

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v5n1a2024.12>

Ação dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 na insuficiência cardíaca e no diabetes *mellitus* tipo 2: uma revisão sistemática

Action of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure and diabetes *mellitus*: a systematic review

Victoria Gomes Milanesi Garnier Cavallieri¹, Dilson Antônio Ferro Neto², Giulia Slomp², Ulisses Ávila Reis², Vitória Camille Beletato Nascimento¹, Wilson Roberto Malfará³

Resumo: Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT2) são responsáveis por promover a excreção da glicose por meio do efeito diurético, ocasionando a melhora do perfil glicêmico, além de impactar favoravelmente na função cardíaca. O objetivo do estudo foi avaliar a utilização clínica dos fármacos que inibem o cotransportador SGLT2 no tratamento de insuficiência cardíaca (IC) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A busca foi conduzida de maneira sistemática nas bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *Medline* durante o mês de julho de 2023, selecionando publicações em língua inglesa, portuguesa e espanhola, incluindo ensaios clínicos randomizados controlados, os quais abrangeram populações portadoras de IC e DM2. Os resultados demonstraram que o uso dos iSGLT2, em comparação com o placebo, ocasionou benefícios cardiovasculares, apresentando um risco 30% menor de hospitalização por IC, morte por todas as causas e morte cardiovascular, além de diminuir os volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VE) e impactar positivamente na inclinação da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Essas descobertas ressaltam o impacto significativo e os benefícios proporcionados pelos iSGLT2 no contexto do tratamento da IC, enfatizando a relevância das pesquisas clínicas voltadas para a eficácia dessa classe medicamentosa e o destaque dos efeitos cardiovasculares provocados, impactando consequentemente na redução das taxas de mortalidade e morbidade.

Palavras-chave: Inibidores do SGLT2. Diabetes mellitus tipo 2. Insuficiência cardíaca.

Abstract: Sodium-glucose-2 cotransporter inhibitors (SGLT2i) are responsible for promoting glucose excretion through diuresis, leading to an improvement in glycemic profile and favorable impact on cardiac function. The aim of this study was to evaluate the clinical use of drugs inhibiting the SGLT2 cotransporter in the treatment of heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The research was systematically conducted in the electronic databases PubMed, Google Scholar, and Medline in July 2023, selecting publications in

¹ Acadêmicas do Curso de Farmácia do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: vcavallieri@hotmail.com; vitoriebeletato14@outlook.com

² Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: dilson.ferro@outlook.com; giuslomp@gmail.com; ui.lis@hotmail.com

³ Doutorado em Farmacologia pela USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: wilson.malfara@baraodemaua.br

English, Portuguese, and Spanish, including controlled randomized clinical trials encompassing population with HF and T2DM. The results demonstrated that the use of SGLT2i compared to the placebo resulted in increased cardiovascular effects, with a 30% lower risk of hospitalization for HF, death from all causes, and cardiovascular death, as well as a decrease in left ventricular (LV) systolic and diastolic volumes and a positive impact on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) slope. These results demonstrated the significant impact and benefits provided by SGLT2i in the context of HF treatment, emphasizing the relevance of clinical research focused on the effectiveness of this drug class and the positive impacts in the cardiovascular effects, impacting on reduction of mortality and morbidity rates.

Keywords: SGLT2 inhibitors. Type 2 diabetes mellitus. Heart failure.

Recebimento: 27/04/2024

Aprovação: 25/06/2024

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser caracterizada como uma síndrome na qual o coração não é capaz de bombear o sangue de maneira suficiente e de forma adequada segundo as necessidades sistêmicas, que pode ser causada por mudanças funcionais e estruturais cardíacas, resultando conseqüentemente na redução do débito cardíaco (Rohde et al., 2018). Essa doença é considerada uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, atingindo mais de 10% dos pacientes com idade mais avançada, ou seja, acima de 70 anos (Rodrigues Et al., 2020).

