

Uso de inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Use of SGLT2 inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction

DOI:10.34119/bjhrv4n5-209

Recebimento dos originais: 05/08/2021

Aceitação para publicação: 01/09/2021

Roberta Ellen Santos Oliveira

Acadêmica de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: robertaellensoliveira@gmail.com

André Álvares Figueiredo Silva

Médico, pela Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas - Campus Alfenas

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas

Endereço: Rodovia MG 179, Km 0, Bairro Loteamento Trevo - Alfenas, Minas Gerais, CEP: 37132-440

E-mail: figueiredo-alvares@hotmail.com

Helena Quintão de Albergaria Caus

Acadêmica de Medicina, pelo Centro Universitário de Belo Horizonte - UniBH

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Bairro Buritis - Belo Horizonte, Minas Gerais CEP: 30575-180

E-mail: helena.qac@gmail.com

Lara Sampaio Gonçalves Leite

Médica, pela Universidade Federal do Piauí

Instituição: Universidade Federal do Piauí

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, s/n, Bairro Ininga - Teresina, Piauí, CEP: 64049-550

E-mail: lara.ssampaio@gmail.com

Letícia Almeida Souza

Acadêmica de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: leticia.asouza@hotmail.com

Lucas Lopes Barbosa

Acadêmico de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: lucaslopesbarbosa@gmail.com

Lucas Lopes Campos

Acadêmico de Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: lucaslopescampos2000@gmail.com

Lucas Lopes Moser

Acadêmico de Medicina, pela Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI
Instituição: Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI
Endereço: Rua Uruguai, 458, Bairro Centro - Itajaí, Santa Catarina, CEP: 88302-901
E-mail: lucasmoser@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Insuficiência cardíaca (IC) provoca sintomatologia de baixo débito e congestão pulmonar. Sua prevalência tem aumentado, caracterizando-se como a principal causa de hospitalização e elevada taxa de mortalidade. Em pacientes diabéticos, existe associação de risco aumentado de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER). **METODOLOGIA:** Revisão narrativa da literatura com busca nas bases de dados PubMed e LILACS, utilizando os descritores “SGLT-2 inhibitors”, “heart failure” e “ventricular ejection fraction”. **RESULTADOS:** A amostra final contemplou 17 estudos, sendo o ano de 2020 o de maior evidência. Dentre os artigos selecionados, oito mostraram maior relevância e destacaram-se como principais referenciais teóricos. **DISCUSSÃO:** IC é uma síndrome na qual há dificuldade do coração em manter a adequada perfusão tecidual. O uso de inibidores de SGLT2 mostra redução significativa do risco de hospitalização por IC. Esses fármacos atuam para reduzir a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais e possuem benefícios no sistema renal e cardiovascular que corroboram com a redução da mortalidade e reinternações decorrentes da ICFER. Além disso, são bem tolerados, sendo que os efeitos adversos graves são pouco frequentes. **CONCLUSÃO:** Os inibidores de SGLT2 se mostram benéficos em pacientes com ICFER, por proporcionar controle glicêmico e efeitos cardioprotetores e renoprotetores.

Palavras-chave: Fração de ejeção ventricular; Inibidores de SGLT2; Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure (HF) causes symptoms of low output and pulmonary congestion. Its high prevalence, characterized as the main cause of hospitalization and high mortality rate. In diabetic patients, there is an association of increased risk of heart failure with reduced ejection fraction (HFRF). **METHODOLOGY:** Narrative literature review with search in PubMed and LILACS databases, using the descriptors “SGLT-2 inhibitors”, “heart failure” and “ventricular ejection fraction”. **RESULTS:** The final sample included 17 studies, with the year 2020 being the most evident. Among the selected articles, eight qualified and stood out as the main theoretical references. **DISCUSSION:** HF is a syndrome in which the heart has difficulty in maintaining adequate tissue perfusion. The use of SGLT2 inhibitors has been shown to reduce the risk

of hospitalization for HF. These drugs act to reduce glucose reabsorption in the renal proximal tubules and do not have benefits in the renal and cardiovascular system that corroborate with the reduction in mortality and readmissions resulting from HFREF. Furthermore, they are well tolerated, with serious adverse effects being infrequent. CONCLUSION: SGLT2 inhibitors are shown to be beneficial in patients with HFREF to provide glycemic control and cardioprotective and renoprotective effects.

