



CURSO DE MEDICINA

LAILA CORREIA DE ANDRADE

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.**

Salvador - Bahia

2021

LAILA CORREIA DE ANDRADE

**REVISÃO SISTEMÁTICA DO EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 NA
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no quarto ano de medicina.

Orientadora: Dra. Ana Cristina Carneiro dos Reis.

Salvador – Bahia

2021

RESUMO

Introdução: a insuficiência cardíaca constitui uma síndrome clínica muito prevalente e de elevada morbimortalidade no nosso meio, acometendo principalmente pessoas idosas, com doenças crônicas subjacentes e levando a diversas implicações na vida cotidiana desses pacientes. Com essa compreensão, diversas são as drogas empregadas no tratamento dessa condição, com o intuito de melhorar os sintomas, mortalidade e diminuir a progressão da doença. Dessa forma, os inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose 2 (SGLT2) constituem uma nova classe de medicamentos com o intuito de melhorar os sintomas e a sobrevida dos portadores de insuficiência cardíaca. **Objetivo primário:** avaliar os efeitos metabólicos anti remodelamento cardíaco do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes diabéticos ou não, portadores de insuficiência cardíaca. **Objetivo secundário:** identificar os mecanismos anti remodelamento cardíaco associados aos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática de literatura conduzida através da estratégia PRISMA, os artigos foram obtidos na base de dados MEDLINE/Pubmed. Para isso, foram utilizados os descritores: “*heart failure OR cardiac failure OR heart decompensation*” e “*Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors OR SGLT2 inhibitors*”, no período compreendido entre 2015 e 2021. Apenas ensaios clínicos que contemplaram os critérios de inclusão e obtiveram pelo menos 70% dos pontos da escala de risco de viés da Cochrane foram incluídos na amostra, totalizando 9 artigos. **Resultados:** os artigos analisados avaliam diferentes marcadores, critérios de remodelamento ventricular e efeito dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca. Com isso, percebeu-se alterações em parâmetros como massa ventricular, volumes sistólicos e diastólicos finais do VE associados aos efeitos dos inibidores de SGLT2 maior do que o placebo. Além disso, redução de mortalidade e hospitalizações foi também observada em pacientes tratados com os inibidores de SGLT2. Marcadores de prognóstico de insuficiência cardíaca como a fração N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) parecem não ser afetados pelo uso de inibidores de SGLT2. **Conclusão:** devido a heterogeneidade dos artigos avaliados quanto aos efeitos dos inibidores de SGLT2 nos parâmetros ventriculares associados ao remodelamento cardíaco, não é possível afirmar uma forte evidência de efeito dessa droga nesse quesito. Sendo assim, o objetivo primário foi parcialmente atingido. Quanto ao objetivo secundário, não foram identificados os mecanismos envolvidos no processo anti remodelamento cardíaco associado ao fármaco.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca. Inibidores de SGLT2. Remodelamento cardíaco.

ABSTRACT

Introduction: heart failure is a very prevalent clinical syndrome with high morbidity and mortality in our country, affecting mainly elderly patients with underlying chronic diseases and leading to several implications in the daily lives of these patients. With this understanding, there are several drugs used to treat this condition, with the aim of improving symptoms, mortality and decreasing disease progression. Thus, sodium-glucose cotransporter inhibitors 2 (SGLT2) constitute a new class of drugs with the aim of improving symptoms and survival in patients with heart failure. **Primary objective:** to evaluate the anti-cardiac remodeling metabolic effects of the use of SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic patients with heart failure. **Secondary objective:** to identify anti-cardiac remodeling mechanisms associated with SGLT2 inhibitors in heart failure. **Methodology:** this is a systematic literature review conducted using the PRISMA strategy, the articles were obtained from the MEDLINE/Pubmed database. For this, the following descriptors were used: “heart failure OR cardiac failure OR heart decompensation” and “Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors OR SGLT2 inhibitors”, in the period between 2015 and 2020. Only clinical trials that met the inclusion criteria and obtained at least 70% of the points on the Cochrane risk of bias scale were included in the sample, totaling 9 articles. **Results:** the articles analyzed evaluate different markers, ventricular remodeling criteria and the effect of SGLT2 inhibitors on heart failure. Thus, changes in parameters such as ventricular mass, left ventricle end-systolic and end-diastolic volumes associated with the effects of SGLT2 inhibitors greater than placebo were observed. Furthermore, reduced mortality and hospitalizations were also observed in patients treated with SGLT2 inhibitors. Prognostic markers of heart failure such as B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) appear to be unaffected by the use of SGLT2 inhibitors. **Conclusion:** due to the heterogeneity of the articles evaluated regarding the effects of SGLT2 inhibitors on ventricular parameters associated with cardiac remodeling, it is not possible to state strong evidence of the effect of this drug in this regard. Thus, the primary objective was partially achieved. As for the secondary objective, the mechanisms involved in the anti-cardiac remodeling process associated with the drug were not identified.

Key words: Heart Failure. SGLT2 inhibitors. Cardiac Remodeling.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
2	OBJETIVOS	5
3	REVISÃO DE LITERATURA	6
4	METODOLOGIA	15
5	RESULTADOS	17
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO	27
8	REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração demonstra-se insuficiente em realizar a sua função como bomba, e impulsionar o sangue de forma eficiente para atender às necessidades metabólicas tissulares, ou só o faz às custas de elevadas pressões de enchimento. Dessa forma, os pacientes acometidos com IC apresentam diversas repercussões clínicas, tanto em decorrência do baixo débito cardíaco e a hipovolemia relativa, quanto em decorrência de congestão. Junto a isso, trata-se de uma síndrome com elevada prevalência na população brasileira, principalmente como consequência do mal compensação/controle de doenças de base que favorecem o desenvolvimento dessa síndrome, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a Diabetes mellitus (DM), ambas muito comum no nosso cenário clínico. Assim, a elevada taxa de mortalidade associada a essa doença precisa ser reduzida, e esse é o alvo de diversos agentes terapêuticos, dos quais já dispomos atualmente no nosso meio clínico^{1,6}.

Mesmo com diversos avanços na terapêutica da IC, essa condição continua sendo uma patologia muito grave e muito incidente, acometendo mais de 23 milhões de pessoas no mundo. Além disso, a sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 5%, como também, é a maior causa de hospitalizações em pacientes com mais de 65 anos, o que também aumenta o risco de re-hospitalizações e um leve aumento na mortalidade^{2,6}. Junto a isso, o perfil clínico mais comum dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca envolve pacientes idosos, com outras comorbidades associadas, como doença aterosclerótica (favorecendo a isquemia – maior responsável pelo desenvolvimento de IC), hipertensão arterial sistêmica e DM tipo 2; fatores que dificultam ainda mais o manejo da síndrome cardíaca¹.

Em contrapartida, devido à grande relevância clínica dessa síndrome, que mesmo já sendo conhecida por especialistas a muito tempo ainda é um desafio para o adequado manejo clínico, surgem constantemente novas possibilidades de tratamento, entre elas, o uso de inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose 2 (SLGT2). Essa nova classe de drogas, que já está sendo utilizada para o tratamento de pacientes diabéticos, demonstrou redução do risco de hospitalização e mortalidade cardiovascular nesses pacientes, devendo agora serem melhores investigadas para o tratamento da IC em pacientes não diabéticos e avaliadas quanto aos seus efeitos metabólicos^{1,3}. Assim, devido a importância clínica e a grande prevalência da

insuficiência cardíaca como causa de morte na população mundial, a análise de novas drogas para o manejo dessa condição é bem-vinda, devendo ter seus efeitos propriamente avaliados para não gerar condutas médicas equivocadas e realmente se traduzir em uma nova possibilidade para o melhor tratamento desses pacientes. Com esta compreensão foi proposto a realização desta pesquisa, com a finalidade de buscar evidências científicas para guiar a prática clínica relacionada ao uso dos inibidores de SGLT2 e seu possível benefício em relação aos efeitos metabólicos proporcionados por essa droga na insuficiência cardíaca.

2. OBJETIVOS:

Objetivo primário: avaliar os efeitos metabólicos anti remodelamento cardíaco do uso de inibidores de SGLT2 em pacientes diabéticos ou não, portadores de insuficiência cardíaca.