No Brasil, uma das principais causas de mortes e internações é a insuficiência cardíaca, sendo um problema recorrente e que deve ter seu diagnóstico na atenção básica. Ademais, vale ressaltar que fatores como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (aumento da rigidez da parede ventricular) e diabetes são considerados de risco, elevando, por conseguinte, as chances de prevalência da IC (Dantas; Uchoa; Sousa, 2022).

Sabe-se que a Diabetes *Mellitus* do tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada pela resistência insulínica, ou seja, consiste em um distúrbio metabólico determinada pelo aumento da glicose no sangue de forma significativa e persistente, oriunda da deficiência da ação da insulina. Essa doença, na maioria das vezes, promove o acometimento de vários sistemas, como cardiovascular (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014).

Diversos ensaios clínicos foram realizados com pacientes que apresentavam DM2, observando que o uso de medicamentos que inibem o

cotransportador SGLT2 promovia a redução dos riscos de internações por insuficiência cardíaca, mostrando conseqüentemente que tais medicamentos podem ser promissores no tratamento da IC (Martinez et al., 2019; Oliveira Et al., 2021).

No mecanismo de reabsorção, o néfron depende de estruturas conhecidas como transportadoras de glicose, tendo como função a reabsorção da mesma por meio do transporte ativo de sódio e pela bomba de trifosfato adenosina (ATP) (Pancholia, 2018; Silva et al., 2020). Com isso, pode-se relatar que os SGLT2 são expressos especificamente nos rins, estando estes encarregados por reabsorver 90% da glicose. É importante salientar que para cada molécula de sódio reabsorvida por tais receptores, uma molécula de glicose é reabsorvida, funcionando como um cotransportador (Bianco, 2021).

Os iSGLT2 são utilizados para o tratamento de DM2 a fim de controlar a hiperglicemia sem depender da insulina, promovendo de tal forma a redução da glicose sanguínea e aumentando a excreção de glicose por meio da urina. Sendo assim, pode-se dizer que esse efeito diurético melhora o perfil glicêmico do paciente. Além disso, há indícios que a utilização dessa medicação exibe impactos positivos na função cardíaca, visto que este atua otimizando o débito cardíaco (NUNES et al., 2022).

Inclusos na categoria dos iSGLT2 destaca-se como representantes a canagliflozina, empagliflozina e dapagliflozina, sendo fármacos utilizados no tratamento da DM2, e, além disso, apresentando pontos positivos relacionados à insuficiência cardíaca, favorecendo dessa forma a redução de internações e mortalidade provocada por tal enfermidade (Bezerra Et al., 2021).

Dessa forma, com base nas informações apresentadas, percebe-se a grande importância dos iSGLT2 no que diz respeito à redução da mortalidade da IC, fazendo-se necessário estudos que aperfeiçoem o conhecimento acerca de tais sistemas cotransportadores, assim como os seus benefícios no tratamento de doenças cardiovasculares.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar a utilização clínica dos fármacos que inibem o cotransportador SGLT2 no tratamento de IC e de doenças que podem aumentar o risco cardiovascular, como a DM2.

METODOLOGIA

A busca foi conduzida de maneira sistemática nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Google Acadêmico* e *Medline* durante o mês de julho de 2023, sendo orientada pelos Descritores em Ciência da Saúde DeCS/MESH "Inibidores de SGLT2", "Diabetes Mellitus Tipo 2" e "Insuficiência Cardíaca". Utilizou-se o operador *booleano* AND no mecanismo de busca. Além disso, o presente estudo foi restrito, considerando publicações apenas em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

O processo de seleção foi conduzido por dois avaliadores independentes, mantendo o critério da revisão por pares. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi conduzida pelos critérios estabelecidos no instrumento de Jadad, adaptados para estudos clínicos randomizados (Polmann et al.,2021).