Keywords: Ventricular ejection fraction; SGLT-2 inhibitors; Heart failure.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada o desfecho final das cardiopatias em geral. É uma síndrome de ampla complexidade, que provoca sintomatologia de baixo débito cardíaco e congestão pulmonar, que se estendem desde sintomas típicos como dispneia, ortopneia e fadiga, até atípicos como dor abdominal e tosse. Sua prevalência tem aumentado de forma exponencial nos últimos anos, configurando-se como a principal causa de hospitalização em idosos, caracterizada pela alta incidência de reinternações hospitalares, além de elevada taxa de mortalidade (AYUB-FERREIRA SM, et al., 2016).

Existe uma associação de risco aumentado de IC tanto com fração de ejeção reduzida (ICFER) quanto IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) em pacientes diabéticos (LAN NSR, et al., 2019). Nesse contexto, nos últimos anos, segundo Martinez FA et al. (2019), grandes ensaios clínicos com portadores de diabetes mellitus (DM) tipo 2 foram realizados, evidenciando que o uso de inibidores de co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) eram capazes de reduzir o risco de internações hospitalares por IC, o que fez do medicamento, já usado para tratamento de DM, uma droga promissora no tratamento da IC, independentemente de o paciente ser ou não diabético.

Esses medicamentos são exemplificados pela dapagliflozina e empagliflozina e pertencem à classe de medicamentos anti-hiperglicemiantes orais. O seu mecanismo de ação se constitui na reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais ocasionando uma maior excreção de glicose urinária, consequentemente, uma redução dos níveis de hemoglobina glicada. Além disso, o uso desta medicação pode ocasionar redução no peso, nas pressões sanguíneas sistólicas e diastólicas, e melhora da função endotelial e mitocondrial, por conseguinte, melhor desempenho do miocárdio (LAN NSR, et al., 2019).

No que diz respeito à interação entre IC e diabéticos em uso de inibidores de SGLT2, foi observada uma redução dos índices de hospitalização por IC. No entanto, os

mecanismos biológicos pelos quais esta medicação atua para proteger a estrutura e função do ventrículo esquerdo e retardar a evolução de IC ainda são incertos (LAN NSR, et al., 2019).

Com isso, faz-se necessário aprimorar os conhecimentos acerca de como os inibidores da SGLT2 atuam, bem como quais são os benefícios que eles podem trazer para os portadores de ICFER. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é analisar as evidências científicas relacionadas ao uso de inibidores da SGLT2 como opção no tratamento de pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

2 METODOLOGIA

Estudo do tipo revisão narrativa de literatura realizado a partir de busca nas bases de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), em setembro de 2021. Para a realização da pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e operadores booleanos: “SGLT-2 inhibitors” AND “heart failure” AND “ventricular ejection fraction”.

Adotaram-se como critérios de inclusão estudos publicados entre 2015 e 2021, nos idiomas inglês e português, sem restrição de localidade, e que estabeleceram associação entre os inibidores de SGLT-2 e a insuficiência cardíaca. Artigos publicados somente na forma de resumo ou que não abordassem o tema central da pesquisa não foram incluídos.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade, a busca resultou em 171 artigos, sendo que destes, 80 possuíam o texto completo disponível na base de dados. Em seguida, realizou-se a análise dos títulos e resumos dessas publicações. Finalmente, 17 artigos foram escolhidos para compor essa revisão.