Objetivo secundário: identificar os mecanismos anti remodelamento cardíaco associados aos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição

A síndrome da insuficiência cardíaca consiste em um problema cardíaco abrangente, com diversos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no seu desenvolvimento e progressão. Sendo assim, trata-se de uma síndrome clínica que acontece devido a anomalias na estrutura e função do miocárdio, levando a um comprometimento da sua função como bomba propulsora de sangue pelo corpo^{2,4}.

3.2 Classificação

A classificação da IC pode levar em consideração diversos fatores, como o estado e progressão da doença, além do grau de tolerância as atividades diárias e medição da função cardíaca, sendo avaliado eco cardiograficamente através da fração de ejeção. Essa, por sua vez, pode estar diminuída, sendo a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) definida quando a fração de ejeção (FE) é $< 40\%$, enquanto a insuficiência cardíaca fração de ejeção preservada (ICFEp) é definida quando a $FE > 50\%$, enquanto os pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% são denominados pacientes “borderline” e não possuem uma classificação específica^{2,4}.

Como já mencionado, a insuficiência cardíaca pode ser avaliada através da sua progressão em 4 estágios, desde o risco de desenvolver a doença, até a presença de sintomas exacerbados que necessitam de intervenções especializadas. Assim, tem-se que:

- **Estágio A:** alto risco para IC, mas sem cardiopatia estrutural ou sintomas de IC. Exemplo: pacientes com hipertensão, doença aterosclerótica, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, em uso de cardiotoxinas ou histórico familiar de cardiomiopatia.
- **Estágio B:** aqui o paciente apresenta uma cardiopatia estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC. Por exemplo: pacientes com infarto do miocárdio anterior, remodelamento do VE incluindo hipertrofia ventricular esquerda e baixa fração de ejeção, doença valvar assintomática.
- **Estágio C:** cardiopatia estrutural com sinais ou sintomas de IC. Dessa forma: pacientes com cardiopatia estrutural conhecida associada a dispneia, fadiga ou tolerância reduzida ao exercício.

- **Estágio D:** IC refratária necessitando de intervenções especializadas. Engloba pacientes com sintomas acentuados em repouso, apesar de tratamento médico intensivo.¹

Além disso, de acordo com o New York Heart Association, os pacientes com IC podem ser classificados de acordo com as funções cotidianas que conseguem exercer a despeito da sua condição clínica. A divisão é feita em 4 classes:

- **Classe I:** pacientes com doença cardíaca, mas sem eventual limitação da atividade física. Atividade física comum não causa fadiga indevida, palpitação, dispneia ou dor anginosa.
- **Classe II:** pacientes com doença cardíaca resultando em ligeira limitação de atividade física. Eles estão confortáveis em repouso, porém a atividade física menos comum resulta em fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa. Por exemplo, ao subir escadas rapidamente ou andar na ladeira.
- **Classe III:** pacientes com doença cardíaca resultando em limitação acentuada da atividade física. Eles também estão confortáveis em repouso, entretanto atividades físicas comuns provocam fadiga, palpitações, dispneia ou dor anginosa. Por exemplo, ao caminhar uma ou duas quadras no plano e subir mais que 1 andar em condições normais.
- **Classe IV:** pacientes com doença cardíaca que resultam em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa podem estar presentes mesmo em repouso. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto é aumentado^{1,5}.

3.3 Etiologias

A insuficiência cardíaca é uma síndrome que pode ser resultado de diversas condições clínicas, assim, entre as etiologias mais comuns que originam a IC, temos a doença arterial coronariana crônica (geralmente associada ao infarto do miocárdio), hipertensão mal controlada e DM tipo 2, que culminam em lesão muscular cardíaca e disfunção ventricular. Além disso, também é importante salientar causas menos comuns no mundo, mas ainda muito

¹ ((Modificado de Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure]. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82)

prevalentes em países em desenvolvimento como o Brasil, a exemplo da IC desencadeada pela cardiomiopatia chagásica e pela doença valvar reumática^{1,2,6}.

3.4 Fisiopatologia

Para melhor compreensão da fisiopatologia da IC, os mecanismos patológicos que originam essa síndrome apresentam repercussões diferentes de acordo com o tipo de insuficiência a ser desenvolvida, se é fração de ejeção reduzida ou preservada. Além disso, apesar de inúmeras teorias para explicar o desenvolvimento e progressão dessa síndrome, não existe apenas 1 mecanismo fisiopatológico que explique isso, e sim um conjunto de mecanismos que contribuem para a doença^{2,5}.

Dessa forma, a insuficiência cardíaca fração de ejeção reduzida pode ser entendida como uma doença progressiva iniciada após um evento índice, que gera um dano no músculo cardíaco e leva a uma perda de cardiomiócitos funcionantes, o que pode levar a interrupção da capacidade do miocárdio de gerar força e impedir a contração normal do coração. Esse evento índice pode acontecer abruptamente, como acontece no IAM ou ter uma progressão insidiosa, como acontece em situações de sobrecarga de volume ou pressão. Mesmo após essa lesão miocárdica, muitos pacientes permanecem assintomáticos por algum período, o que parece ser decorrente da ativação de mecanismos compensatórios, como a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, de citocinas e do peptídeo natriurético, que modulam a função do VE dentro de uma faixa homeostática. Entretanto, na progressão do paciente para IC sintomática, a manutenção da atividade desses sistemas neuro-hormonais e das citocinas levam a alterações estruturais no músculo cardíaco, sendo denominada remodelamento ventricular, uma das principais implicações responsáveis pela progressão e agravamento da IC^{1,5}.

Um dos primeiros mecanismos compensatórios a ser ativados no desenvolvimento da IC é o sistema nervoso simpático (SNS). Essa ativação do SNS na IC é acompanhada por uma concomitante redução do tônus parassimpático. Esse desequilíbrio na ativação autonômica pode estar atribuído à perda do impulso inibitório dos reflexos dos barorreceptores arteriais ou cardiopulmonares. Com isso, observa-se que indivíduos saudáveis apresentam uma baixa descarga simpática em repouso e elevada variabilidade da frequência cardíaca. Enquanto pacientes com insuficiência cardíaca apresentam diminuição do estímulo inibitório dos barorreceptores e mecanorreceptores e aumento do estímulo excitatório. Dessa forma, há um aumento geral do estímulo nervoso simpático e diminuição do parassimpático, levando a

perda da variabilidade da frequência cardíaca e ao aumento da resistência vascular periférica^{4,5}.

O principal neurotransmissor responsável pelos efeitos excitatórios do SNS é a noradrenalina (NA), seus níveis circulantes aumentados acontecem em decorrência da maior liberação de NA pelas terminações dos nervos adrenérgicos associada a diminuição da sua recaptação pelas terminações nervosas adrenérgicas. Níveis plasmáticos de NA são preditores de mortalidade em pacientes com IC. Dessa forma, a ativação aumentada dos receptores beta1-adrenérgicos resulta em aumento da frequência cardíaca e da força contrátil miocárdica, o que leva, conseqüentemente, a um aumento do débito cardíaco. Junto a isso, a atividade aumentada do sistema nervoso adrenérgico leva à estimulação dos receptores alfa1-adrenérgicos miocárdicos, que induz um pequeno efeito inotrópico positivo, bem como vasoconstrição arterial periférica. Com isso, a ativação do sistema nervoso simpático promove um suporte adaptativo a curto prazo que tem o potencial de tornar-se mal adaptativo em longo prazo, levando a alterações estruturais do músculo cardíaco através da hipertrofia de miócitos, necrose e apoptose de cardiomiócitos, além de favorecer o processo de fibrose^{4,5}.

Em adição, evidências científicas sugerem que o efeito deletério a longo prazo da intensa estimulação simpática também é potencializado pela retirada parassimpática, que favorece a patogênese da IC. Em consequência disso, foram realizados ensaios clínicos randomizados avaliando a utilização da estimulação nervosa vagal como terapia para IC, os estudos NECTAR-HF⁷ e INOVATE-HF⁸, entretanto, ambos os estudos apresentaram resultados negativos acerca da utilização da estimulação vagal como tratamento da IC, sendo os desfechos analisados: redução da mortalidade, internações por IC ou alterações ecocardiográficas estruturais do miocárdio^{7,8}.