As indagações centrais desta pesquisa foram delineadas seguindo a estrutura PICOT: Participantes, Intervenção, Comparação, Desfecho e Tipos de estudos (Calo; Ferreira; Patino, 2020). Os participantes (P) de interesse foram pacientes afetados por insuficiência cardíaca, apresentando ou não diabetes mellitus tipo 2 concomitantemente. A intervenção (I) investigada consistiu na administração de inibidores de SGLT2 em comparação (C) com placebo. Os desfechos (D) ponderados na essência deste estudo foram criteriosamente focados na avaliação das alterações do risco cardiovascular observadas nos estados clínicos dos indivíduos após administração de iSGLT2. Tais mudanças foram quantificadas por meio de escalas padronizadas, enquanto a interpretação aconteceu a partir de indagações ocasionadas pelas investigações científicas. A análise cuidadosa dos resultados não identificou as conformidades nem implementar essa abordagem, surge a seguinte indagação: "Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 demonstram eficácia no tratamento de indivíduos com insuficiência cardíaca associada a doenças que aumentam o risco cardiovascular?"

Critérios de inclusão

Os estudos incluídos no presente trabalho foram ensaios clínicos randomizados controlados, dentre eles estudos de *coorte*, duplo cego e multicêntricos.

Foram incluídos trabalhos publicados no idioma inglês, português ou espanhol, abrangendo uma população composta por adultos maiores de 50 anos de idade, além de serem portadores de insuficiência cardíaca e de doenças que apresentam um maior risco cardiovascular, como diabetes mellitus tipo 2.

Crítérios de exclusão

Relata-se que foram excluídos os estudos de revisões, sejam elas integrativas, sistemáticas ou narrativas e relatos de caso, com o objetivo de manter apenas ensaios clínicos e *coortes* randomizadas. Foram excluídos estudos que apresentaram informações repetidas ou duplicadas, além de doenças não relacionadas ao aumento do risco cardiovascular.

Avaliação da qualidade

A revisão sistemática exerce um papel crucial na consolidação de evidências clínicas destinadas a orientar a tomada de decisões clínicas. A qualidade metodológica dos estudos incorporados nesse método de revisão desempenha uma função determinante na construção da confiança nos resultados obtidos. No contexto deste artigo, foi apresentada uma adaptação dos critérios prescritos por Jadad et al., 1996, concebidos originalmente para a avaliação de ensaios clínicos controlados, tendo como objetivo avaliar a qualidade dos artigos para revisão sistemática. A avaliação metódica da qualidade metodológica se coloca como um pilar fundamental para assegurar que os dados de uma revisão sistemática sejam solidamente fundamentados e substanciais. Sendo assim, os critérios estabelecidos por Jadad et al., 1996, amplamente adaptados para a avaliação de ensaios clínicos randomizados, fornecem uma estrutura de inegável utilidade para a proteção da qualidade dos estudos incorporados nas revisões sistêmicas, abordando as áreas cruciais de randomização, adequação, duplo-cego, procedimento de cegamento e perdas/desistências. Esses critérios contém a seguinte pontuação: 1. Randomização (0-1 pontos), 2. Adequação para o método de randomização (0-1 pontos), 3. Duplo ocultação (0-1 pontos), 4. Procedimento de mascaramento (0-1 pontos) e 5. Análise

