

O Uso de Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (ISGLT2) nos Pacientes com Fração de Ejeção Reduzida: Uma Revisão Integrativa

The Use of Sodium-Glucose Cotransporter2 (SGLT2) Inhibitors in Patients with Reduced Ejection Fraction: An Integrative Review

Irving Gabriel Araújo Bispo,¹ Guilherme Martins Chaves,² Mariana Gonçalves Fernandes,² Larissa Hiromi Yamamoto,² Giulia Amorim Almeida²

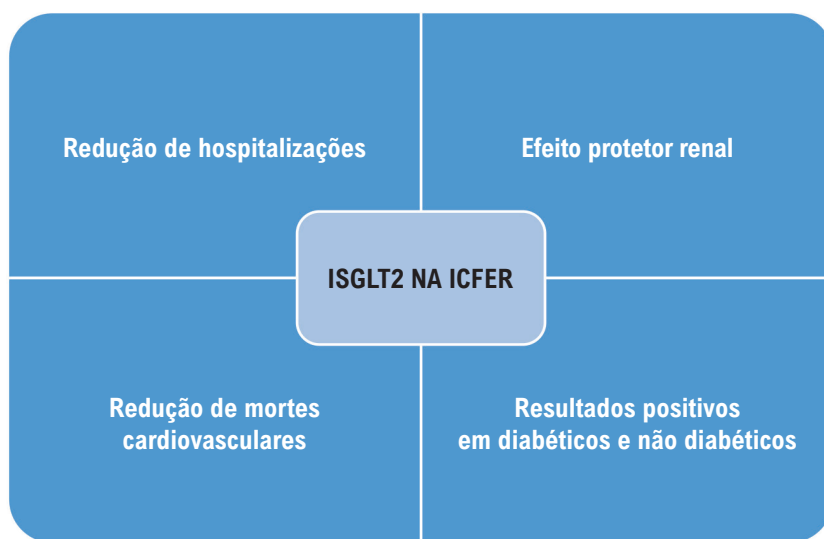
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS),² São Caetano do Sul, SP – Brasil

Figura Central: O Uso de Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (ISGLT2) nos Pacientes com Fração de Ejeção Reduzida: Uma Revisão Integrativa



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; 5(1):20240048

Resumo

A insuficiência cardíaca (IC) é caracterizada como uma síndrome clínica composta por diferentes etiologias. A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP) e insuficiência cardíaca

com fração de ejeção reduzida (ICFeR). Estudos demonstram que os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (ISGLT2) podem colaborar com o tratamento da IC.

Realizar um levantamento bibliográfico como revisão integrativa qualitativa sobre a utilização dos inibidores de SGLT2 no tratamento da IC.

Trata-se de um estudo realizado por meio da elaboração de uma revisão integrativa da literatura. Foram selecionados artigos das bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane Library, publicados nos últimos 5 anos, sendo utilizados os seguintes descritores: “diabetes mellitus”, “insuficiência cardíaca”, “insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida” e “inibidores do transportador 2 de sódio-glicose”.

Foram encontrados 1.504 artigos publicados nas plataformas PubMed, SciELO, Cochrane Library e LILACS. Após análise conforme os critérios de inclusão e exclusão, leitura dos resumos ou texto na íntegra e exclusão de artigos duplicados, foram selecionados 17 trabalhos.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus; Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Sistólica; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose

Correspondência: Irving Gabriel Araújo Bispo •

Universidade Municipal de São Caetano do Sul - Rua Santo Antônio, 50.

CEP 09550-051, Centro, São Caetano do Sul, SP - Brasil

E-mail: irvingbispo@yahoo.com.br

Artigo recebido em 22/08/2024, revisado em 10/11/2024, aceito em 08/12/2024

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240048>

Nos últimos cinco anos, houve uma escassez de estudos conclusivos sobre o uso de inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2). Estudos como o DAPA-HF evidenciaram que a dapagliflozina reduz hospitalizações e mortes cardiovasculares em pacientes com IC, independentemente de seu status glicêmico. Recentes diretrizes já incorporam os SGLT2 para o tratamento da ICFER devido às fortes evidências científicas.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma crescente preocupação da saúde global. É definida como uma síndrome clínica composta por diferentes etiologias, causando múltiplas disfunções estruturais e funcionais que resultam na incapacidade do ventrículo de se encher e ejetar volume de sangue suficiente para suprir as demandas metabólicas teciduais, segundo a Sociedade Americana de Insuficiência Cardíaca, a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Japonesa de Insuficiência Cardíaca.¹ Dentre as principais manifestações clínicas destacam-se dispnéia, fadiga e edema periférico, que podem impactar diretamente na tolerância aos exercícios e na prática de atividades diárias, resultando em hospitalizações frequentes e sobrecarga substancial do sistema de saúde.