3 RESULTADOS

A amostra final para a revisão contemplou 17 estudos, todos publicados em periódicos internacionais, no idioma inglês. Foram selecionados 11 artigos de revisão, cinco ensaios clínicos e uma metanálise. Quanto ao ano de publicação, dois foram publicados em 2015, dois em 2016, quatro em 2019 e nove em 2020. Diante disso, 2020 foi o ano de maior evidência, o que demonstra aplicabilidade e atualidade da temática na comunidade científica.

De acordo com o método de estudo aplicado, a seleção dos trabalhos resultou em análise de título, autoria, ano de publicação, periódico publicado e metodologia de estudo. Dentre os 17 artigos selecionados, oito especificados na **Tabela 1**, mostraram maior relevância e destacaram-se como principais referenciais teóricos, escolhidos com base em uma maior quantidade de citações nesta revisão bibliográfica. Logo, merece destaque o estudo LAN, N.S.R. et al. com cinco menções.

Tabela 1. Principais publicações que demonstram as evidências relacionadas ao uso de inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Título	Autoria	Ano	Revista	Metodologia
Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients	NAKAGAWA, Y.; KUWAHARA, K	2020	Journal of cardiology	Artigo de revisão
Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure	BUTLER, J. et al.	2020	European journal of heart failure	Artigo de revisão
New drugs: big changes in conservative heart failure therapy?	BERLINER, D.; BAUERSACHS, J.	2019	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Artigo de revisão
What Makes Sodium-Glucose Co-Transporter-2	KHAN, M. S.; VADUGANATHAN, M.	2020	Current Diabetes Reports	Artigo de revisão

Inhibitors Stand out
in Heart Failure?

The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions	LAN, N. S. R. et al.	2019	ESC heart failure	Artigo de revisão
Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design.	SINGH, J. S. S. et al.	2016	Cardiovascular diabetology	Estudo clínico
SGLT2 Inhibitors: Nephroprotective Efficacy and Side Effects	GAROFALO, C. et al.	2019	Medicina	Artigo de revisão
Heart failure with reduced ejection fraction: a review	MURPHY, S. P.; IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L	2020	Journal of the American Medical Association	Artigo de revisão

Fonte: OLIVEIRA, R.E.S. et al. (2021).

4 DISCUSSÃO

A partir do objetivo proposto por este estudo, a discussão abordará os seguintes temas: visão geral da ICFER, mecanismo de ação dos inibidores da SGLT2 e seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, benefícios do uso dos inibidores da SGLT2 em pacientes com ICFER e possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso dos inibidores da SGLT2 em pacientes com ICFER. Essa temática será imprescindível para a melhor compreensão

sobre a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, bem como, sobre o uso dos inibidores da SGLT2 como tratamento para essa doença.

4.1 VISÃO GERAL DA ICFER

A insuficiência cardíaca é uma síndrome na qual há dificuldade do coração em manter a adequada perfusão tecidual ou, quando consegue realizar essa função, necessita de altas pressões de enchimento ventricular. Dessa forma, mesmo na presença de dano no miocárdio, os pacientes podem permanecer assintomáticos, desde que o débito cardíaco seja mantido por mecanismos de compensação (FILHO AAF, 2006). A IC é uma das causas de morte e hospitalização mais frequente nos países desenvolvidos. A prevalência é estimada em 1–2% nos países ocidentais, e a incidência está próxima de 5–10 por 1000 pessoas por ano (BERLINER D e BAUERSACHS J, 2019). Há pouco tempo, o número de pessoas vivendo com IC no mundo foi estimado em 23 milhões. No Brasil, entre os anos de 2004 a 2014, foram registradas 301.136 mortes decorrentes de IC em hospitais públicos brasileiros. Nesse contexto, cabe ressaltar, ainda, que a IC é a principal causa de re-hospitalização no Brasil, com elevada mortalidade em cinco anos, respondendo por cerca de 5% do orçamento destinado aos gastos com saúde pública no país (BRASIL, 2020).