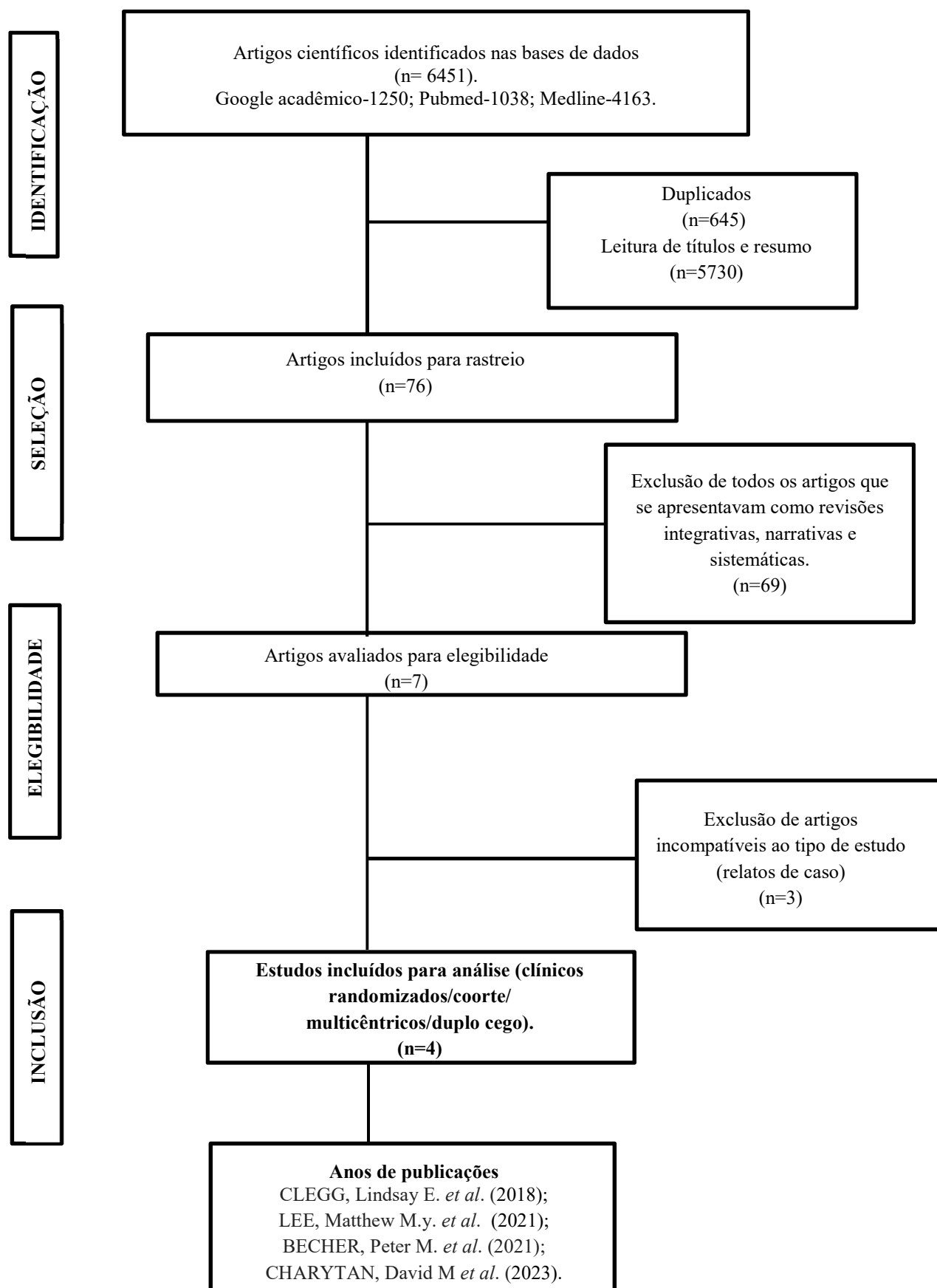
estatística de perdas e desistências (0-1 pontos). Com base nisso, a avaliação total dos critérios de Jadad et al., 1996 varia de 0 a 5 pontos, em que estudos com valores menores de três pontos são considerados fracos, enquanto aqueles com pontuação igual a três são moderados e os que são acima de três pontos representa o patamar mais elevado de qualidade metodológica (Jadad et al., 1996). Nesse sentido, uma avaliação mais elevada nesse escore indica uma qualidade metodológica mais robusta dos ensaios clínicos controlados. Dessa forma, a adoção dessa abordagem capacita os revisores a alcançarem um panorama substancial sobre a confiabilidade dos estudos incorporados, reforçando o rigor após a leitura completa dos artigos selecionados para esse estudo.