Tais alterações presentes na IC estão relacionadas com a ativação de sistemas regulatórios neuro-hormonais, como o sistema nervoso simpático e sistema renina-angiotensina-aldosterona; e também pela disfunção dos mecanismos natriuréticos endógenos. A princípio, essa ativação atua na manutenção da pressão arterial e da função renal. Contudo, no cenário de ativação crônica, são observados os efeitos deletérios que contribuem para a progressão da IC, causando um aumento da pós-carga e remodelação vascular e cardíaca.²

A prevalência da IC está intimamente ligada ao tratamento melhorado de eventos causadores como o infarto agudo do miocárdio. No Brasil, a IC causou 252 mil óbitos entre 2008 e 2018, com um custo cerca de 3 bilhões de reais ao sistema de saúde.^{3,4}

A IC pode ser classificada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi), sendo esta última uma denominação estabelecida recentemente. Nessa classificação, a ICFEP é definida como FEVE $\geq 50\%$. Já a ICFER apresenta FEVE $< 40\%$ e a ICFEi delimita-se entre 41 e 49%.⁵

Outra forma de avaliação é a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA). Ela estratifica a IC em quatro classes com base na manifestação de sintomas relacionados a atividades diárias e tolerância ao exercício. De maneira simplificada, a classe I é definida pela ausência de sintomas; a classe II apresenta limitação leve; a classe III é caracterizada por limitação importante, com sintomas moderados, e a classe IV é marcada pela presença de sintomas graves, no qual há incapacidade para realização de atividades diárias simples.⁶

A terceira forma de avaliação da IC é conhecida como classificação por estágios, foi elaborada pela American College

of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA), e baseia-se no desenvolvimento e progressão da doença. A IC ocorre em quatro estágios: estágio A, no qual há risco de desenvolver IC; estágio B, que consiste na presença de uma doença estrutural cardíaca e ausência de sintomas de IC; estágio C, que apresenta doença estrutural cardíaca associada a sintomas prévios ou atuais de IC; e, por fim, estágio D, no qual a IC é refratária ao tratamento clínico.⁶

Dentre as principais causas de IC destacam-se doença cardíaca isquêmica, hipertensão arterial e doença cardíaca valvar. Outras etiologias relacionadas são cardiomiopatias genéticas, amiloidose, cardiotoxicidade associada ao tratamento oncológico, abuso de álcool, taquicardia, miocardite, doenças autoimunes e outros.⁷

O tratamento farmacológico para IC já é bem estabelecido na prática médica e apresenta alguns pilares em comum para ICFER e ICFEP, como o uso inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), antagonista dos receptores mineralocorticoides e betabloqueadores. Especificamente para ICFER, a Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca atualizada (2021) orienta o uso de sacubitril-valsartana (recomendação IB) e inibidores de SGLT2 (recomendação IA), sendo esta última associada com redução da morte cardiovascular e hospitalização por IC. Em contrapartida, o tratamento específico da ICFEP não avançou tanto quanto o da ICFER, de modo que a recomendação atual se baseia na administração de diuréticos para redução da congestão e melhora dos sintomas, segundo as diretrizes da ACC/AHA.^{7,8}

Os inibidores de SGLT2 foram inicialmente estudados para o tratamento da diabetes mellitus (DM) tipo 2. No entanto, estudos demonstram que seus efeitos também podem colaborar com o tratamento da IC. O exato mecanismo de ação desse fármaco ainda é incerto, porém estudos mostram que este inibe a reabsorção da glicose, induzindo à glicosúria, reduzindo a razão insulina/glucagon e promovendo a lipólise por meio da oxidação de ácidos graxos livres. Como consequência, há um aumento na produção hepática de corpos cetônicos. Estes, por sua vez, são considerados supercombustíveis para o miocárdio, levando à maior disponibilidade de beta-hidroxibutirato ao cardiomiócito, e proporcionando, assim, uma melhora na função cardíaca.⁹

Além disso, parece promover a diurese osmótica e natriurese em pacientes com ou sem DM, assim como induz a glicosúria, reduzindo a pré-carga; e também melhora a função endotelial, diminuindo a pós-carga. Algumas teorias sobre suas ações foram pontuadas: 1) melhora do metabolismo miocárdico, aumentando a reserva energética cardíaca por meio da troca de substrato miocárdico; 2) inibe o transportador sódio-hidrogênio isoforma 1, elevando os níveis de cálcio mitocondrial; 3) promove redução da fibrose cardíaca; 4) diminui a produção de citocinas e adipocinas; e 5) reduz risco de desenvolvimento de arritmias atriais.^{2,10}

Diante desse contexto, considerando-se as evidências científicas sobre o impacto do tratamento medicamentoso com inibidores de SGLT2 na redução da mortalidade e hospitalização por IC, questiona-se a diferença nos efeitos de sua aplicabilidade nos pacientes com ICFER.