Nos rins, o aumento da ativação simpática induz vasoconstrição arterial e venosa e ativação do sistema renina-angiotensina (SRA), sistema que é ativado mais tardiamente no desenvolvimento da IC quando comparado a ativação adrenérgica. Outros mecanismos pressupostos para ativação do SRA incluem hipoperfusão renal, redução do sódio filtrado, atingindo a mácula densa no túbulo distal e o aumento da liberação da renina pelo aparelho justa glomerular. A renina, por sua vez, cliva o angiotensinogênio circulante no peptídeo biologicamente inativo angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina (ECA) cliva dois aminoácidos da angiotensina I para formar o peptídeo biologicamente ativo, a angiotensina II. Os efeitos da angiotensina II são exercidos a partir da sua ligação a receptores de angiotensina tipo I e tipo II (AT1 e AT2, respectivamente). Na vasculatura, o receptor predominante de

angiotensina é o AT1, enquanto no miocárdio há uma proporção de 2 receptores AT2:1 receptor AT1. A ativação do receptor AT1 leva à vasoconstrição, ao crescimento celular, à secreção de aldosterona e à liberação de catecolaminas; já a ativação do receptor AT2 culmina em vasodilatação, à inibição do crescimento celular, à natriurese e à liberação de bradicinina⁹.

A angiotensina II tem ações importantes no curto prazo, no sentido de manter a homeostase circulatória no contexto do coração insuficiente. Todavia, a expressão aumentada da angiotensina II ao longo do tempo é deletéria, e leva a à fibrose do músculo cardíaco e rins. Além disso, pode intensificar a ação neuro-hormonal a partir do estímulo a maior liberação de noradrenalina, bem como por estimular a zona glomerulosa do córtex adrenal a produzir aldosterona. A aldosterona, por sua vez, tem ação semelhante a angiotensina I e promove a reabsorção de sódio e excreção de potássio nos segmentos distais do néfron. Entretanto, a longo prazo o aumento sérico da aldosterona também apresenta efeitos maléficos, provocando hipertrofia e fibrose na vasculatura e no miocárdio, o que contribui para a complacência vascular reduzida e o aumento do enrijecimento ventricular. Além disso, o mecanismo de ação da aldosterona no sistema cardiovascular parece envolver estresse oxidativo com consequente inflamação nos tecidos alvo^{5,9}.

O estresse oxidativo no coração de pacientes com insuficiência cardíaca pode acontecer por uma capacidade antioxidante reduzida ou à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio (EROS), que são um bioproduto normal do metabolismo aeróbico. Essas EROS podem estar aumentadas secundariamente ao esforço mecânico do miocárdio, estimulação neuro-hormonal (angiotensina II, agonistas alfa-adrenérgicos, endotelina-1) e/ou citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral [TNF] e interleucina [IL]-1). Em meio de cultura de cardiomiócitos, as EROS estimulam a hipertrofia do miócito, reexpressão de programas de genes fetais e apoptose. Além disso, as EROS podem também modular a proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno, desencadear metaloproteinases da matriz em grande quantidade e atividade aumentada. Como também, periféricamente, afetar a vasculatura por diminuir a biodisponibilidade de óxido nítrico^{2,5}.

Na IC ainda, é notório o desbalanço na reabsorção de sódio e água, levando a uma maior retenção de líquido por esses pacientes. Esse desbalanço parece ser decorrente de respostas neuro-hormonais compensatórias semelhantes à resposta homeostática à perda sanguínea, desencadeada por volume efetivo arterial reduzido e débito cardíaco inadequado. Dessa forma, o aumento da vasoconstrição renal mediada pelo estímulo simpático leva à redução da perfusão renal, assim como ao aumento da reabsorção tubular renal de água e sódio através

dos néfrons. Além disso, essa estimulação simpática renal também causa liberação não osmótica de arginina-vasopressina (AVP) da pituitária posterior, que reduz a excreção de água livre e contribui para a piora da vasoconstrição periférica. Sob condições fisiológicas, a AVP é liberada em resposta ao aumento da Osmolalidade plasmática, levando a um aumento da retenção de água do ducto coletor. Foi observado que a AVP circulante está elevada em muitos pacientes com IC, mesmo após a correção da Osmolalidade plasmática (liberação não osmótica), podendo contribuir para a hiponatremia que ocorre na IC⁵.

Nesse ambiente, uma quantidade considerável de sistemas neuro-hormonais contra regulatórios torna-se ativado na tentativa de compensar os efeitos deletérios dos neuro-hormônios vasoconstritores. Entre eles temos as prostaglandinas E2 (PGE2) e prostaciclina (PGI2), as quais além de possuírem ação vasodilatadora, a PGE2 aumenta a excreção de sódio e modula a ação antidiurética da AVP. Entretanto, um dos mais importantes sistemas contra regulatórios ativados na IC é o peptídeo natriurético, incluindo o peptídeo natriurético atrial (ANP), e o peptídeo natriurético tipo B (BNP). Sob condições fisiológicas, esses peptídeos funcionam em resposta ao aumento do estiramento atrial ou miocárdico, frequentemente secundário à ingesta excessiva de sódio. Uma vez liberados, estes peptídeos cardíacos agem no rim e na circulação periférica visando diminuir a carga ao coração através do aumento da excreção de sódio e de água, pois inibem a liberação de renina e aldosterona. Assim, no contexto da liberação do SRA a liberação de ANP e BNP serve como um importante mecanismo contra regulatório que mantém a homeostasia de sódio e água, uma vez que a ativação dos seus receptores leva a natriurese, vaso relaxamento, inibição da renina e aldosterona, inibição da fibrose e aumento do lusitropismo. Todavia, por razões não inteiramente identificadas, os efeitos dos peptídeos natriuréticos parecem se atenuar com a piora da IC, levando à ausência de oposição aos efeitos do SRA. Além disso, os peptídeos natriuréticos são degradados pela endopeptidase neprilisina (NEP), fazendo com que a inibição da NEP potencialize as ações renais de ANP e BNP. Em consequência disso, o uso combinado de antagonistas do receptor AT1 e um inibidor da neprilisina (Sacubitril) mostrou ter um impacto favorável na estrutura do VE em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada^{4,5}.

3.5 Quadro clínico

Por se tratar de uma síndrome, a insuficiência cardíaca apresenta uma variedade de sinais e sintomas. Entre os sintomas mais típicos os pacientes podem apresentar: dispneia, ortopneia,

dispneia paroxística noturna, fadiga/cansaço, intolerância ao exercício. Junto a isso, os sinais mais específicos são: pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca, impulso apical desviado para esquerda. Já entre os sintomas menos típicos estão a presença de tosse noturna, ganho de peso, dor abdominal, perda de apetite e perda de peso, noctúria e oligúria. E, por fim, os sinais menos específicos incluem: crepitações pulmonares, taquicardia, hepatomegalia e ascite, extremidades frias e edema periférico^{1,2}.

O ventrículo esquerdo (VE) é o mais acometido primariamente na IC, e nele pode haver disfunção sistólica, diastólica ou ambas, que trazem diferentes repercussões clínicas^{1,6}.

Como consequência da disfunção sistólica (muitas vezes originada por isquemia miocárdica), o VE torna-se insuficiente para bombear o sangue através da circulação sistêmica, o que leva a hipovolemia relativa e aumento do volume sistólico final. Esse último, pode ser percebido clinicamente como a presença da bulha B3, pois em decorrência do maior volume de sangue presente no ventrículo no momento da diástole, o sangue proveniente do átrio na fase de enchimento rápido reverbera e reproduz essa bulha. Além disso, cronicamente, esse maior acúmulo de sangue gera uma congestão retrógrada, do ventrículo esquerdo, para átrio esquerdo e circulação pulmonar, o que reproduz o sintoma de dispneia, uma das principais causas que levam os pacientes a procurarem serviço médico. Em consequência disso, o átrio E fica exposto a maior pressão sanguínea, o que pode levar ao seu dilatamento e muitas vezes fibrilação ou flutter atrial, uma importante complicação da IC, por predispor a outros eventos cardiovasculares. Junto a isso, a insuficiência sistólica pode culminar em um importante desdobramento da IC, a redução da fração de ejeção, que é um importante marcador prognóstico e responsável por modificar a conduta terapêutica de cada paciente. A insuficiência diastólica, por sua vez, gera uma incapacidade de relaxamento das câmaras cardíacas, devido ao enrijecimento da parede ventricular, favorecida ainda pela maior deposição de colágeno e titina, culminando em fibrose tecidual e dificuldade para o enchimento das câmaras cardíacas. Como repercussão clínica, pode haver a presença da bulha B4 (menos prevalente do que a B3 em pacientes com IC), que acontece em decorrência da contração atrial no final da diástole e o som do sangue indo de encontro ao ventrículo enrijecido⁴.