Quanto à fisiopatologia, após a ocorrência de dano no miocárdio ocorrerá uma diminuição no débito cardíaco e esta redução irá desencadear diversos mecanismos para recuperar a perfusão tecidual que foi comprometida: mecanismos como a ativação do sistema nervoso simpático (leva ao aumento da contratilidade miocárdica, frequência e resistência periférica); ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (gera vasoconstrição, aumento de volemia, aumento do volume ventricular, hipertrofia da fibra miocárdica); estimulação da produção de endotelina (causa crescimento vascular); liberação de arginina-vasopressina (responsável por vasoconstrição); aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (indução da disfunção miocárdica); e liberação de peptídeos natriuréticos (ocasiona natriurese e vasodilatação) (FILHO AAF, 2006). Além disso, condições como insuficiência renal, rigidez aórtica e inflamações geradas pelo excesso de tecido adiposo estão associadas à hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelação miocárdica, o que pode levar gradualmente a disfunção cardíaca e se manifestar como ICFER (NAKAGAWA Y e KUWAHARA K, 2020).

Nesse contexto, o diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a incidência de eventos cardíacos em

pacientes diabéticos é significativamente maior que em não diabéticos (NAKAGAWA Y e KUWAHARA K, 2020). Diferentes classes de hipoglicemiantes possuem variados desfechos em pacientes com DM tipo 2. Em estudos observacionais, a metformina está associada à redução do risco de mortalidade nos pacientes portadores de DM tipo 2 e IC. Algumas sulfonilureias podem estar associadas ao aumento de mortalidade por IC em comparação com a metformina. Entretanto, nos estudos clínicos, os inibidores de SGLT2 são a primeira classe de hipoglicemiantes a mostrar redução significativa do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (BUTLER J, et al., 2020).

A IC resulta em alterações hemodinâmicas, como redução do débito cardíaco e elevação da pressão arterial pulmonar e venosa sistêmica. O diagnóstico é baseado, principalmente, em dados de anamnese e exame físico, sendo os principais sinais e sintomas a ocorrência de dispneia, ortopneia, edema de membros inferiores e fadiga. Terceira bulha e ortopneia são, respectivamente, sinal e sintoma mais específicos para o diagnóstico de IC (RHODE LEP, et al., 2018), além de que alterações eletrocardiográficas e na radiografia de tórax também são comuns. De acordo com o quadro clínico, exames complementares como dosagem sérica de peptídeos natriuréticos de tipo B e ecocardiografia transtorácica são bastante úteis na definição diagnóstica (BRASIL, 2020).

O ecocardiograma transtorácico é o exame de imagem de primeira escolha para o diagnóstico e o seguimento de pacientes com suspeita de IC. Permite a avaliação da função ventricular sistólica esquerda e direita, da função diastólica, das espessuras parietais, do tamanho das cavidades, da função valvar, da estimativa hemodinâmica não invasiva e das doenças do pericárdio. Outros exames de imagem, como a ressonância magnética e a tomografia computadorizada, podem ser usados quando os não invasivos forem inconclusivos (RHODE LEP, et al., 2018).

Se a insuficiência cardíaca não for tratada, o prognóstico é desastroso. A introdução de novas medicações somada a implementação de recomendações cientificamente embasadas têm resultado em redução da taxa de mortalidade e da frequência de hospitalizações em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida nos últimos anos (BERLINER D e BAUERSACHS J, 2019). As estratégias terapêuticas incluem o uso de diuréticos para alívio sintomático e um amplo aparato de drogas modificadoras da doença, além do uso de dispositivos em subpopulações específicas, como terapia de ressincronização cardíaca, reparo transcater de valva mitral e cardiodesfibrilador implantável. (MURPHY SP, et al., 2020).

Além do tratamento da causa de base, o princípio terapêutico da ICFER é a inibição neuro-humoral, realizado por meio de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina-II (BRA) ou bloqueador do receptor de angiotensina/ inibidor da neprilisina, associados beta-bloqueadores e antagonista do receptor de mineralocorticóide. Diversos estudos demonstraram a eficácia dessa abordagem (BERLINER D e BAUERSACHS J, 2019). Ademais, ivabradina e hidralazina com nitrato também têm mostrado papel importante no tratamento de alguns pacientes com ICFER (MURPHY SP, et al., 2020).