Artigo de Revisão

Objetivo

Realizar uma revisão de literatura integrativa qualitativa acerca da utilização dos inibidores de SGLT2 na IC e identificar o impacto do uso da medicação na insuficiência cardíaca de fração de ejeção reduzida (ICFER), demonstrando as principais diferenças de impacto cardiovascular nos ensaios clínicos e metanálises mais recentes (Figura Central).

Métodos

Trata-se de um estudo realizado por meio de uma revisão integrativa qualitativa da literatura nacional e internacional, a fim de estabelecer uma síntese da produção científica sobre a utilização dos inibidores de SGLT2 no contexto da IC.

Inicialmente, foi realizada a definição do tema do trabalho e a elaboração da pergunta norteadora, seguindo o formato PICO (Figura 1), assim como a definição da estratégia de busca, dos descritores e das bases de dados que seriam utilizadas.

Em seguida, houve a definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca dos artigos nas bases de dados e identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, a partir da leitura do resumo, palavras-chave e título das publicações de modo a avaliar a pertinência ou não do estudo à questão norteadora. Quando as informações contidas no resumo não foram suficientes, realizou-se a leitura integral.

Os critérios utilizados sob uma leitura criteriosa dos resumos ou textos na íntegra foram baseados tanto no tipo de estudo, sendo excluídos aqueles com pouca relevância científica, e aqueles em que não havia correlação com a utilização do fármaco analisado perante a IC, tendo em vista que muitos deles apresentavam análise diretamente relacionada com outras comorbidades associadas, sendo assim, excluídos da pesquisa.

Na etapa seguinte, foi realizada a categorização dos estudos selecionados de acordo com o grau de recomendação e força de evidência em: 1) Grau de recomendação A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (composto por metanálises ou ensaios clínicos randomizados) e 2) Grau de recomendação B: estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (composto por outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle), conforme a recomendação da Associação Médica Brasileira (AMB). Os estudos referentes aos graus C e D não foram incluídos.

A delimitação dos artigos escolhidos foi fundamental para evidenciar o rigor científico que sustenta a pesquisa, para proporcionar uma compreensão clara da robustez dos dados analisados, reforçando a credibilidade das conclusões e a relevância das discussões apresentadas.

Em seguida, os trabalhos foram dispostos numa tabela por meio do uso da matriz de síntese para análise crítica dos estudos selecionados (Tabela 1). A partir da interpretação e síntese dos resultados, foi realizada a comparação dos achados com o referencial teórico de forma descritiva, possibilitando a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada e formulação da discussão, de forma a atingir o objetivo deste estudo. Por fim, foi criado um documento para síntese das evidências encontradas no estudo e elaboração da revisão integrativa.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados em português e inglês, nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, SciELO e LILACS, de acordo com os descritores MeSH constantes na plataforma DeCS: “diabetes mellitus”, “insuficiência cardíaca”, “insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida” e “inibidores do transportador 2 de sódio-glicose”, publicados nos últimos 5 anos. O período de consulta ocorreu de setembro de 2023 a fevereiro de 2024. Constituíram critérios de exclusão as seguintes características: artigos experimentais, artigos como editorial, comunicações de revisores e artigos publicados de forma duplicada nas bases de dados.

Resultados

Foram encontrados 1.504 artigos publicados nas plataformas PubMed, SciELO, Cochrane Library e LILACS. Após análise conforme os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 17 trabalhos, sendo 11 da PubMed, 3 da SciELO, 2 da Cochrane Library e 1 da LILACS, os quais atenderam integralmente aos critérios de inclusão e exclusão (Figura 2).

Dentre os artigos selecionados, encontram-se revisões de literatura, metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados duplo cegos e estudo de coorte prospectivo (Figura 3).

A Tabela 1 apresenta um resumo dos principais artigos selecionados nesta revisão integrativa da literatura, contendo o título do trabalho, ano de publicação, base de dados e tópicos relevantes do artigo.

População	Pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)
Intervenção	Tratamento com inibidores de SGLT2
Controle	Placebo ou terapia padrão
Desfecho	Redução de hospitalização e mortalidade por IC

Figura 1 – Estratégia PICO aplicada para a definição da pergunta norteadora.

