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: A New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):ED000142. doi: 10.1002/14651858.ED000142.
26. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2nd Ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.
27. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
28. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, de Mets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients with HF with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10(3):184-97. doi: 10.1016/j.jchf.2021.11.006.
29. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
30. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, Mc Guire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
31. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, Mangion K, Roditi G, Campbell RT, et al. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients with Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation.* 2021;143(6):516-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
32. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(3):243-55. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.008.
33. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
34. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Poulsen MK, Tuxen C, Gustafsson I, et al. Twelve Weeks of Treatment with Empagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Double-Blinded, Randomized, and Placebo-Controlled Trial. *Am Heart J.* 2020;228:47-56. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.011.
35. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
36. Mc Murray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
37. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *Nurs Clin North Am.* 2015;50(4):787-99. doi: 10.1016/j.cnur.2015.07.012.
38. Cheung A, Kuti EL, Osenenko KM, Friesen M, Donato BMK. Impact of Caring for Individuals with Heart Failure in the United States: A Systematic

- Literature Review. *J Cardiovasc Nurs.* 2024;39(2):128-41. doi: 10.1097/JCN.0000000000001005.
39. Tendra M. Epidemiology, Treatment, and Guidelines for the Treatment of Heart Failure in Europe. *Eur Heart J.* 2005;7(1):5-9. doi: 10.1093/eurheartj/sui056.
 40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
 41. Lennie TA, Moser DK, Biddle MJ, Welsh D, Bruckner GG, Thomas DT, et al. Nutrition Intervention to Decrease Symptoms in Patients with Advanced Heart Failure. *Res Nurs Health.* 2013;36(2):120-45. doi: 10.1002/nur.21524.
 42. Salvatore T, Carbonara O, Cozzolino D, Torella R, Nasti R, Lascar N, et al. Kidney in Diabetes: From Organ Damage Target to Therapeutic Target. *Curr Drug Metab.* 2011;12(7):658-66. doi: 10.2174/138920011796504509.
 43. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of Renal Glucose Reabsorption in Response to Dapagliflozin in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3169-76. doi: 10.2337/dc13-0387.
 44. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3651. doi: 10.3390/ijms23073651.
 45. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-Analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
 46. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights from a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-63. doi: 10.2337/dc17-1096.
 47. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Heart Failure with and Without Diabetes. *JAMA.* 2020;323(14):1353-68. doi: 10.1001/jama.2020.1906.
 48. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
 49. Layton AT, Vallon V, Edwards A. Modeling Oxygen Consumption in the Proximal Tubule: Effects of NHE and SGLT2 Inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(12):F1343-57. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2015.
 50. Inoue BH, Santos L, Pessoa TD, Antonio EL, Pacheco BP, Savignano FA, et al. Increased NHE3 Abundance and Transport Activity in Renal Proximal Tubule of Rats with Heart Failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(1):R166-74. doi: 10.1152/ajpregu.00127.2011.
 51. Lütken SC, Kim SW, Jonassen T, Marples D, Knepper MA, Kwon TH, et al. Changes of Renal AQP2, ENaC, and NHE3 in Experimentally Induced Heart Failure: Response to Angiotensin II AT1 Receptor Blockade. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(6):F1678-88. doi: 10.1152/ajprenal.00010.2009.
 52. Heise T, Jordan J, Wanner C, Heer M, Macha S, Mattheus M, et al. Acute Pharmacodynamic Effects of Empagliflozin with and without Diuretic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther.* 2016;38(10):2248-2264.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.08.008.
 53. Imai T, Akimoto T, Ito C, Masuda T, Nagata D. Management of Diabetes Associated with Nephrotic Syndrome: Therapeutic Potential of Dapagliflozin for Prolonged Volume Retention. *Drug Target Insights.* 2015;9:29-31. doi: 10.4137/DTI.S31710.
 54. Baartscheer A, Hardziyenka M, Schumacher CA, Belterman CN, van Borren MM, Verkerk AO, et al. Chronic Inhibition of the Na⁺/H⁺ - Exchanger Causes Regression of Hypertrophy, Heart Failure, and Ionic and Electrophysiological Remodelling. *Br J Pharmacol.* 2008;154(6):1266-75. doi: 10.1038/bjp.2008.189.
 55. Baartscheer A, Schumacher CA, van Borren MM, Belterman CN, Coronel R, Ophof T, et al. Chronic Inhibition of Na⁺/H⁺ - Exchanger Attenuates Cardiac Hypertrophy and Prevents Cellular Remodeling in Heart Failure. *Cardiovasc Res.* 2005;65(1):83-92. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.09.024.
 56. Kilić A, Huang CX, Rajapurohitam V, Madwed JB, Karmazyn M. Early and Transient Sodium-Hydrogen Exchanger Isoform 1 Inhibition Attenuates Subsequent Cardiac Hypertrophy and Heart Failure Following Coronary Artery Ligation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(3):492-9. doi: 10.1124/jpet.114.217091.
 57. Darmellah A, Baetz D, Prunier F, Tamarelle S, Rücker-Martin C, Feuvray D. Enhanced Activity of the Myocardial Na⁺/H⁺ Exchanger Contributes to Left Ventricular Hypertrophy in the Goto-Kakizaki Rat Model of Type 2 Diabetes: Critical Role of Akt. *Diabetologia.* 2007;50(6):1335-44. doi: 10.1007/s00125-007-0628-x.
 58. Aker S, Snabaitis AK, Konietzka I, van de Sand A, Böngler K, Avkiran M, et al. Inhibition of the Na⁺/H⁺ Exchanger Attenuates the Deterioration of Ventricular Function During Pacing-Induced Heart Failure in Rabbits. *Cardiovasc Res.* 2004;63(2):273-82. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.014.
 59. Baartscheer A, Schumacher CA, van Borren MM, Belterman CN, Coronel R, Fiolet JW. Increased Na⁺/H⁺ -Exchange Activity is the Cause of Increased [Na⁺]_i and Underlies Disturbed Calcium Handling in the Rabbit Pressure and Volume Overload Heart Failure Model. *Cardiovasc Res.* 2003;57(4):1015-24. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00809-x.
 60. Engelhardt S, Hein L, Keller U, Klämbt K, Lohse MJ. Inhibition of Na⁺(+)-H⁺(+) Exchange Prevents Hypertrophy, Fibrosis, and Heart Failure in Beta(1)-Adrenergic Receptor Transgenic Mice. *Circ Res.* 2002;90(7):814-9. doi: 10.1161/01.res.0000014966.97486.c0.
 61. Kusumoto K, Haist JV, Karmazyn M. Na⁺(+)-H⁺(+) Exchange Inhibition Reduces Hypertrophy and Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):H738-45. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H738.

