

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.21>

O uso de inibidores de SGLT2 como tratamento adjuvante da aterosclerose: uma revisão integrativa

The use of SGLT2 inhibitors as adjuvant treatment of the atherosclerosis: an integrative review

Thales Roque Bonifácio da Silva¹, Lívia Mello Garcia¹, Lorena Vieira Mendonça¹, Mariana Amorim Neca¹, Yago Lazinho dos Anjos¹, Aline Barbosa Ribeiro²

INTRODUÇÃO

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) agem no túbulo proximal do rim, levando à redução da reabsorção tubular de glicose com subsequente aumento da excreção urinária de glicose (glicosúria) e natriurese, bem como alterações osmóticas (RAU *et al.*, 2021). Sabe-se que a síndrome metabólica e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) estão associadas ao aumento dos níveis de cálcio na artéria carótida e placas ateroscleróticas na aorta abdominal (TANAKA *et al.*, 2022), sendo esses fortes fatores de risco para o desenvolvimento de morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência cardíaca e complicações nos membros (FERREIRA *et al.*, 2020). Por essa razão, pacientes acometidos com DM2 possuem alto risco de comprometimento cardiovascular (CANNON *et al.*, 2020), devido a fatores como disfunção endotelial e enrijecimento da parede das artérias (KATAKAMI *et al.*, 2022). Assim, a rigidez arterial e a disfunção endotelial, podem refletir um maior risco de uma vasta gama de doenças cardiovasculares, incluindo disfunção cardíaca (SPOSITO *et al.*, 2021).

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo.

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo.
Contato: aline.barbosa@baraodemaua.br

A disfunção cardíaca contribui para uma mortalidade exacerbada populacional, sendo necessária a busca por medicações que possam reduzir a progressão de eventos cardiovasculares. Dessa forma, um dos tratamentos adjuvantes investigados atualmente é a administração de hipoglicemiantes como SGLT2i. De fato, tem sido discutido o potencial benefício ao paciente a depender de critérios individuais como: tempo de uso, dosagem do medicamento, manifestações prévias de eventos coronarianos, insuficiência renal, hospitalização prévia e doença arterial periférica. Sendo assim, essa classe de medicamentos, capazes de melhorar a função endotelial, pode ser utilizada como alternativa na melhora das complicações da doença, diminuindo os riscos cardiovasculares. (KATAKAMI *et al.*, 2021).

OBJETIVOS

Esta revisão integrativa da literatura tem como objetivo investigar os eventuais benefícios da administração de SGLT2i como tratamento complementar para alterações cardiovasculares em pacientes com DM2.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão integrativa da literatura científica, acerca das publicações mais relevantes no que tange estudos clínicos que investigaram o efeito dos SGLT2i em doenças cardiovasculares em pacientes DM2. Sendo assim, as bases de dados selecionadas para a busca dos artigos científicos foram: *National Library of Medicine (PubMed)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se os descritores encontrados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) *cardiovascular diseases; Sodium-Glucose Cotransporter 2*, mediante o operador booleano *AND*.

Durante o processo de seleção de artigos, foram encontrados 141 artigos na base de dados *PubMed* e 150 artigos na BVS. Em seguida, para o processo de seleção dos artigos que integram esta revisão, estabeleceu-se os seguintes critérios de inclusão: idiomas do texto em inglês, estudos clínicos, período de publicação nos últimos 5 anos, disponibilidade de texto completo gratuito e que respondiam à

pergunta norteadora. Foram excluídos os artigos fora da temática, teses, artigos de revisão, relato de caso e artigos duplicados. No processo de seleção dos artigos, foram utilizados os próprios filtros de cada banco de dados, seguido pela leitura dos títulos, resumo e avaliação na íntegra dos estudos. A partir disso, 10 artigos foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

