

INIBIDORES SGLT2 NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA

SGLT2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION

Pedro Toscano Paffer^{1,2}, Isabelly Regina Bezerra de Albuquerque Cortez¹, Marcelo Danilo Damasso Lisboa Costa^{1,2}, Maria Rosália da Costa Neta¹, Marina Lins Tavares Pedroza Monteiro^{1,2}, Vitória Maria Terra Lopes^{1,2}, Silvio Hock de Paffer Filho³

¹ Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina de Olinda; ² Membro da Liga Acadêmica de Cardiologia de Olinda (LIACO); ³ Professor da Faculdade de Medicina de Olinda

Enviado: 27/10/2022 | Aprovado: 08/12/2022

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O uso do *sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors* (ISGLT2) em portadores de IC evidenciou eficácia na diminuição de mortalidade e internação.

Metodologia: Para conduzir a presente pesquisa, realizou-se estudo bibliográfico nas principais bases de dados e analisou-se os benefícios do ISGLT2 nas principais revistas de alto impacto.

Discussão: O EMPA-REG revelou menor mortalidade no uso de empaglifozina comparado ao placebo (3,7% contra 5,7%). A canaglifozina (estudo CANVAS) evidenciou uma redução de 14% no risco de morte por doença cardiovascular (DCV) em pacientes sem a referida condição cardíaca, contudo, a redução foi de 18% em pacientes com DCV conhecida. O DECLARE-TIMI 58 evidenciou que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 possuem menor risco de IC e falecimento por eventos cardiovasculares entre aqueles que utilizaram a dapaglifozina comparados ao placebo (4,9% contra 5,8%). No *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF), o número de mortes por causa cardiovascular foi de 9,7% contra 11,5% dos pacientes que tomaram placebo. No estudo EMPEROR-REDUCED, o desfecho primário ocorreu em 361 dos 1863 pacientes (19,4%) que receberam empaglifozina, em comparação com 462 dos 1867 pacientes (24,7%) no grupo que recebeu placebo. No estudo SOLOIST-WHF, analisando o efeito da sotaglifozina, observou-se que o desfecho primário ocorreu em 245 pacientes no grupo que recebeu o medicamento comparado com 355 pacientes no grupo que recebeu placebo. **Conclusão:** Os pacientes com IC ganharam uma nova opção para o seu tratamento, a qual é, inclusive, citada nas diretrizes mais recentes de todo o mundo. No entanto, ainda são necessários novos estudos para avaliar sua eficácia e aplicabilidade na IC com fração de ejeção preservada.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; insuficiência cardíaca; doenças cardiovasculares; doença renal crônica; mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by decreased left ventricular ejection fraction. The use of sodium-glucose transporter 2 inhibitors (ISGLT2) in patients with HF showed efficacy in reducing mortality and hospitalization. **Methodology:** A bibliographic survey was carried out in the main databases, analyzing the benefits of ISGLT2 in the main high-impact journals. **Discussion:** EMPAREG showed a lower mortality in the use of empagliflozin compared to the group that received the placebo (3.7% vs. 5.7%). The canagliflozin study, CANVAS, showed a 14% lower risk of cardiovascular death in patients without cardiovascular disease (CVD), whereas in patients with known CVD, it decreased by 18%. DECLARE-TIMI 58 showed that in patients with DM2 there is a lower risk of HF and death from cardiovascular events among patients who used Dapagliflozin compared to patients who received placebo (4.9% vs. 5.8). In DAPA HF, the number of deaths from cardiovascular causes was 9.7% vs 11.5% of patients who took placebo. In EMPER-



OR-REDUCED, with Empaglifozin, the primary endpoint occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the drug group against 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group. SOLOIST-WHF, analyzing the drug Sotagliflozin, observed the occurrence of a primary outcome in 245 patients in the drug group and 355 in the placebo group. **Conclusion:** Patients with HF have gained a new drug class for their treatment, being even mentioned in the most recent guidelines around the world, still needing more studies to test its efficacy in HF with preserved ejection fraction.

Key words: Diabetes mellitus; Heart Failure; Cardiovascular Diseases; Renal Insufficiency, Chronic; Mortality.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela dispneia ou limitação aos esforços causada em razão do comprometimento do enchimento ventricular ou ejeção de sangue, ou ambos. Pode ser classificada quanto a sua fração de ejeção, podendo ser preservada (maior ou igual 50%), intermediária (entre 41% e 49%) ou reduzida (menor ou igual a 40%)^{1,2}.

Nos últimos anos, estudos sobre o uso de *sodium-glucose linked transporter 2 inhibitors* (SGLT2) mostraram a eficácia desta classe de antidiabéticos orais para a diminuição de internação e mortalidade decorrentes da insuficiência cardíaca³. Os SGLT2 são medicações inicialmente pensadas para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entretanto, parecem abranger um leque de outras doenças. Recentemente descobriram-se seus efeitos benéficos em pacientes com risco cardiovascular, com destaque para IC com fração de ejeção reduzida (ICFER)⁴.