Ainda que os diuréticos não tenham demonstrado redução na mortalidade, são drogas importantes para alívio dos sintomas em pacientes com sobrecarga de volume. Os diuréticos de alça são os mais amplamente utilizados e devem ser mantidos na menor dose possível (REED BN e SUETA CA, 2015). Muitas outras terapêuticas têm sido ativamente investigadas, na tentativa de ampliar o arsenal terapêutico para ICFER (KHAN MS e VADUGANATHAN M, 2020). Recentemente, inibidores da SGLT2 têm sido utilizados e promovido melhora no desfecho da doença, reduzindo significativamente a mortalidade da ICFER em pacientes com ou sem diabetes (MURPHY SP, et al., 2020).

4.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA SGLT2 E SEUS EFEITOS SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) são uma classe única de medicamentos anti-hiperglicêmicos orais que atuam principalmente para reduzir a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais, aumentando, assim, a excreção urinária de glicose. Desse modo, os inibidores de SGLT2 podem ser considerados um grupo de medicamentos capazes de reduzir a pré-carga e pós-carga cardíaca, facilitando assim a remodelação positiva do coração, caracterizada também por uma redução acentuada na glicose no sangue. Em contraste com muitos outros medicamentos anti-hiperglicêmicos, os inibidores de SGLT2 reduzem os níveis de glicose plasmática por meio de um mecanismo independente da insulina (LAN NSR, et al., 2019).

Os mecanismos derivados propostos que podem explicar os benefícios cardiovasculares observados dos inibidores de SGLT2 incluem uma redução proporcionalmente maior no volume extracelular do que no volume plasmático, levando a redução da pré-carga, pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e estresse da parede do VE, sendo este último o principal fator para a produção de peptídeo natriurético N-terminal pro-cérebro (NT-proBNP). Assim, um efeito líquido da diminuição dos níveis

de NT-proBNP, que está associado a uma diminuição do risco de mortalidade em populações com IC, é plausível (JENSEN J, et al., 2019).

Um invento dos inibidores de SGLT2 é a diminuição da inflamação renal e da fibrose tubular por meio da supressão da suprarregulação de angiotensinogênio intrarrenal e estresse oxidativo. Foi demonstrado que essa classe medicamentosa reduz a rigidez arterial, um importante preditor de desfechos de IC, sem aumento da frequência cardíaca. As melhorias no influxo de cálcio mitocondrial com inibidores de SGLT2 podem reduzir a hipertrofia do VE, a remodelação cardíaca e a fibrose, além de, potencialmente, mitigar a disfunção sistólica. Somado a isso, há a hipótese de que a terapia com essa classe medicamentosa influencia diretamente a inflamação cardíaca, reduzindo a infiltração de macrófagos intersticiais cardíacos e diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias (BUTLER J, et al., 2020).

Khan MS e Vaduganathan M (2020) relatam que os inibidores SGLT-2 oferecem também perda de peso modesta e redução da pressão arterial sem grandes efeitos adversos da hipercalcemia, além de reduzir o estresse oxidativo e melhorar a função endotelial, levando à melhora na rigidez arterial. A perda de peso é de um problema universal na população com IC. O peso de um paciente é o principal determinante de sua tolerância ao esforço e a atividade física tem se mostrado repetidamente benéfica para pacientes com IC. Por causar perda de peso e melhorar a sensibilidade à insulina, os inibidores de SGLT2 podem aumentar, significativamente, a tolerância ao esforço de pacientes com IC, reduzindo, assim, a morbimortalidade (SINGH JSS, et al., 2016).