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Principais características dos principais estudos incluídos na revisão integrativa

Título do Artigo	Ano de publicação Base de dados	Nº de pacientes do estudo / Estudos incluídos	Tópicos Relevantes
Diabetes and heart failure. Are type two sodium-glucose cotransporter inhibitors the future of treatment? ¹¹	2022 Scielo	EMPAREG-OUTCOME: 7020 DECLARE-TIMI 58: 17160 DAPA-HF: 4744 CANVAS R: 10142	Redução da taxa de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. Diminuição do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. Redução dos níveis de HbA1c.
Diabetes y enfermedad cardiovascular ¹²	2021 Scielo	EMPAREG-OUTCOME: 7020 DECLARE-TIMI 58: 17160 DAPA-HF: 4744 CREDENCE: 4401	A terapêutica na DM está em constante avanço, inclusive com novos fármacos que atuam como uma ferramenta a mais para diminuição da glicemia e eventos cardiovasculares maiores.
Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Results of DAPA-HF ¹³	2021 PubMed	DAPA-HF: 4744	A mortalidade, a morbidade e os sintomas foram melhorados pela dapagliflozina em pacientes com ICfEr, em comparação com placebo, apesar da função renal basal.
SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a paradigm shift towards dual cardio-renal protection ¹⁴	2022 PubMed	DAPA-HF: 4744 EMPEROR-Reduced: 3730 SOLOIST-WHF: 1222 EMPULSE-HF: 530 EMPIRE-HF: 190	Considerados juntos, os estudos sugerem que o início precoce de iSGLT2 em pacientes hospitalizados por IC aguda pode reduzir a hospitalização e mortalidade. DAPA-HF e EMPEROR-Reduced associados à redução de risco de modo similar, independentemente da idade avançada, etiologia e duração da IC, assim como da presença de DPOC, DM e função renal prejudicada. O efeito protetor renal é uma evolução importante no tratamento da ICfEr.
Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors and Heart Failure A Review of the State of the Art ¹⁵	2023 Scielo	EMPAREG: 7020 CANVAS: 10.142 DECLARE-TIMI 58: 17.160 DAPA-HF: 4744 EMPEROR-Reduced: 3730 EMPEROR-Preserved: 5988 DELIVER Trial: 6263	Os iSGLT2 têm demonstrado benefícios significativos na redução da mortalidade cardiovascular e das hospitalizações por IC, independentemente da presença ou ausência de DM2, e do fenótipo de IC com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).
Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: an updated systematic review and meta-analysis ¹⁶	2022 PubMed	EMPEROR-Preserved: 5988 SOLOIST-WHF: 256 DELIVER Trial: 6263 DECLARE-TIMI 58: 808 VERTIS-CV: 1007 SCORED: 1667	Essa metanálise de pacientes com insuficiência cardíaca de FEVE menor que 40% mostrou que os inibidores de SGLT2 reduziram significativamente o risco do composto de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, mas não a morte cardiovascular e morte por todas as causas. No entanto, dado que os inibidores de SGLT2 podem reduzir o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca, eles devem ser considerados o tratamento fundamental para todos os pacientes com ICfEr.
Efficacy of sacubitril-valsartan and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis ¹⁷	2023 PubMed	DAPA-HF: 4744 EMPEROR-Reduced: 3730 EMPIRE-HF: 190 Hsiao et al: 2312 Jiang et al: 136 Karabulut et al: 244	A combinação de sacubitril-valsartana (SV) e iSGLT2 pode ter um efeito cardiovascular protetor maior e minimizar o risco de morte ou hospitalização devido à ICfEr. Além disso, houve melhora na FEVE. A combinação foi, inclusive, mais eficaz em comparação ao tratamento com SV isoladamente.
Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial ¹⁸	2019 PubMed	EMPA-REG OUTCOME trial and EMPEROR-Reduced trial	A empagliflozina pode contribuir significativamente para as abordagens atuais que estabeleceram benefícios no tratamento da insuficiência cardíaca crônica com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
The dawn of the four-drug era? SGLT2 inhibition in heart failure with reduced ejection fraction ¹⁹	2021 PubMed	EMPAREG: 7020 CANVAS: 10.142 DECLARE-TIMI 58: 17.160 DAPA-HF: 4744 EMPEROR-Reduced: 3730 VERTIS-CV: 1007	Aprovação de publicações dados de resultados cardiovasculares para três desses agentes (canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina) mostrou uma melhoria inesperada nos desfechos cardiovasculares, incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade, entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares ou fatores de risco estabelecidos.