O mecanismo de ação dos SGLT2 na DM2 é a redução da reabsorção renal de glicose ao inibir o cotransportador sódio-glicose 2 no túbulo proximal do néfron. Ainda não se sabe qual é o mecanismo de ação dos SGLT2 na IC, contudo, os principais estudos sobre o tópico (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure [DAPA-HF]*, *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease [DAPA-CKD]*, *EMPEROR-Reduced* e *SOLOIST-WHF*) evidenciaram a diminuição das mortes e hospitalizações por causas cardiovasculares⁵⁻¹¹.

METODOLOGIA

Para a seleção dos artigos utilizados nesta re-

visão, foram incluídos inicialmente os estudos randomizados que credenciaram a classe medicamentosa a ser incorporada na prática clínica e nos *guidelines* mais atualizados em todo o mundo. Após esta primeira seleção, foram escolhidas leituras complementares, com revisões publicadas em revistas de alto impacto, como *Lancet*, *The New England Journal of Medicine* e *Circulation*.

Para complementar a revisão acerca do tema, foram selecionados artigos contendo outros benefícios do SGLT2, como a proteção renovascular, e revisitada a literatura sobre o tratamento da IC.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ICFER é o mais importante tipo de IC, pois já possui uma base terapêutica elucidada e tratamentos estabelecidos, como diuréticos para aliviar os sintomas, medicamentos modificadoras da doença e terapias com dispositivos^{12,13}.

Os pacientes com ICFER devem ser tratados com um β -bloqueador e um inibidor do receptor da angiotensina-nepрилisina, exceto se houver contraindicações específicas. A terapia fundamental pode incluir a enzima conversora de angiotensina ou o sensor de angiotensina. Um antagonista do receptor mineralocorticoide pode ser adicionado em casos de sintomas persistentes^{14,15}.

Os SGLT2 são uma classe de antidiabéticos orais que, em estudos recentes, demonstraram efeitos benéficos em pacientes com doença cardiovascular (DCV). Fazem parte desta classe as drogas empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina e sotagliflozina, e foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito dessas em pacientes diabéticos ou não¹⁶.

Um dos primeiros estudos de alto impacto foi o EMPAREG, publicado em 2015, que avaliou

7.020 pacientes com DM2 e alguma DCV prévia e possuiu seguimento médio de três anos. Foi a primeira análise a mostrar eficácia do ISGLT2 em DCV. Notando-se pacientes com DM2 com alto risco de eventos de natureza cardíaca que receberam empagliflozina, em comparação com placebo, observou-se uma taxa mais baixa de desfecho cardiovascular composto primário e de morte por qualquer causa quando o medicamento do estudo foi adicionado ao tratamento padrão. O resultado primário foi a morte por causas cardiovasculares. Isso ocorreu em 490 de 4687 pacientes (10,5%) no grupo de empagliflozina, e em 282 de 2333 pacientes (12,1%) no grupo de placebo. A razão de risco no grupo de empagliflozina foi de 0,86 ($p < 0,001$, IC95% 0,74 - 0,99)^{5,17}.

A pesquisa da canagliflozina (CANVAS), publicada em 2017, realizada com 10.142 pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular e seguimento médio de 3,5 anos, mostrou que os desfechos primários (morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou hospitalização por causas cardíacas) foram menos frequentes no grupo em uso da canagliflozina em comparação ao grupo em uso do placebo (26,9 a 31,5 a cada 1000 pacientes por ano, $p < 0,001$, IC95% 0,75 - 0,97). Contudo, este estudo também verificou um aumento de cerca de 56% no risco de amputações naqueles pacientes em uso de canagliflozina^{6,18,19}.

A dapagliflozina, uma das drogas mais recentes da classe, possui dois estudos de impacto sobre sua eficácia. Além disso, foi publicado em 2019 o DECLARE-TIMI 58, que acompanhou 17.160 pacientes por um período médio de 4 anos, sendo que 7 mil destes possuíam alguma doença aterosclerótica. Foi evidenciada a diminuição significativa de morte cardiovascular ou hospitalização por IC ($p = 0,005$, IC95% 0,73 - 0,95), associando a isso a achados indicando que a dapagliflozina não resulta em uma diminuição significativa de eventos cardíacos maiores, porém resulta em resultados renais adversos ($p = 0,17$, IC95% 0,84 - 1,03)^{7,20}.

Um estudo publicado sobre a dapagliflozina em setembro de 2019, o DAPA HF, com 4.744 pacientes diagnosticados com ICFER e acompanhados por uma média de 1,5 ano, o risco de agravamento da insuficiência cardíaca ou mor-

te por causas cardiovasculares foi menor entre aqueles que receberam dapagliflozina do que entre os que receberam placebo. Independentemente do DM2, observaram-se 2% a menos de morte (9,6% com uso de dapagliflozina comparado a 11,5 do grupo placebo; IC95% 0,69 - 0,98) e 3,7% a menos de hospitalização (9,7% com uso de dapagliflozina comparado a 13,4 do grupo placebo; IC95% 0,59 - 0,83) no desfecho primário ($p < 0,001$)^{7,8,21}.