3.6 Inibidores de SGLT2

A partir disso, sabemos que os fármacos inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose 2 (SGLT2), realizam o bloqueio dos co-transportadores renais que absorvem glicose e secretam sódio, diminuindo a reabsorção renal de glicose no túbulo renal proximal.¹⁰ Por isso,

constituem drogas novas utilizadas no tratamento de pacientes diabéticos, por aumentar a eliminação de glicose pela urina e conseqüentemente reduzirem a glicemia, principalmente naqueles com doença cardiovascular subjacente, associado a evidências de redução de hospitalização por IC e morte por causas cardíacas desses pacientes, como foi demonstrado no ensaio clínico com a empaglifozina, o EMPA-REG outcome¹¹. Com isso, surgiu a hipótese de que esses fármacos também poderiam ser benéficos para pacientes cardiopatas, a despeito da coexistência da diabetes. A partir disso, foram realizados ensaios clínicos randomizados com o uso das glicosinas (empaglifozina e dapaglifozina) para o tratamento de insuficiência cardíaca em pacientes diabéticos ou não, e que de fato demonstraram benefícios clínicos^{3,11}. Entretanto, tais estudos não foram capazes de demonstrar efeitos metabólicos desses fármacos na função cardíaca, o que já é bem estabelecido para outras drogas empregadas no tratamento da insuficiência cardíaca e que também tem comprovado efeito na redução de mortalidade, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), antagonistas da aldosterona (Espironolactona) e beta bloqueadores¹⁰. Visto que, esses fármacos atuam diretamente sobre diversos eixos fisiopatológicos ligados ao desenvolvimento e progressão da IC.

Em adição, além do efeito exercido nos canais de sódio e glicose no túbulo proximal renal, os inibidores de SGLT2 parecem exercer uma ação direta nos cotransportadores de sódio e hidrogênio 1 (NHE 1) cardíacos. No desenvolvimento da insuficiência cardíaca, a atividade dos NHE 1 frequentemente encontra-se aumentada, levando a um maior acúmulo de sódio e cálcio no citosol dos cardiomiócitos, culminando em lesão dos miócitos e cardiomiopatia. A ação dos iSGLT2 parece inibir os NHE 1, levando a uma diminuição do cálcio intracelular, por conseguinte minimizando a hipertrofia, fibrose e o remodelamento cardíaco^{12,13}.

Toda via, outro ensaio clínico que isolou cardiomiócitos ventriculares de ratos, demonstrou que o fluxo transmembrana de H⁺ mediado pelos canais NHE1 não foi alterado nas células sob ação da empaglifozina, indo de encontro a hipótese que sugere ação inibitória dos inibidores de SGLT2 nos canais NHE 1¹⁴. Dessa maneira, permanece incerta a real ação do fármaco sobre esses canais, e se realmente há uma mudança na concentração de cálcio intracelular mediada pelos inibidores de SLGT2 e atenuação dos seus desdobramentos.

Entre um dos possíveis mecanismos de ação dos inibidores de SLGT2, é possível citar o efeito diurético da droga que promove uma redução significativa da pré-carga cardíaca, um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca. Esse efeito acontece

devido a ação dos inibidores de SGLT2 no túbulo proximal do néfron, onde o bloqueio dos cotransportadores de sódio e glicose 2 levam a importante natriurese e glicosúria, culminando em um substancial diurese osmótica¹⁵. Esse efeito, entretanto, diferente dos outros diuréticos (de alça e tiazídicos) já implementados no tratamento da IC, não promove ativação reflexa do sistema nervoso simpático, o que favorece a uma redução da pressão arterial sem ser acompanhada por mudança na frequência cardíaca¹⁶. Uma vez que, a ativação crônica do sistema nervoso simpático também é um dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da IC. Dessa forma, a contração de volume como resultado da natriurese e diurese é uma das principais hipóteses da origem dos benefícios cardiovasculares dos inibidores de SGLT2¹⁷. Junto a isso, essa redução do volume plasmático parece estar associada a uma maior redução do líquido intersticial do que circulatório, diminuindo assim os sintomas de edema e congestão, que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes com IC¹⁸.

De forma semelhante a contribuição na pré-carga cardíaca, os inibidores de SGLT2 também exercem ação na pós-carga, principalmente devido a reduções na pressão arterial, um dos principais fatores determinantes da pós carga, favorecendo um melhor desempenho do músculo cardíaco¹⁷.

Além de mudanças no status volêmico, em modelos animais in vivo, o coração de roedores com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada tratados com empaglifozina apresentaram redução na massa do ventrículo esquerdo, melhora na função diastólica, redução da dimensão sistólica final do VE e aumento do hematócrito¹⁹. Semelhante a esse, em outro modelo de ratos com insuficiência cardíaca hipertensiva, o tratamento com empaglifozina por 12 semanas resultou em diminuição do remodelamento atrial e ventricular, diminuição da fibrose cardíaca, além da normalização da expressão gênica na IC²⁰. Achados que sugerem alguma ação da droga na diminuição e reversão do remodelamento cardíaco associado a IC.

Com isso, surge o questionamento se os inibidores de SGLT2 reproduzem melhora na função cardíaca apenas em decorrência dos efeitos diuréticos associados a droga, ou se realmente há evidências que sustentem efeitos anti remodelamento cardíaco, como acontece com a Espironolactona. Uma vez que o remodelamento cardíaco é um dos principais desdobramentos fisiopatológicos da IC associados a aumento da mortalidade¹. Assim, drogas eficientes para o tratamento da insuficiência cardíaca devem ter algum impacto/ação sobre esse eixo ou efeito metabólicos cardíacos que reproduzam melhora da função ventricular.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo:

Revisão sistemática de literatura conduzido de acordo com as diretrizes da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)²¹.

4.2 Pergunta de investigação:

A pergunta de investigação foi elaborada através da estratégia PICO:

P (população): pacientes com insuficiência cardíaca

I (intervenção): inibidores de SGLT2

C (controle): não se aplica

O (objetivo): anti remodelamento cardíaco.

Com essa descrição da investigação foi formulada a seguinte pergunta:

Os inibidores de SGLT2 tem efeito metabólico anti remodelamento cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca?

4.3 Base de dados e estratégias de busca:

As buscas foram realizadas na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed, por meio da combinação de descritores obtidos no site Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Os descritores utilizados foram “*heart failure OR cardiac failure OR heart decompensation*” e “*Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors OR SGLT2 inhibitors*”.

4.4 Critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ul style="list-style-type: none"> • Presença de insuficiência cardíaca crônica independente da fração de ejeção; • Pacientes diabéticos com insuficiência cardíaca; • Ação metabólica cardíaca dos inibidores de SGLT2; • Uso de drogas inibidoras de SGLT2: empaglifozina, canaglifozina e dapaglifozina; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com complicações da insuficiência cardíaca ou da diabetes: insuficiência renal crônica, síndrome cardiorrenal, insuficiência hepática, infecções do trato urinário, sepse; • Prevenção da ICC na diabetes mellitus tipo 2; • Insuficiência cardíaca de alto débito; • Insuficiência cardíaca restritiva; • Insuficiência cardíaca aguda;

<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de ensaios clínicos randomizados; • Estudos realizados nos últimos 5 anos (de 2015 a 2021). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hipertireoidismo; • Estudos de revisão sistemática, cohort, metanálises, relatos de caso, análises in vitro e baixa qualidade metodológica; • Publicações em revistas não indexadas (baixo fator de impacto).
--	---

4.5 Métodos de extração de dados:

A análise inicial dos artigos foi realizada por duas pesquisadoras independentes, fazendo a leitura dos títulos e excluindo aqueles que não estavam relacionados ao assunto. Após isso, os resumos dos artigos remanescentes foram lidos de forma independente, sendo selecionados para leitura na íntegra os artigos que obedecerem aos critérios de inclusão. Após essa etapa, foi realizada uma segunda leitura integral dos artigos, sendo selecionados apenas os que sejam compatíveis com os critérios da revisão sistemática e aplicação da ferramenta de avaliação da qualidade descrita a seguir. Concomitante a isso, foi preenchido um formulário em formato de planilha no Excel contendo itens relacionados a identificação dos artigos, tais como: ano de publicação, periódico, métodos e as variáveis avaliadas no estudo.