Acredita-se que a perda de peso melhore a sensibilidade miocárdica à insulina, e a resistência miocárdica à insulina é comum na IC grave, independentemente da presença de DM tipo 2. Um outro fator curioso sobre essa classe de drogas foi apontado por vários estudos que sugeriram que os inibidores de SGLT2 podem restaurar a disfunção mitocondrial cardíaca. De fato, a dapagliflozina restaurou o PGC1- α cardíaco em ratos pré-diabéticos. PGC1- α é um mediador crítico da biogênese mitocondrial e acredita-se que as reduções em PGC1- α contribuam para a disfunção mitocondrial observada na IC (YURISTA SR, et al., 2019).

Abdul-Ghani M (2016) reitera que o efeito natriurético causado pelos inibidores de SGLT2, combinado com a redução de peso corporal a longo prazo, contribui, em parte, para a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica. A redução da pressão arterial não é acompanhada por um aumento da frequência cardíaca e é independente da terapia anti-hipertensiva de base, sugerindo que a inibição do SGLT2 pode reduzir o tônus

simpático ou influenciar outros fatores hormonais que contribuem para a redução da pressão arterial sem aumentar a frequência cardíaca. Somado a isso, os inibidores de SGLT2 promovem a excreção de ácido úrico e reduzem a concentração plasmática de ácido úrico em aproximadamente 0,7% mg/dL. Há muito tempo, níveis aumentados de ácido úrico têm sido associados a doença cardiovascular aumentada.

Os mecanismos atualmente considerados como responsáveis pelos efeitos cardioprotetores dos inibidores de SGLT2 são, além dos expostos, o metabolismo dos corpos cetônicos (o aumento da formação de corpos cetônicos durante a terapia com inibidores de SGLT2 pode ter efeitos antiarritmogênicos e efeitos benéficos na energia cardíaca), redução da carga intracelular de Na⁺ em cardiomiócitos em falha, elevação dos níveis de hemoglobina (conferindo um aumento da oferta de oxigênio ao miocárdio), hematócrito e eritropoietina (que por si só já possui efeito cardioprotetor), supressão da atividade da inervação simpática e ativação da óxido nítrico sintase endotelial (NAKAGAWA Y e KUWAHARA K, 2020). Butler J et al. (2020) agrega que os inibidores de SGLT2 também podem aumentar os níveis de glucagon, que interagem com os receptores de cardiomiócitos e potencialmente facilitam os efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos do glucagon no coração, e ainda fornecem efeitos renoprotetores que, por sua vez, podem ter o potencial de reduzir o risco de IC.

Em termos de pressão arterial, é válido mencionar que esta classe de drogas demonstrou ter o potencial de reduzir a pressão arterial (em 7–10 mmHg), reduzir a rigidez arterial, a microalbuminúria urinária (um marcador de risco cardiovascular) e os triglicerídeos, além de aumentar o HDL e o colesterol LDL (sem alterar as relações HDL/LDL) (SINGH JSS, et al., 2016). Há, portanto, um desdobramento da função endotelial e atenuação da resistência vascular.

Por fim, esse tipo de droga fornece efeitos renoprotetores que, por sua vez, podem ter o potencial de reduzir o risco de IC (BUTLER J, et al., 2020). Cabe ressaltar que estudos recentes mostraram que esses fármacos podem retardar o curso da lesão e perda de cardiomiócitos pela inibição do trocador de sódio-hidrogênio-1 (NHE-1) no miocárdio, cuja hiperatividade pode levar a aumentos de sódio e cálcio intracelular, que pode prejudicar a função e a viabilidade dos cardiomiócitos (ZANNAD F, et al., 2020).

4.3 BENEFÍCIOS DO USO DOS INIBIDORES DA SGLT2 EM PACIENTES COM ICFER

Tendo em visto que os paciente com ICFER possuem alterações hemodinâmicas e metabólicas que impactam diretamente na qualidade de vida, vale salientar os efeitos benéficos dos inibidores SGLT2 nessa população. Dentre as implicações supracitadas e os estudos propostos por Lan NSR et al. (2019) e Nakagawa Y e Kuwahara K, (2020), cabe ressaltar que, basicamente, a dapagliflozina e a empagliflozina possuem benefícios no sistema renal e cardiovascular que corroboram com a redução da mortalidade e reinternações decorrentes da ICFER.