Os artigos analisados utilizaram medicamentos SGLT2i, os quais possuem particularidades, sendo eles: Dapagliflozina, Empagliflozina, Ertugliflozina, Ipragliflozina, Tofogliflozina. Dos 10 artigos selecionados, 8 incluíram (BONACA *et al*, 2020; CANNON *et al*, 2020; COSENTINO *et al*, 2020; FERREIRA *et al*, 2020; RAU *et al*, 2021; SPOSITO *et al*, 2021; TANAKA *et al*, 2022; WOLF *et al*, 2021) pacientes com DM2 e doenças cardiovasculares preestabelecidas e compararam a administração dos medicamentos SGLT2i com o tratamento convencional ou placebo no grupo controle. Nesses estudos, houve melhora na função vasomotora na macro e microcirculação dos pacientes, além de redução de hospitalização por insuficiência cardíaca, redução de complicações renais, redução de morte por complicação cardiovascular, redução da pressão arterial e redução da proporção de gordura corporal em relação à massa magra, principalmente devido ao balanço energético negativo causado pelo aumento da glicosúria, o que contribui para diminuir o risco de eventos cardiovasculares adversos graves.

Em contrapartida, outros 2 estudos (KATAKAMI *et al*, 2021; KATAKAMI *et al*, 2022) compararam pacientes com DM2 sem doença cardiovascular preestabelecida em tratamento com SGLT2i com grupo controle em tratamento convencional. Os resultados concluíram não haver diferença significativa tecidual da artéria carótida assim como nas alterações séricas totais, colesterol LDL e pressão arterial. Por essa razão, as implicações clínicas não incluem esse grupo de pacientes na utilização dos medicamentos.

CONCLUSÕES

Em suma, o tratamento com inibidores do cotransportador SGLT2 em pacientes com DM2 e disfunção endotelial, reduz as chances de complicações cardiovasculares, como desfechos primários e secundários, por reduzirem o tecido adiposo visceral, o peso corporal (WOLF, *et al.*, 2021), a pressão arterial, a hospitalização por insuficiência cardíaca, além de melhorar o perfil lipídico no sangue (CONSENTINO, *et al.*, 2020). Já em pacientes sem histórico prévio de riscos cardíacos, não há benefícios clínicos significativos (BONACA, *et al.*, 2020).

Por essa razão, é importante individualizar a indicação e duração do tratamento com SGLT2i. Diante do exposto, o escopo e as evidências atuais não estão completamente elucidados, e novos ensaios clínicos com poder adequado e, de preferência multicêntricos, devem ser conduzidos como forma de fornecer evidências de suporte adicionais. Assim, essa abordagem terapêutica precisa ser mais bem investigada para estabelecer sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Diabetes Mellitus Tipo 2; Aterosclerose.

Conflito de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

BONACA, M. P. *et al.* Dapagliflozin and Cardiac, Kidney, and Limb Outcomes in Patients With and Without Peripheral Artery Disease in DECLARE-TIMI 58. **Circulation**, [S.L.], v. 142, n. 8, p. 734-747, 25 ago. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044775>.

CANNON, C. P. *et al.* Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 15, p. 1425-1435, 8 out. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2004967>.

COSENTINO, F. *et al.* Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure–Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Circulation**, [S.L.], v. 142, n. 23, p. 2205-2215, 8 dez. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.050255>.

FERREIRA, J. P. *et al.* Metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a post hoc analyses of the empa-reg outcome

trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 26 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01174-6>.

KATAKAMI, N. *et al.* Effect of tofogliflozin on arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: prespecified sub-analysis of the prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative utopia trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-13, 4 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-020-01206-1>.

KATAKAMI, N. *et al.* Evaluation of the effect of tofogliflozin on the tissue characteristics of the carotid wall—a sub-analysis of the UTOPIA trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-12, 5 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01451-6>.

RAU, M. *et al.* Effects of empagliflozin on lipoprotein subfractions in patients with type 2 diabetes: data from a randomized, placebo-controlled study. **Atherosclerosis**, [S.L.], v. 330, p. 8-13, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.06.915>.

SPOSITO, A. C. *et al.* Dapagliflozin effect on endothelial dysfunction in diabetic patients with atherosclerotic disease: a randomized active-controlled trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-12, 26 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01264-z>.

TANAKA, A. *et al.* Effect of ipragliflozin on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, controlled trial. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 165-172, 29 out. 2022. Oxford

WOLF, V.L.W. *et al.* Dapagliflozin increases the lean-to total mass ratio in type 2 diabetes mellitus. **Nutrition & diabetes**, v. 11, n. 1, p. 17,12 jun. 2021, doi:10.1038/s41387-021-00160-5