4.6 Avaliação dos artigos:

Foram avaliados através da escala de avaliação do risco de viés Rob 2 Cochrane²². Dessa forma, os artigos atenderam a pelo menos 70% dos itens descritos na escala escolhida.

4.7 Variáveis extraídas:

As variáveis encontradas e analisadas nos artigos foram: efeito miocárdico dos inibidores de SGLT2; uso de inibidores de SGLT2; reabsorção renal de glicose e SGLT2; peptídeo natriurético e inibidores de SGLT2; função cardíaca e valor preditivo do NT pro-BNP.

4.8 Síntese e discussão dos resultados:

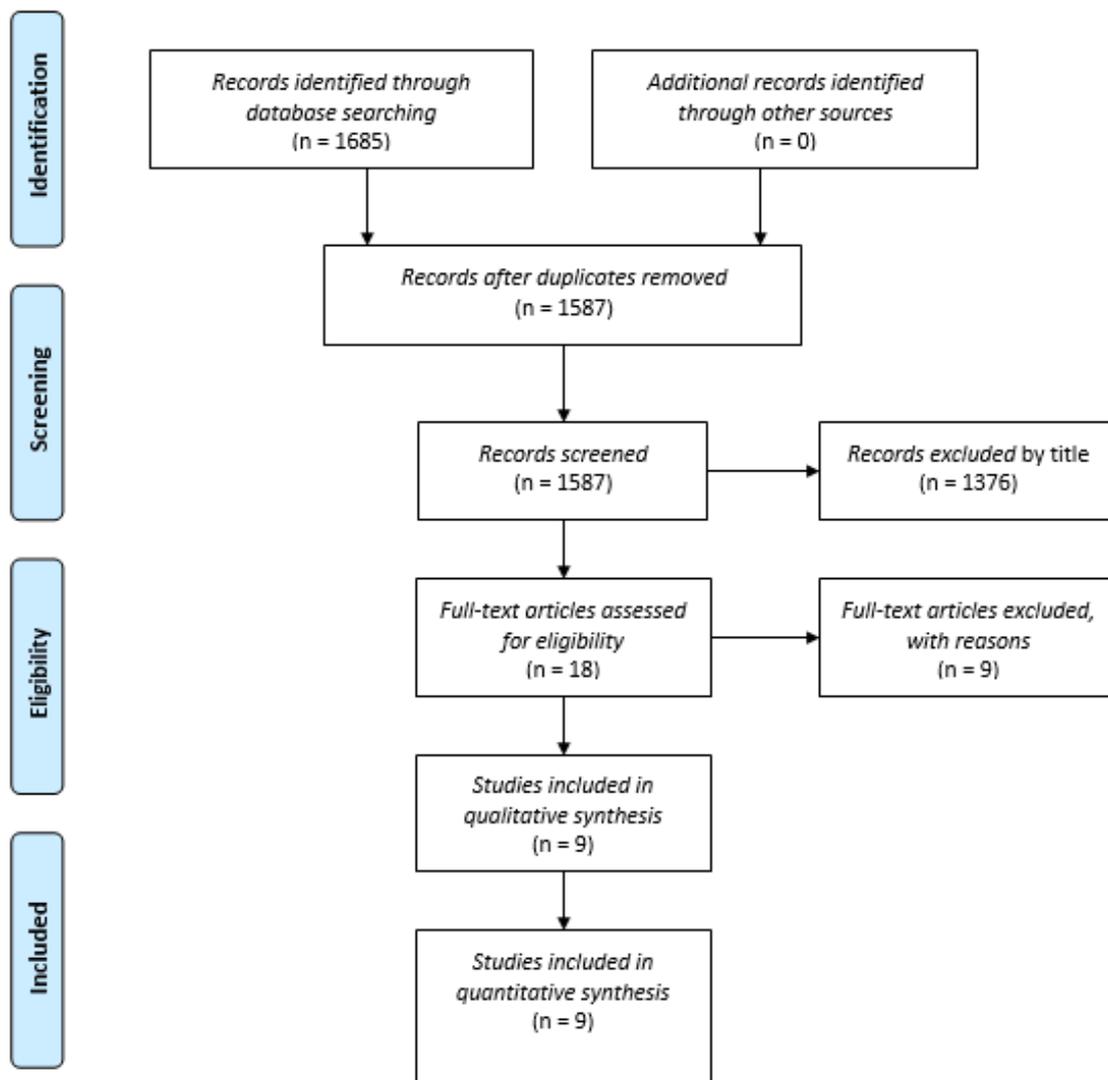
Os dados extraídos dos artigos estão organizados em tabelas e descritos os itens mais relevantes encontrados, posteriormente, foi realizada uma discussão confrontando com a literatura pertinente ao assunto.

5. RESULTADOS:

Essa busca pelos descritores no MEDLINE/PubMed resultou em 1685 artigos relevantes ao tema.

Com esse resultado, foi realizado uma triagem dos 1685 artigos através do título, sendo eliminados aqueles que fugiam do tema, ou que através do título percebeu-se presença dos critérios de exclusão, restando 211 artigos. Após a leitura do “abstract” dos artigos, 18 trabalhos foram selecionados para leitura na íntegra e avaliação quanto ao risco de viés. Após a leitura completa, 9 artigos foram retirados da revisão: 3 por se tratarem de estudo de coorte, 4 ensaios clínicos randomizados por não atenderem ao objetivo da revisão, 1 estudo piloto, e 1 estudo por se tratar apenas do racional e design de outros ensaios clínicos. Dessa forma, restaram 9 ensaios clínicos randomizados para compor a amostra da revisão sistemática.

Fluxograma 1. *Prisma Flow diagram*



Em seguida, os 9 artigos selecionados foram submetidos à escala de risco de viés Cochrane conforme apresentado no quadro 1.²²

Quadro 1. Avaliação do risco de viés metodológico de acordo com a escala: *The Cochrane tool for assessing risk of bias.*²²

	M.Lee	Mc Murray	M. Nassif	M. Packer	C. Santo-Galego	J. Singh	A. Brown	A. Tanaka	M. Griffin
Geração de sequência aleatória	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ocultação de alocação	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Cegamento de participantes/profissionais	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓
Cegamento de avaliadores de desfecho	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓
Desfechos incompletos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Relato de desfecho seletivo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Outras fontes de viés	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Legenda:

- Baixo risco de viés 
- Alto risco de viés 
- Risco de viés incerto 

No quadro 2 apresenta-se a identificação de todos os artigos selecionados para compor a revisão sistemática:

Quadro 2 – Caracterização dos Artigos Utilizados como Amostra Deste Estudo, mai-jun, 2021. Salvador, Bahia

Autor	Título	Ano	Periódico	Local
Lee <i>et al.</i> ²³	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)	2021	Circulation	Escócia
Murray <i>et al.</i> ³¹	Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (DAPA-HF)	2019	NEJM	Reino Unido
Nassif <i>et al.</i> ²⁴	Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction -The DEFINE-HF trial	2019	Circulation	Estados unidos

Quadro 2 – Caracterização dos Artigos Utilizados como Amostra Deste Estudo, mai-jun, 2021. Salvador, Bahia – continuação.