No que se refere ao sistema renal, consta que o fármaco foi eficiente no aumento da natriurese e diurese, melhorando o controle volêmico e também da glicosúria, que é sua principal característica. Essas ações fazem com que haja uma redução da pressão intraglomerular, que não só protege os vasos renais como auxilia na preservação da função renal que, por sua vez, é comumente associada aos pacientes em ênfase no estudo (BRITO D, et al., 2020).

Nesse viés, destaca-se que os inibidores de SGLT2 aumentam a função endotelial do organismo. No sistema cardiovascular ele vai atuar diretamente na eficiência do metabolismo cardíaco, com a elevação da oferta de oxigênio e também na redução do estresse oxidativo, fibrose cardíaca, acúmulo de gordura epicárdica e, principalmente, na desaceleração dos estímulos neuro-hormonais. Essas repercussões são benéficas para o paciente, uma vez que atua na redução da pré-carga e pós-carga, alteração que leva ao aumento da função diastólica e redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo, lesão ocasionada pela ICFR (LEE MMY, et al., 2020).

4.4 POSSÍVEIS EFEITOS COLATERAIS RELACIONADOS AO USO DOS INIBIDORES DA SGLT2 EM PACIENTES COM ICFER

Em geral, os inibidores da SGLT2 são bem tolerados, sendo que os efeitos adversos graves são pouco frequentes. Dentre os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao seu uso estão as infecções genitais provocadas por fungos, como a candidíase genital e as balanites (ZINMAN B et al., 2015). Essas infecções costumam aparecer no início do tratamento e são mais frequentes em mulheres mais velhas e são facilmente tratadas com medicações antifúngicas tópicas ou orais, não necessitando de descontinuação do tratamento com inibidores da SGLT2. No entanto, existe uma rara emergência relacionada ao uso de inibidores de SGLT2 chamada gangrena de Fournier,

que é uma infecção necrosante da genitália externa, períneo e região perianal. A causa e a incidência desse efeito adverso com o uso da droga ainda são incertas, mas é de suma importância seu reconhecimento e tratamento precoce (GAROFALO C, 2019).

O risco de infecções do trato urinário pode estar aumentado em até três vezes com o uso de inibidores de SGLT, logo, os pacientes que usam tal medicamento devem manter uma boa higiene pessoal e uma alta ingestão hídrica como prevenção diante desse fato. Existe ainda o risco de lesão renal aguda que é explicada pela diminuição de volume durante a terapia com esse medicamento. É recomendada a monitoração da função renal no início da terapia e após algum tempo de uso, assim, essa monitoração é mais importante quando o paciente faz uso concomitante com outros medicamentos relacionados a lesão renal como anti-RAS, diuréticos e AINES (GAROFALO C, 2019).

Outro efeito adverso já observado foi a presença de cetoacidose diabética euglicêmica nos pacientes com DM tipo 2 em uso de inibidores da SGLT2. Dentre os sintomas mais comuns destacam-se náuseas, vômitos, confusão mental e dor abdominal (KHAN MS e VADUGANATHAN M, 2020). O mecanismo pelo qual os inibidores de SGLT2 podem induzir a cetoacidose euglicêmica diabética é pelo aumento da perda de glicose que, por sua vez, diminui a secreção de insulina. Além disso, outro fator é a hiperglucagonemia relacionada ao uso dessa droga que já tem o efeito de aumentar a produção de cetonas no organismo. Por fim, a hipovolemia causada pelos inibidores de SGLT2 pode predispor o aumento da síntese de alguns hormônios como glucagon, cortisol e epinefrina que geram no metabolismo uma resistência insulínica, lipólise e consequente produção de cetonas (GAROFALO C, 2019).