Artigo de Revisão

Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction ²⁰	2020 Cochrane	EMPEROR-Reduced Trial: 3730	Em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, a empagliflozina reduziu o risco e o número total de pacientes internados e ambulatoriais agravamento dos eventos de insuficiência cardíaca, com benefícios observados logo após o início do tratamento e mantidos durante a terapia duplo-cega.
Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan ²¹	2020 Cochrane	DAPA-HF Trial: 4744	A dapagliflozina foi igualmente eficaz e segura em pacientes que estavam e que não estavam tomando sacubitril/valsartana no ensaio DAPA-HF, que sugeriu que o uso de ambos os agentes em conjunto poderia reduzir ainda mais morbidade e mortalidade em pacientes com ICfEr. (Dapagliflozina e prevenção de resultados adversos na insuficiência cardíaca).
Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on nutritional status in heart failure with reduced ejection fraction ²²	2022 PubMed	153	Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida sintomáticos, apesar do tratamento médico ideal, a adição de um inibidor do cotransportador-2 de sódio-glicose para o tratamento pode melhorar significativamente o estado nutricional e funcional.

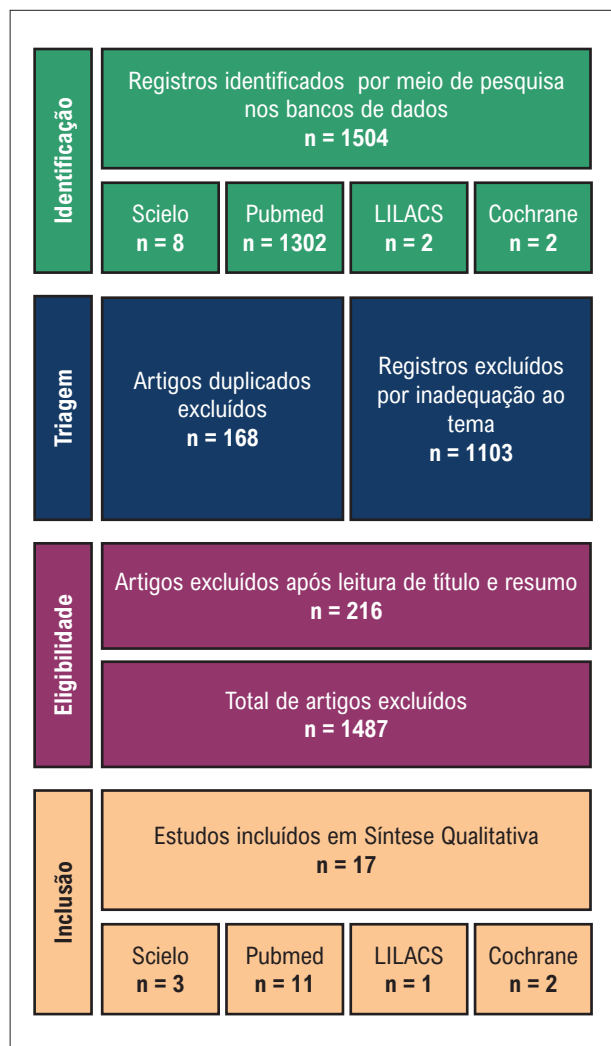


Figura 2 – Fluxograma da seleção de artigos incluídos.

Dentre os estudos analisados para ICfEr (FEVE < 40%) nos últimos cinco anos, grande parte analisou dois grandes ensaios (DAPA-HF e EMPEROR), os quais concluíram que os inibidores de SGLT2 beneficiaram significativamente os pacientes com ICfEr crônica. Além disso, os estudos recomendam o início precoce para aqueles que apresentam ICfEr crônica e sintomática, com dapagliflozina ou empagliflozina, sejam diabéticos ou não, pois se constatou nos estudos que houve melhora a taxa de hospitalização por IC, mortalidade, quadro clínico e declínio da função renal.

Por finalidade, dentre os artigos selecionados, foram notados poucos efeitos adversos por uso dos inibidores de SGLT2. Além do mais, foi dada ênfase em apenas um estudo que o uso da medicação em pacientes anêmicos levou ao aumento do hematócrito e melhora do quadro clínico. Contudo, abordou-se em outro estudo o elevado custo da medicação, e suas vantagens no custo-benefício se houver uma redução em torno de 43%, fazendo com que possivelmente os desfechos analisados seriam melhores.

Discussão

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) são uma classe relativamente nova de medicamentos anti-hiperglicêmicos com efeitos semelhantes no controle da glicose, peso corporal e pressão arterial. Evidências emergentes indicam agora que esses medicamentos podem ter um efeito benéfico nos resultados da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICfEr).