O estudo DAPA-CKD buscou avaliar a eficácia e segurança a longo prazo da dapagliflozina em pacientes com doença renal crônica com ou sem DM2. Publicado em setembro de 2020, o estudo foi realizado com cerca de 4.304 participantes, sendo 2.906 (67,5%) com DM2 e taxa de filtração glomerular média de 43,1 ml/min por 1,73 m². O estudo concluiu que indivíduos com doença renal crônica com ou sem DM2 que receberam a dapagliflozina tiveram risco menor de desfechos primário em comparação aos que receberam placebo. Além disso, foi observado que aqueles que receberam a droga tiveram menor risco de morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC e uma maior sobrevida comparado ao placebo: 100 (4,6%) em relação ao grupo placebo 138 (6,4%) ($p = 0,009$, IC95% 0,55 - 0,92). Dos que apresentaram desfechos primários, 112 dos que utilizaram a medicação (5,2%, IC95% 0,42 - 0,67) tiveram queda da taxa de filtração glomerular estimada em mais de 50%^{9,22}.

O *EMPEROR-Reduced*, estudo duplo cego publicado em 2020, analisou 3.730 pacientes com fração de ejeção menor que 40% e apresentou resultados consistentes na presença ou não de DM2. Destes pacientes, 1.863 receberam empagliflozina 10 mg 1x ao dia por 16 meses e os outros 1.867 receberam placebo. O desfecho primário ocorreu em 361 dos 1.863 (19,4%) no grupo que recebeu empagliflozina, e em 462 dos 1.867 (24,7%) no grupo placebo ($p < 0,001$, IC95% 0,65 - 0,86). Os indivíduos em terapia recomendada no grupo da empagliflozina tiveram menor risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca independentemente de serem ou não diabéticos. A diminuição da taxa de função glomerular foi mais lenta, com menor risco de problemas renais graves no grupo que recebeu a droga,

embora infecções geniturinárias não complicadas tenham sido reportadas com mais frequência^{10,23,24}.

Em novembro de 2020, foi publicado o estudo SOLOIST-WHF no *New England Journal of Medicine*, o mais recente estudo envolvendo um medicamento ISGLT2, que buscou avaliar a segurança e benefícios da sotagliflozina em pacientes com DM2 e internação recente por IC descompensada. A pesquisa contou com 1222 participantes, sendo divididos em 608 no grupo da sotagliflozina e 614 no grupo placebo. Um total de 600 desfechos primários ocorreram, sendo registrados 245 no grupo do fármaco e 355 no placebo ($p < 0,001$, IC95% 0,52 - 0,85). Aqueles que receberam a sotagliflozina tiveram redução da mortalidade cardiovascular e necessidade de internação devido à IC. Apesar do estudo ter sido encerrado precocemente em razão da perda de fundos do patrocinador, evidenciaram-se os benefícios desse medicamento diante pacientes com DM2 e IC^{11,25,26}.

CONCLUSÃO

Os ISGLT2 são muito promissores em relação ao futuro tratamento da IC, em especial pacientes com alguma outra comorbidade preexistente, como diabetes e doença renal crônica. Porém, são necessários mais estudos para elucidação sobre a sua real efetividade e eficácia. Nesse contexto, esperam-se estudos mais robustos para IC com fração de ejeção preservada, tendo em vista o benefício demonstrado por essas medicações nos pacientes com fração de ejeção reduzida. Nas futuras orientações internacionais e brasileiras de cardiologia, é provável que haja atualizações sobre o uso dessas novas drogas no tratamento de DCV.

REFERÊNCIAS

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi J. Heart Failure With Reduces Ejection Fraction. *JAMA*. 2020;324(5):488-504
2. Tanai E, Frants S. Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. 2016;6:187-214
3. Ghosh RK, Ghosh GC, Gupta M et al. Sodium Glucose Co-transporter 2 Inhibitors and Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2019;124(11):1790-1796
4. Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ et al. Effects of the SGLT 2 inhibitor dapagliflozin on proteinúria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blinded, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):582-593
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128
6. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, Zeeuw D et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008
9. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
10. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446
11. Bhatt DL, Szarek M, Steg G, Cannon CP et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:117-128
12. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058
13. Burnett H, Earley A, Voors AA et al. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circ Hear Fail*. 2017;10(1) e003529
14. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BJM* 2013;346:f55
15. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD003838.
16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137-e161.
17. Udell JÁ, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):356-366
18. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(4):262
19. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-113

20. Ahmad FS, Ning H, Rich JD, Yancy CW, Llyod-Jones DM, Wilkins JT. Hypertension, Obesity, Diabetes, and Heart Failure-Free Survival: The Cardiovascular Disease Lifetime Risk Pooling Project. *JACC Heart Fail.* 2016;4(12):911-919
21. Hicks KA, Mahhaffey KW, Mehran R et al. 2017 Cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. *Circulation* 2018;150:604-612
22. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SB, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018;94:26-39
23. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9
24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2528-36.
25. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. The DAPA-HF trial: a momentous victory in the war against heart failure. *Cell Metab* 2019;30:847-9
26. Verma S, Bhatt DL. More CREDENCE for SGLT2 inhibition. *Circulation* 2019;140:1448-50