Autor	Título	Ano	Periódico	Local
Packer <i>et al.</i> ²⁵	Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure	2020	NEJM	Reino Unido
Santo-Gallego <i>et al.</i> ²⁶	Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction	2020	Journal of the American College of cardiology	Estados unidos
Singh <i>et al.</i> ²⁷	Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: The REFORM Trial	2020	Diabetes care	Escócia
Brown <i>et al.</i> ²⁸	A randomized controlled trial of Dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial	2020	European heart journal	Reino Unido
Tanaka <i>et al.</i> ²⁹	Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE)	2020	ESC heart failure	Japão
Griffin <i>et al.</i> ³⁰	Empagliflozin in heart failure: Diuretic and cardio-renal effects	2020	Circulation	Estados unidos

Já no quadro 3 são abordadas as principais características metodológicas dos ensaios clínicos, bem como seus principais objetivos.

Quadro 3 – Caracterização do Método dos Artigos Utilizados na Amostra Deste Estudo, mai-jun, 2021. Salvador, Bahia.

Autor	Objetivo	Tamanho amostral	Intervenção	Dose	Comparador	Tempo
Lee <i>et al.</i> ²³	Investigar os efeitos cardíacos da empaglifozina	Início: 105; 92 concluíram o estudo: Empaglifozina:42 e controle: 50.	Empaglifozina	10mg/dia	Placebo	36 semanas
McMurray <i>et al.</i> ³¹	Avaliar o efeito da dapaglifozina na mortalidade e internação em pacientes com IC estabelecida	Início: 4744, 4.193 concluíram o estudo: 2105 dapaglifozina e 2088 placebo	Dapaglifozina	10mg/dia	Placebo	18 meses
M. Nassif <i>et al.</i> ²⁴	Avaliar os efeitos da Dapaglifozina em biomarcadores cardíacos e status funcional dos pacientes com IC	Início: 263; grupo dapaglifozina: 131 e grupo placebo: 132	Dapaglifozina	10mg/dia	Placebo	12 semanas

Quadro 3 – Caracterização do Método dos Artigos Utilizados na Amostra Deste Estudo, mai-jun, 2021. Salvador, Bahia – continuação.

M. Packer <i>et al.</i> ²⁵	Avaliar pacientes com ICFEr em grande risco para desenvolver um evento cardiovascular e o uso de Empaglifozina	Início: 3730 pacientes; grupo empaglifozina: 1863; grupo placebo: 1867.	Empaglifozina	10mg/dia	Placebo	16 meses
Santo-Gallego <i>et al.</i> ²⁶	Acessar o efeito da empaglifozina na função e volumes do VE, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com ICFEr	Início: 84 pacientes. Empaglifozina: 42; placebo: 42.	Empaglifozina	10mg/dia	Placebo	6 meses
Singh <i>et al.</i> ²⁷	Determinar os efeitos da dapaglifozina em pacientes com IC e DM2 no remodelamento do VE utilizando ressonância magnética.	Início: 58 pacientes; Dapaglifozina: 29; placebo: 29.	Dapaglifozina	10mg/dia	Placebo	12 meses
A. Brown <i>et al.</i> ²⁸	Testar se a Dapaglifozina reverte a hipertrofia ventricular em pacientes com diabetes tipo 2	Início 66 pacientes; dapaglifozina: 32; placebo: 34.	Dapaglifozina	10mg/dia	Placebo	12 meses
Tanaka <i>et al.</i> ²⁹	Avaliar a não inferioridade da canaglifozina comparado a glimepirida na redução do NT-proBNP	Início: 245 pacientes; grupo canaglifozina final: 110; grupo placebo final: 120.	Canaglifozina	100mg/dia	Glimepirida (0,5mg/ dia)	24 semanas
Griffin <i>et al.</i> ³⁰	Avaliar a ação aguda da empaglifozina no 1º e 14º dia de administração e seus efeitos diuréticos e cárdio renal	Randomização: 20 pacientes; empaglifozina: 20; placebo: 20 (estudo de cross over)	Empaglifozina	10mg/dia	Placebo	6 semanas

Por conseguinte, no quadro 4 são apresentadas as variáveis extraídas de cada artigo, como idade média dos pacientes, sexo, variação do NT-proBNP, e alterações no escore de sintomas Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, que avalia a capacidade funcional dos pacientes com IC, sendo um aumento a partir de 5 pontos significativo para funcionalidade do paciente.

Quadro 4 – Variáveis extraídas dos Estudos Seleccionados, mai-jun – 2021, Salvador-Bahia

Autor	Sexo		Idade		Nt-pro-BNP (pg/ml)		Kansas city Cardiomyopathy questionnaire	
	iSGLT2	Placebo	iSGLT2	Placebo	iSGLT2	Placebo	iSGLT2	Placebo
Lee <i>et al.</i> ²³	34 homens (65,4%)	43 homens (81,1%)	Média 68,2 anos	Média 69,2 anos	Diminuiu 266pg/mL após 36 semanas	Aumentou 224 pg/mL após 36 semanas	Aumento de 0,7 ponto no score	Aumento de 4,2 pontos no score
Mc Murray <i>et al.</i> ³¹	564 mulheres	545 mulheres	66,2 +/- 11 anos	66,5+/ - 10.8 anos	-196 +/- 2387	101 +/- 2944	Diminuíram os sintomas: 58,3% Aumento dos sintomas: 25,3% dos pacientes	Diminuíram os sintomas: 50,9% Aumento dos sintomas: 32,9% dos pacientes
Nassif <i>et al.</i> ²⁴	95 homens	98 homens	62,2 +/- 11 anos	60,4 +/- 12 anos	Diminuiu mais de 20% em 44% dos pacientes	Diminuiu mais de 20% em 29,4% dos pacientes	42,9% dos pacientes aumentaram pelo menos 5 pontos na escala	32,5% aumentaram pelo menos 5 pontos na escala
Packer <i>et al.</i> ²⁵	437 mulheres (23,5%)	456 mulheres (24,4%)	67,2 +/- 10.8 anos	66,5 +/- 11,2 anos	Varição: -244 (-890 a 260)	Varição: -142 (-784 a 585)	Não identificado	Não identificado
Santo- Gallego <i>et al.</i> ²⁶	15 mulheres (36%)	15 mulheres (36%)	64,2 +/- 10,9 anos	59,9 +/- 13,1 anos	Diminuição de 11,5%	Diminuição de 8,5%	30 pacientes apresentaram melhora dos sintomas	14 pacientes apresentaram melhora dos sintomas
Singh <i>et al.</i> ²⁷	66% homens	66% homens	Média: 67,1 anos	Média 67,1 anos	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado
Brown <i>et al.</i> ²⁸	20 homens (62,5%)	18 homens (52,9%)	64,25 +/- 7,01 anos	66,74 +/- 6,62 anos	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado
Tanaka <i>et al.</i> ²⁹	88 homens (77,9%)	86 homens (71,7%)	68,3 +/- 9,8 anos	68,9 +/- 10,4 anos	Não identificado	Não identificado	Não identificado	Não identificado
Griffin <i>et al.</i> ³⁰	75% homens		60 +/- 12 anos		Mudança média de -20,8 (- 230,3 - 369,4)	Mudança média de 40.9 (- 316,4 - 382,9)	Não identificado	Não identificado

Em complemento, foi realizada uma análise dos resultados dos artigos, sendo expostos no Quadro 5. Nessa breve identificação dos resultados foi observado em alguns estudos redução de mortalidade em pacientes com o uso de inibidores de SGLT2 em comparação ao placebo. Além da diminuição no número de internações e visitas a emergências por agravamento da insuficiência cardíaca. Além disso, outros estudos mostram mudanças nos parâmetros de volume de enchimento do ventrículo esquerdo, alterações na volemia corporal total, alterações no fragmento N-terminal do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e redução da massa ventricular.