Dados de resultados cardiovasculares pós-aprovação para três desses agentes (canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina) mostraram uma melhora inesperada nos desfechos cardiovasculares, incluindo hospitalização por IC e mortalidade, entre pacientes com ou sem diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença ou fator de risco cardiovascular estabelecido. Esse contexto relaciona-se ao estudo EMPEROR-Reduced, que incluiu 3730 pacientes sintomáticos com ICfEr (FE ≤ 40%),

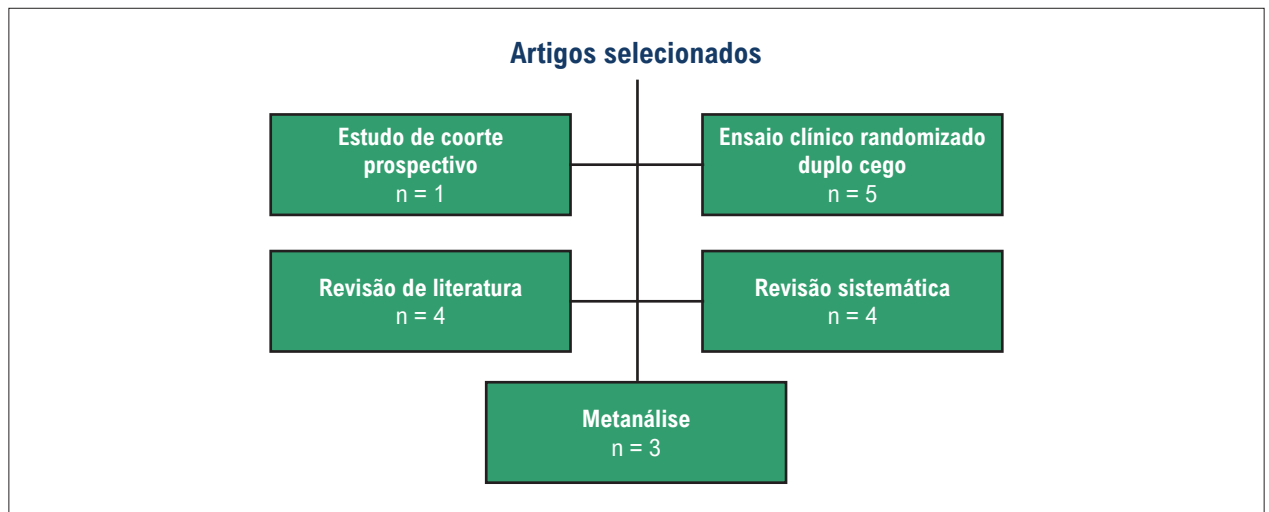


Figura 3 – Categorização dos artigos analisados conforme tipo de estudo.

aleatoriamente designados para receber empagliflozina ou placebo. Após uma mediana de 16 meses, a empagliflozina mostrou uma redução de 25% na morte cardiovascular combinada ou hospitalização por IC, evidenciando o efeito benéfico de tais medicações em pacientes com ICfEr. Quanto à canagliflozina, a mesma pesquisa cita que, no CANVAS, a canagliflozina causou uma redução de 14% no desfecho combinado de eventos cardiovasculares de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral ao longo de 3,6 anos de acompanhamento^{10,23,24}.

O exato mecanismo para o benefício cardiovascular dos inibidores de SGLT-2, que reduzem a reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal dos rins, permanece desconhecido, embora as propriedades diuréticas e alterações favoráveis no metabolismo cardíaco por alteração do uso de substrato cardíaco tenham sido postuladas. Apesar de não se saber exatamente o mecanismo dos inibidores de SGLT2 que levam a um benefício cardiovascular, um estudo demonstrou que os “inibidores do transportador de sódio-glicose-(SGLT)-2 previnem a hospitalização incidente por IC em pacientes com diabetes. Foi observado recentemente que a dapagliflozina reduz o composto de morte cardiovascular ou agravamento da IC em pacientes com ICfEr no DAPA-HF (Dapagliflozina e prevenção de resultados adversos em IC)”^{2,25,26}.

Além disso, no estudo EMPAREG OUTCOME, a empagliflozina reduziu o risco de infarto e morte súbitas. Em nenhum dos três estudos, os benefícios dos inibidores de SGLT2 na IC puderam ser explicados pelas ações desses medicamentos como diuréticos ou agentes anti-hiperglicêmicos. Essas observações levantam a possibilidade de que os inibidores de SGLT2 possam reduzir a morbidade e a mortalidade em pacientes com IC estabelecida, incluindo aqueles sem diabetes.^{7,27}

Os estudos selecionados, demonstraram definitivamente que a empagliflozina e a dapagliflozina, respectivamente, reduzem o risco e o número total de pacientes internados e ambulatoriais com agravamento dos eventos de IC, apresentando benefícios observados logo após o início do tratamento e mantida durante a terapia duplo-cega.^{28,29}

No estudo DAPA-HF, foram acompanhados 4.744 pacientes, comparando o efeito da dapagliflozina com o do placebo, na incidência de agravamentos na insuficiência cardíaca e na Mortalidade em pacientes com IC crônica.