RESULTADOS

De acordo com os artigos selecionados a partir das três bases de dados escolhidas, *Pubmed*, *Google Acadêmico* e *Medline*, obtiveram-se 6451 artigos no total, sendo excluídos aqueles que apresentaram duplicidade (n=645), restando 5730. Após a leitura de títulos e resumos interdependente entre dois avaliadores, foram incluídos para rastreio 76 estudos. Em seguida, aplicaram-se a exclusão de todos os artigos definidos como revisões integrativas, sistemáticas e narrativas (n=69), permanecendo, então, 7 artigos elegíveis. Feito isso, eliminaram-se pesquisas incompatíveis com o estudo, sendo relatos de caso (n=3). Dessa forma, permaneceram 4 artigos incluídos para análise (figura 1), os quais foram selecionadas para a elaboração do quadro contendo autor, ano, título, objetivo, método e resultados (quadro 1). É válido ressaltar que foram encontrados artigos publicados no período entre 2018 e 2023, visto que a utilização dos iSGLT2 no tratamento de Insuficiência Cardíaca é um fenômeno novo na terapêutica.

A partir das análises realizadas segundo os critérios de Jadad et al., 1996, os artigos selecionados apresentaram a qualidade e a confiabilidade adequadas, as quais foram conferidas por meio das seguintes pontuações: Clegg et al., 2018 obteve 3 pontos, Lee et al., 2021 alcançou 5 pontos, Becher et al., 2021 atingiu 3 pontos e, por fim, Charytan et al., 2023 adquiriu 5 pontos. Partiu-se então para a leitura na íntegra dos artigos selecionados.

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Elaborado pelos autores

Quadro 1- Características dos estudos científicos de acordo com as variáveis: autor (es), ano, título, objetivos, metodologia e principais resultados dos estudos.

Autor	Título	Objetivo	Metodologia	Principais resultados
CLEGG <i>et al.</i> , 2018	Reduction of Cardiovascular Risk and Improved Estimated Glomerular Filtration Rate by SGLT2 Inhibitors, Including Dapagliflozin, Is Consistent Across the Class: an analysis of the placebo arm of exscelel	Examinar o braço placebo do EXSCEL a fim de determinar se os efeitos da dapagliflozina em (MACE), (ACM) e (TFGe) eram consistentes com a classe de SGLT2i como um todo.	Ensaio clínico randomizado, estudo de coorte e multicêntrico.	Os usuários de SGLT2i, assim como usuários de dapagliflozina, tiveram um risco numericamente menor de MACE e ACM em comparação com não usuários, além de apresentarem a inclinação de TFGe significativamente melhor.
LEE <i>et al.</i> , 2021	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).	Investigar os efeitos da inibição do co-transportador SGLT2 nos volumes ventriculares esquerdos em pacientes com DM2 ou pré-diabetes e IC ⁴ .	Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego e controlado por placebo.	Em comparação com o placebo, a empagliflozina reduziu o índice de volume sistólico final do VE (P=0,015) e o índice de volume diastólico final do VE (P= 0,0042), além de diminuir o NT-proBNP ⁵ (P=0,038).
BECHER <i>et al.</i> , 2021	Use of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the swedish heart failure registry.	Explorar a evolução do uso de SGLT2i e avaliar a associação da aplicabilidade em pacientes com DM2 e IC, abrangendo todo o espectro de fração de ejeção.	Ensaio clínico randomizado e estudo de coorte.	Observou-se um aumento no uso de SGLT2i ao longo do tempo na população de estudo, além da utilização estar associada a um risco 30% menor de morte cardiovascular/hospitalização por IC, sem contar a redução do risco de morte por todas as causas.

⁴ Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.⁵ Peptídeo natriurético N-terminal pró-tipo B.