Quadro 5.: Resultados encontrados nos estudos selecionados, mai-jun – 2021, Salvador-Bahia

Autor	Desfecho primário	Resultados	
		iSGLT2	Placebo
Lee <i>et al.</i> ²³	(1) Volume sistólico final do VE indexado a área de superfície corporal; (2) distensão longitudinal global do ventrículo esquerdo (DLG VE)	(1) Diminuição de 7,9mL/m ² do volume sistólico final do VE. (2) Não houve diferença significativa na DLG VE entre os grupos	(1) Diminuição de 1,5mL/m ² do volume sistólico final do VE
Mc Murray <i>et al.</i> ³¹	(1) Piora da insuficiência cardíaca (hospitalização ou ida à emergência com administração de terapia endovenosa para IC); (2) morte cardiovascular	(1) Desfecho primário combinado ocorreu em 386 pacientes (16,3%); hospitalização por IC ocorreu em 231 (9,7%) pacientes; (2) morte cardiovascular aconteceu em 227 (9,6%)	(1) Desfecho primário combinado ocorreu em 502 pacientes (21,2%); hospitalização por IC ocorreu em 318 (13,4%) pacientes; (2) morte cardiovascular aconteceu em 273 (11,5%) pacientes
Nassif <i>et al.</i> ²⁴	(1) Valor do NT-pro BNP; (2) proporção de pacientes com aumentos ≥ 5 pontos na escala de avaliação de sintomas da KCCQ ou diminuição $\geq 20\%$ do NT-pro BNP	(1) NT pro BNP na 12 ^o semana: 1133pg/dL; (2) redução dos sintomas na KCCQ ou redução de 20% do NT-pro BNP em 61,5% dos pacientes.	(1) NT pro BNP na 12 ^o semana: 1191 pg/dL; (2) redução dos sintomas na KCCQ ou redução de 20% do NT-pro BNP em 50,4% dos pacientes.
Packer <i>et al.</i> ²⁵	(1) Morte cardiovascular ou hospitalização por IC, analisando o tempo para o primeiro evento	Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC ocorreu em 361 pacientes (19,4%)	Morte por causas cardiovasculares ou hospitalização por IC ocorreu em 462 pacientes (24,7%)

Quadro 5.: Resultados encontrados nos estudos selecionados, mai-jun – 2021, Salvador-Bahia – continuação.

Santo-Gallego <i>et al.</i> ²⁶	(1) Mudança no volume diastólico final do VE e no volume sistólico final do VE	Redução do volume diastólico final do VE: - 25,1 +/- 26mL. Redução do vol. Sistólico final do VE: - 26,6 +/- 20,5mL. Redução da massa do VE: -17,8 +/- 31,9g	Redução do volume diastólico final do VE: - 1,5+/-25,4mL. Redução do vol. Sistólico final do VE: - 0,5 +/- 21,9mL. Redução da massa do VE: 4,1 +/- 13,4g.
Singh <i>et al.</i> ²⁷	(1) Mudança no volume sistólico final do VE. (2) Mudança no volume diastólico final do VE.	(1) Redução do vol. Sistólico final do VE: 4,82mL. (2) Redução do volume diastólico final do VE: 7,83 mL.	Não foram observadas mudanças significativas entre os dois grupos
Brown <i>et al.</i> ²⁸	(1) Regressão na massa absoluta do ventrículo esquerdo.	(1) Redução da massa do VE -3,95 +/- 4,85g.	(1) Redução da massa do VE: -1,13 +/- 4,55g
Tanaka <i>et al.</i> ²⁹	(1) Mudança percentual do NT-pro BNP após 24 semanas de tratamento.	10,4% de mudança no NT-pro BNP	21,5% de mudança do NT-pro BNP no grupo glimepirida
Griffin <i>et al.</i> ³⁰	(1) Efeito natriurético agudo da empaglifozina como terapia única e em combinação com diuréticos de alça. (2) Entender se após 14 dias os efeitos diuréticos se traduziriam em melhora do status volêmico.	(1) A fração de excreção de sódio (FENa) aumentou 1,2 +/- 0,7% em monoterapia com empaglifozina. (2) Após 14 dias o efeito natriurético da empaglifozina persistiu resultando em redução do volume sanguíneo na média de -208mL.	(1) A fração de excreção de sódio aumentou 0,7 +/- 0,4%. Observou-se ainda efeito sinérgico com a bumetanida (FENa 5,8 +/- 2,5%). (2) Após 14 dias redução do volume sanguíneo na média de - 14mL.

6. DISCUSSÃO

Com os resultados apresentados, verificou-se que diversos são os efeitos dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca e que esses efeitos produzem redução significativa na mortalidade e melhora da qualidade de vida dos pacientes com IC^{31,32}.

O DAPA-HF³¹, um dos maiores ensaios clínicos com a dapaglifozina, evidenciou diminuição da mortalidade e redução na piora da insuficiência cardíaca nos pacientes em uso da dapaglifozina em comparação ao placebo, que era composto pelo tratamento padrão para IC. Nesse estudo, o desfecho combinado mencionado anteriormente aconteceu em 386 pacientes (16,3%) do grupo dapaglifozina, enquanto no grupo placebo ocorreu em 502 pacientes (21,2%) (*hazard ratio* 0,74; 95% intervalo de confiança)³¹. Além de redução na mortalidade, 58,3% dos pacientes tratados com a dapaglifozina tiveram aumento no escore *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) enquanto 50,9% tiveram aumento no grupo placebo³¹. Esse escore avalia a funcionalidade nas atividades diárias de pacientes com insuficiência cardíaca, e um aumento de pelo menos 5 pontos corresponde a uma mínima diferença considerável³¹. Apesar desse ensaio clínico não identificar mecanismos anti remodelamento cardíaco associados a Dapaglifozina, ele possui grande importância clínica ao levantar evidências de redução na mortalidade cardíaca em pacientes com uso de inibidores de SGLT2. Tais evidências tornam esse artigo imprescindível para nortear novas pesquisas, uma vez que seus resultados apresentam um valor de $P < 0,001$ para o desfecho primário e dispõem de um N muito significativo, levando a grande relevância estatística. Dessa forma, esses resultados mencionados sugerem alguns efeitos metabólicos cardíacos do fármaco, visto que há evidente melhora na sintomatologia e mortalidade dos pacientes tratados com a Dapaglifozina, assim novas pesquisas podem ser realizadas a partir dele no intuito de identificar quais são os fatores que contribuíram para essa redução de mortalidade.

Em complemento, o remodelamento do ventrículo esquerdo, caracterizado por hipertrofia, inflamação tecidual, aumento da produção de matriz extracelular e a morte de cardiomiócitos é sabidamente uma das grandes consequências da IC, e seu pleno desenvolvimento está diretamente ligado a sobrevida dos pacientes. Dessa maneira, diversos modelos experimentais de insuficiência cardíaca demonstraram o efeito dos iSGLT2 na função cardíaca, remodelamento e expressão gênica. A exemplo disso, estudos com fibroblastos cardíacos *in vitro* evidenciaram que a empaglifozina diminuiu a produção de matriz extracelular e

suprimiu a expressão de marcadores pró-fibróticos, incluindo colágeno tipo I e metaloproteinases de matriz³³.

Nesse contexto, o DAPA-LVH trial²⁸, um dos artigos que compuseram a amostra dessa pesquisa, avaliou a eficácia da Dapaglifozina comparada ao placebo em pacientes com hipertrofia do ventrículo esquerdo, objetivando determinar se a droga induzia regressão na massa absoluta do VE identificado através de ressonância magnética (RM).²⁸ Com isso, foi encontrado que após um tratamento de 12 meses, pacientes do grupo Dapaglifozina tiveram uma redução da massa do VE de $-3,95 \pm 4,85\text{g}$, comparado ao placebo com uma redução de $-1,13 \pm 4,55\text{g}$ ($P= 0,018$); levando a uma diferença absoluta de $-2,82\text{g}$ (95% intervalo de confiança: $-5,13$ a $-0,51$)²⁸. Esses resultados, portanto, sugerem efeito dos inibidores de SGLT2 na massa ventricular, que como referido acima, é um dos mecanismos envolvidos no processo de remodelamento cardíaco, devido a hipertrofia dos cardiomiócitos no coração insuficiente.