Tal como acontece com outros inibidores do SGLT2, a dapagliflozina provoca pequenas reduções na pressão arterial e no peso, um pequeno aumento inicial na creatinina (embora o tratamento a longo prazo com inibidores do SGLT2 pareça ser renoprotetor na diabetes tipo 2), bem como um aumento no risco de infecção micótica genital.^{22,30,31}

Que mecanismos podem então ser responsáveis por um efeito cardioprotetor tão marcante dos inibidores de SGLT2 na ICfEr?

Os inibidores de SGLT2 aumentam os níveis de corpos cetônicos em jejum e, portanto, foi levantada a hipótese de que eles melhorem a utilização desse eficiente combustível metabólico na IC. No entanto, os resultados de estudos experimentais forneceram suporte inconsistente para esta hipótese. Em vez disso, foi proposto que os inibidores de SGLT2 podem retardar o curso da lesão e perda de cardiomiócitos, inibindo o sódio-trocador de hidrogênio-1 (NHE-1) no miocárdio, cuja hiperatividade pode levar a aumentos de sódio e cálcio intracelulares, o que pode prejudicar a função e a viabilidade dos cardiomiócitos. Curiosamente, a empagliflozina também demonstrou inibir a ativação de Ca^{++} / quinase II dependente de calmodulina, que contribui para a ativação de NHE-1 no coração. As ações da empagliflozina para prevenir a sobrecarga de cálcio podem explicar por que a droga previne o declínio dependente do tempo na função cardíaca sistólica observada em IC experimental induzida por sobrecarga de pressão.^{20,32,33} Independentemente dos mecanismos que possam estar em jogo, o estudo EMPEROR-Reduced está bem posicionado para determinar se a adição de inibidores de SGLT2 poderia adicionar significativamente às abordagens atuais que estabeleceram benefícios no tratamento da IC crônica. É provável que as conclusões do ensaio avancem tanto na nossa compreensão da doença como nas nossas opções de tratamento.³⁴⁻³⁶

Limitações

Esse estudo tem um viés de seleção de artigos mais recentes sobre o tema que apenas ratificaram estudos pregressos sobre o uso de ISGLT2. Também temos uma falta de padronização dos estudos selecionados, com uma maior quantidade de artigos de revisões sistemáticas e metanálises. Tornam-se necessários novos estudos randomizados com uso de ISGLT2 em contextos de ICFER em diferentes cenários, como IC Aguda ou IC em pacientes com fração de ejeção melhorada.

Conclusão

Conclui-se que os inibidores de SGLT2 obtiveram benefícios significativos para os pacientes com ICFER. Estudos como o DAPA-HF evidenciaram que a dapagliflozina reduz hospitalizações e mortes cardiovasculares em pacientes com IC, independentemente de seu status glicêmico. As recentes diretrizes já incorporam os ISGLT2 para o tratamento da ICFER devido às fortes evidências científicas. Portanto, entende-se que o medicamento teve um impacto positivo na qualidade de vida e morbimortalidade, sendo considerado atualmente uma parte essencial do tratamento para IC.

Referências

1. Alexsander R, Bessa LLC, Silveira AVD, Souza IG, Ferreira GFS, Souza GP, et al. Análise Epidemiológica por Insuficiência Cardíaca no Brasil. *Braz Med Students*. 2022;6(9):1-8. doi: 10.53843/bms.v6i9.224.
2. Bocchi EA, Biolo A, Moura LZ, Figueiredo Neto JA, Montenegro CEL, Albuquerque DC. Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(2):355-8. doi: 10.36660/abc.20210031.
3. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21):00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
4. Hundertmark MJ, Adler A, Antoniadou C, Coleman R, Griffin JL, Holman RR, et al. Assessment of Cardiac Energy Metabolism, Function, and Physiology in Patients with Heart Failure Taking Empagliflozin: The Randomized, Controlled EMPA-VISION Trial. *Circulation*. 2023;147(22):1654-69. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062021.
5. 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. *J Card Fail*. 2022;28(5):e1-e167. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.02.010.
6. 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.
7. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Multicenter Randomized Trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-60. doi: 10.1038/s41591-021-01536-x.
8. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Bispo IGA, Chaves GM; Obtenção de dados: Chaves GM, Amorim G; Análise e interpretação dos dados: Fernandes MG, Yamamoto LH; Redação do manuscrito: Bispo IGA, Chaves GM, Fernandes MG, Yamamoto LH, Amorim G; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Bispo IGA.