Existem relatos na literatura de amputação de membros inferiores, mas a relação foi estabelecida apenas associando a canagliflozina, onde o risco de amputação de dedos, pés e pernas foi aumentado em duas vezes em relação ao placebo. No entanto, os mecanismos de ação desse medicamento que explicam tal fato ainda são incertos e precisam ser estudados, mas acredita-se que essa droga, por promover uma diminuição de volume de hemoconcentração, pode ocasionar o risco aumentado de isquemia periférica (GAROFALO C, 2019).

5 CONCLUSÃO

Torna-se evidente, portanto, que os inibidores de SGLT2 são uma classe de fármacos que se mostram benéficos para o uso em pacientes com ICFER. Além de realizar o controle glicêmico, que é o seu principal objetivo, trazem efeitos cardioprotetores e

renoprotetores, por meio da ação local em cada órgão, como aumento da natriurese e diurese no sistema renal. Essa ação melhora o controle volêmico e proporciona um controle da pressão intraglomerular. Ademais, por meio da sua ação sistêmica, atua auxiliando no controle de peso, o que contribui, significativamente, com a diminuição da mortalidade e de reinternações de pacientes em decorrência da insuficiência cardíaca. Entretanto, apesar dos benefícios apontados, o profissional de saúde que acompanha esses pacientes deve estar atento aos possíveis efeitos colaterais que podem surgir, em especial à lesão renal aguda.

REFERÊNCIAS

- ABDUL-GHANI, M. et al. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. **Diabetes care**, v. 39, n. 5, p. 717-725, 2016.
- AYUB-FERREIRA, S. M. et al. Diretriz de assistência circulatória mecânica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 1-33, 2016.
- BERLINER, D.; BAUERSACHS, J. New drugs: big changes in conservative heart failure therapy?. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 55, n. Supplement 1, p. i3-i10, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Portaria conjunta nº17, de 18 de novembro de 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BRITO, D. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in the failing heart: a growing potential. **Cardiovascular drugs and therapy**, v. 34, n. 3, p. 419-436, 2020.
- BUTLER, J. et al. Use of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2 diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. **European journal of heart failure**, v. 22, n. 4, p. 604-617, 2020.
- FILHO, A. A. F. Insuficiência Cardíaca. In: LOPES, A. C. **Tratado de Clínica Médica**. v. 1. São Paulo: Roca, 2006. cap. 51, p.489-498.
- GAROFALO, C. et al. SGLT2 inhibitors: nephroprotective efficacy and side effects. **Medicina**, v. 55, n. 6, p. 268, 2019.
- JENSEN, J. et al. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial (Empire HF). **Trials**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2019.
- KHAN, M. S.; VADUGANATHAN, M. What Makes Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors Stand out in Heart Failure?. **Current Diabetes Reports**, v. 20, n. 11, p. 1-7, 2020.
- LAN, N. S. R. et al. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. **ESC heart failure**, v. 6, n. 5, p. 927-935, 2019.
- LEE, M. M. Y. et al. How do SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors and GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes? Completed and ongoing mechanistic trials. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 40, n. 3, p. 506-522, 2020.
- MARTINEZ, F. A. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. **Circulation**, v. 141, n. 2, p. 100-111, 2020.

MURPHY, S. P.; IBRAHIM, N. E.; JANUZZI, J. L. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. **Jama**, v. 324, n. 5, p. 488-504, 2020.

NAKAGAWA, Y.; KUWAHARA, K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are potential therapeutic agents for treatment of non-diabetic heart failure patients. **Journal of cardiology**, v. 76, n. 2, p. 123-131, 2020.

REED, B. N.; SUETA, C. A. A practical guide for the treatment of symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Current Cardiology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 23-32, 2015.

ROHDE, L. E. P. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

SINGH, J. S. S. et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. **Cardiovascular diabetology**, v. 15, n. 1, p. 1-11, 2016.

YURISTA, S. R. et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. **European journal of heart failure**, v. 21, n. 7, p. 862-873, 2019.

ZANNAD, F. et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. **The Lancet**, v. 396, n. 10254, p. 819-829, 2020.

ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.