Por outro lado, no estudo de Singh, com o objetivo semelhante de avaliar o remodelamento do ventrículo esquerdo (volume, massa e fração de ejeção) através de RM, o The REFORM Trial²⁷ randomizou 56 pacientes 1:1 para dapaglifozina ou placebo.²⁷ Entretanto, após 1 ano de uso do fármaco não houve mudança significativa no volume sistólico final do VE ($4,82\text{mL}$ [95% intervalo de confiança $13,28 - 22,93$], e não houve efeito no volume diastólico final do VE ($P=0,495$), na massa do VE ($P= 0,440$) ou na fração de ejeção do VE ($p=0,732$).²⁷ Tais resultados sugerem ausência de efeito significativo em parâmetros ventriculares que estão diretamente relacionados ao desenvolvimento da IC e associados a mudança na conformação ventricular. Todavia, esses resultados não são suficientes para afirmar que esses efeitos não existem, uma vez que o valor de $P>0,05$ pode sugerir ocorrências ao acaso, além de dispor de um número limitado de pacientes, e predominantemente com a classe funcional NYHA entre I e II.²⁷

Um outro efeito questionado acerca dos inibidores de SGLT2 é quanto a mudanças nos marcadores de IC, como o NT-proBNP. Nesse sentido um dos artigos componentes dessa revisão, o CANDLE trial, avaliou a mudança nos valores do NT-proBNP após 24 semanas de tratamento com a canaglifozina versus com a glimepirida em 228 pacientes, ocorrendo uma mudança de 10,4% no valor no NT-proBNP no grupo canaglifozina, enquanto houve uma redução de 21,5% no grupo glimepirida.³⁴ Nesse estudo, o objetivo de não inferioridade da canaglifozina comparado a glimepirida não foi atingido, e evidencia-se uma pequena influência dos inibidores de SGLT2 no peptídeo natriurético tipo B.³⁴ Com um objetivo

similar, também compondo essa amostra, o The DEFINE-HF trial randomizou 263 pacientes entre dapaglifozina e placebo para avaliar mudanças no valor do NT-proBNP e aumento de pelo menos 5 pontos na escala KCCQ.²⁴ Dessa forma, também não houve alterações significantes entre os grupos dapaglifozina e placebo quanto a mudanças do NT-proBNP, sendo observado uma média ajustada entre 6 e 12 semanas de 1133pg/dL no grupo dapaglifozina e 1191pg/dL no grupo placebo.²⁴ Os resultados do CANDLE e The DEFINE-HF trial convergem para a ausência de efeito dos inibidores de SGLT2 nos valores do peptídeo natriurético B, importante marcador prognóstico da IC. Todavia, o The DEFINE trial apresentava ainda como objetivo secundário avaliar melhora clínica dos pacientes com o KCCQ, e nesse âmbito foi observado uma maior proporção de pacientes com melhora significativa dos sintomas (mais de 5 pontos na escala) no grupo dapaglifozina (47% dos pacientes dapaglifozina versus 36% no grupo placebo), semelhante ao que aconteceu no DAPA-HF.^{24,31}

Por conseguinte, o presente estudo apresenta limitações para determinar os efeitos metabólicos anti remodelamento cardíaco dos inibidores de SGLT2 devido a heterogeneidade dos desfechos encontrados nos ensaios clínicos, que avaliam diferentes parâmetros clínicos relacionados a IC e torna difícil uma avaliação precisa dos seus efeitos. Além disso, o número de pacientes exposto a avaliações quantitativas dos efeitos miocárdicos e metabólicos dos iSGLT2 ainda é pequeno comparado ao número de pacientes expostos a avaliação de redução de mortalidade. Dessa forma, torna-se mais difícil mensurar alterações metabólicas significativas relacionadas ao fármaco. Por outro lado, essa revisão utiliza apenas ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica, publicadas em revistas reconhecidas no meio científico, o que aumenta seu embasamento técnico- científico e a veracidade das informações.

7. CONCLUSÃO

A partir do objetivo de avaliar os efeitos metabólicos cardíacos dos inibidores de SGLT2, foram identificadas em alguns estudos as repercussões do fármaco no remodelamento cardíaco, porém poucos e com avaliação de diferentes parâmetros de remodelamento ventricular, não sendo possível inferir uma forte evidência de efeito. Dessa forma, o objetivo primário dessa revisão de identificar os efeitos metabólicos anti remodelamento cardíaco associados aos inibidores de SGLT2 foi parcialmente atingido. Quanto ao objetivo secundário, os mecanismos responsáveis por esse efeito não foram identificados nos ensaios clínicos, fazendo com que esse objetivo não fosse contemplado.

Por outro lado, outros grandes ensaios clínicos foram identificados nesse contexto e já evidenciaram os impactos dos inibidores de SGLT2 na mortalidade e hospitalizações dos pacientes com insuficiência cardíaca, ocorrendo inclusive uma mudança de conduta na prática clínica que já incorporou essa classe de medicamentos no tratamento da IC com ou sem Diabetes melitus associada. Todavia, os mecanismos metabólicos envolvidos nesse processo de eficácia ainda são controversos, e há divergências na literatura para explicar esses caminhos. Assim, novas evidências científicas são necessárias para avaliar qual o efeito do fármaco no metabolismo cardíaco e como isso afeta na redução de mortalidade e sintomas de pacientes com IC.

REFERÊNCIAS

1. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, de Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436–539.
2. Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil medicina* [Internet]. 25°. Goldman L, Schafer AI, editors. 2018. Available from: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150706/>
3. 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.
4. Borovac JA, D’Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. Vol. 12, *World Journal of Cardiology.* 2020. 373–408 p.
5. Hasenfuss, Gerd; Mann DL. Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares. In: *Tratado de Doenças Cardiovasculares* [Internet]. 10th ed. 2017. Available from: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595154308/epubcfi/6/80%5B%3Bvnd.vst.idref%3Dcap_22.xhtml%5D!/4%5Btexto-29%5D/2/2/2%400:0
6. Ziaieian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016;13(6):368–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26935038>
7. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: Results of the NEural Cardiac TherApy for Heart Failure (NECTAR-HF) randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2015;36(7):425–33.
8. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, et al. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Heart Failure: The INOVATE-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(2):149–58.
9. Singhanian N, Bansal S, Mohandas S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, Singhanian G. Role of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in heart failure and chronic kidney disease. *Drugs Context* [Internet]. 2020 Nov 11;9:1–9. Available from: <https://www.drugsincontext.com/role-of-renin-angiotensin-aldosterone-system-inhibitors-in-heart-failure-and-chronic-kidney-disease>
10. Gomez R, Torres I. *Farmacologia clínica.* 2017.
11. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift fur Gefassmedizin.* 2016;13(1):17–8.

12. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Mar 17;60(3):568–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-016-4134-x>
13. 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 Sep;2(9):1025–9.
14. Chung YJ, Park KC, Tokar S, Eykyn TR, Fuller W, Pavlovic D, et al. Off-target effects of SGLT2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺]_i in the heart. *Cardiovasc Res*. 2020 Nov;
15. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2017 Oct 24;136(17):1643–58. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012>
16. Wan N, Rahman A, Hitomi H, Nishiyama A. The Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Sympathetic Nervous Activity. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Jul 26;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2018.00421/full>
17. Verma S. Potential Mechanisms of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor-Related Cardiovascular Benefits. *Am J Cardiol*. 2019 Dec;124 Suppl:S36–44.
18. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ V., Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2018 Mar;20(3):479–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.13126>
19. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, Advani A, Batchu SN, Desjardins J-F, et al. Empagliflozin Improves Diastolic Function in a Nondiabetic Rodent Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Basic to Transl Sci* [Internet]. 2019 Feb;4(1):27–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452302X18302985>
20. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J, et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2019 Dec 1;18(1):45. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-019-0849-6>
21. Itens P, Revis R, Uma P. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
22. Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*. 2008. 187–241 p.
23. 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.

24. Nassif ME, Windsor S, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140(18):1–14.
25. 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 Oct;383(15):1413–24.
26. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena JA, Garcia-Ropero A, Mancini D, Pinney S, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Non-Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov;
27. Singh JSS, Mordi IR, Vickneson K, Fathi A, Donnan PT, Mohan M, et al. Dapagliflozin versus placebo on left ventricular remodeling in patients with diabetes and heart failure: The Reform trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1356–9.
28. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3421–32.
29. Tanaka A, Hisauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Tomiyama H, et al. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Hear Fail*. 2020;7(4):1585–94.
30. 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;(215):1028–39.
31. 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.
32. 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.
33. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol [Internet]*. 2020 Apr;36(4):543–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X19311924>
34. Tanaka A, Hisauchi I, Taguchi I, Sezai A, Toyoda S, Tomiyama H, et al. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). *ESC Hear Fail*. 2020 Aug;7(4):1585–94.