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.

9. McMurray 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.
10. 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.
11. Almero-Ballesteros B, Tarraga-Marcos L, Madrona-Marcos F, Romero-de-Avila JM, Tárraga-López J. Diabetes and Heart Failure. Are Type Two Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors the Future of Treatment? *J Negat No Posit Results*. 2022; 7(2):209-34. doi: 10.19230/jonnpr.4443.
12. Guamán C, Acosta W, Alvarez C, Hasbun B. Diabetes y Enfermedad Cardiovascular. *Rev Urug Cardiol*. 2021;36(1):7-18. doi: 10.29277/c Cardio.36.1.4.
13. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021;143(4):298-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
14. Rastogi T, Girerd N. SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Paradigm Shift Toward Dual Cardio-Renal Protection. *Heart Fail Clin*. 2022;18(4):561-77. doi: 10.1016/j.hfc.2022.03.006.
15. Meza-González YA, Alfonso-Arrieta N, Salas-Solozano S, Florez-García V. Sodium-Glucose Co-Transporter Type 2 Inhibitors and Heart Failure: A Review of the State of the Art. *Iberoam J Med*. 2023;5(2):68-77. doi: 10.53986/ibjm.2023.0009
16. Wang Y, Gao T, Meng C, Li S, Bi L, Geng Y, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Med Res*. 2022;1(1):314. doi: 10.1186/s40001-022-00945-z.

17. Mo X, Lu P, Yang X. Efficacy of Sacubitril-Valsartan and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Cardiol.* 2023;46(10):1137-45. doi: 10.1002/clc.24085.
18. Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition with Empagliflozin on Morbidity and Mortality of Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Reduced Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1270-78. doi: 10.1002/ehf.1536.
19. Genuardi MV, Mather PJ. The Dawn of the Four-Drug Era? SGLT2 Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2021;15:17539447211002678. doi: 10.1177/17539447211002678.
20. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021;143(4):326-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.
21. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients with HFrEF Treated with Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):811-8. doi: 10.1016/j.jchf.2020.04.008.
22. Arslan K, Yilmaz E, Aydın E. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Nutritional Status in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(11):1576-81. doi: 10.1590/1806-9282.20220737.
23. Botelho LLR, Cunha CCR, Macedo M. O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais. *Gest Soci.* 2011;5(11):121-36. doi: 10.21171/ges.v5i11.1220.
24. Anker SD, Butler J, Packer M. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. Reply. *N Engl J Med.* 2022;386(21):e57. doi: 10.1056/NEJMc2118470.
25. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Ofstad AP, Ferreira JP, et al. Empagliflozin for Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction with and Without Diabetes. *Circulation.* 2022;146(9):676-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.
26. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, Suzuki T, Yoneoka D, Nishikawa Y, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors for People with Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013650. doi: 10.1002/14651858.CD013650.pub2.
27. Lin Y, Cai Z, Yuan J, Liu H, Pang X, Chen Q, et al. Effect of Pharmacological Treatment on Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):237. doi: 10.1186/s12933-022-01679-2.
28. Lorenzi AB, Kaplinsky E, Zambrano MR, Chaume LT, Rosas JM. Emerging Concepts in Heart Failure Management and Treatment: Focus on SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Drugs Context.* 2023;12:2022-7-1. doi: 10.7573/dic.2022-7-1.
29. Pandey AK, Bhatt DL, Pandey A, Marx N, Cosentino F, Pandey A, et al. Mechanisms of Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3640-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehad389.
30. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
31. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Ali O, Corballis N, Chousou PA, et al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):e227-9. doi: 10.1093/eurjpc/zwab189.
32. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. A Trial to Evaluate the Effect of the Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):665-75. doi: 10.1002/ehf.1432.
33. Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, Khush KK, Spertus JA, Heidenreich PA, et al. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin for Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(8):926-35. doi: 10.1001/jamacardio.2021.1437.
34. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al. Impact of Anaemia and the Effect of Empagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Findings from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(4):708-15. doi: 10.1002/ehf.2409.
35. Monzo L, Ferrari I, Cicogna F, Tota C, Calò L. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Eligibility in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Int J Cardiol.* 2021;341:56-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.035.
36. Clark KAA. The Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction: New Guidelines Hot off the Press and Directly into Guidelines! *Postgrad Med J.* 2023;99(1176):1052-7. doi: 10.1093/postmj/qgad022.