CHARYTAN et al., 2023	Cardiorenal protective effects of canagliflozin in CREDESCENCE according to glucose lowering	Analisar as diferenças dos efeitos glicêmicos com a canagliflozina de acordo com a função renal e a relação com os benefícios renais e cardiovasculares.	Estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo.	A redução da hemoglobina glicada foi associada pela TFGe, além de que em comparação com o placebo, a canagliflozina foi responsável pela diminuição do risco do desfecho composto cardiovascular.
--------------------------	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores.

O primeiro estudo analisado foi de EXSCEL. Os participantes incluídos para o braço placebo dessa pesquisa foi de 7.396, sendo que 10,6% (786) havia registro de utilização em algum momento do estudo dos inibidores de SGLT2, destes 5,2% (385) usaram a dapagliflozina. Outrossim, é importante relatar os pontos examinados pelo artigo foram o desfecho de MACE (eventos cardiovasculares adversos maiores), ACM (mortalidade por todas as causas) e a TFGe (taxa de filtração glomerular estimada) (Clegg et al., 2018).

Em relação aos métodos estatísticos, notou-se que foi utilizado o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para calcular as taxas de risco (HR) relacionadas às análises de tempo até o primeiro evento, utilizando dessa forma os iSGLT2 como única variável exploratória. (Clegg et al., 2018). Notou-se que para as análises de tempo até o primeiro evento em coortes com correspondência de propensão, as taxas de incidência de MACE mostraram-se numericamente reduzidas para aqueles que utilizaram os iSGLT2 em comparação com aqueles que não utilizaram (3,41 vs. 4,45 eventos por 100 participantes-ano) e para os usuários de dapagliflozina em relação aos não usuários (2,69 vs. 4,54 eventos por 100 participantes-ano). Por sua vez, as taxas de incidência de ACM e HRs demonstraram uma redução dos valores para os usuários de iSGLT2 e de dapagliflozina em comparação com os não usuários equivalentes (HR ajustado 0,51 [IC 95% 0,27–0,95] vs. 0,66 [0,25–1,72] (Clegg et al., 2018).

Para as análises de tempo até o primeiro evento na população total, houve uma semelhança em relação aos estudos coortes com correspondência de propensão, ou seja, as taxas de MACE e ACM foram numericamente menores para os usuários de iSGLT2 em relação aos não usuários (3,46 e 2,94 vs. 4,29 eventos por

100 participantes-ano); (1,69 e 1,71 vs. 2,59 eventos por 100 participantes-ano) respectivamente; quanto à TFGe houve preservação para os usuários de SGLT2i e um aumento para aqueles que fizeram o uso de dapagliflozina. Dessa forma, foi evidente os benefícios do emprego na terapêutica com o SGLT2 para diminuição dos riscos cardiovasculares (Clegg et al., 2018).

A administração de iSGLT2, em particular a dapagliflozina, demonstrou melhorias notáveis na diminuição da mortalidade e de eventos cardiovasculares, além da preservação da função renal visualizados em um estudo de coorte com indivíduos portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Com isso, tornou-se visível que estes resultados positivos foram observados em um grupo populacional que apresentava predisposição a doenças cardiovasculares, em que houve uma eficácia significativa desses medicamentos dentro do contexto clínico do estudo EXSCEL. (Clegg et al., 2018).

O estudo SUGAR-DM-HF, um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi realizado para investigar os efeitos cardíacos da empagliflozina em pacientes nos seguintes grupos: o experimental que possuíam insuficiência cardíaca e pré-diabetes ou insuficiência cardíaca e DM2, enquanto o segundo grupo era o controle. Dessa maneira, foi incluído no estudo pacientes que portavam insuficiência cardíaca de classe funcional II a IV, de acordo com a New York Heart Association (Associação de coração de NY - NYHA), e que possuíam uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente nos grupos supracitados (1:1), sendo um grupo tratado com empagliflozina 10 mg uma vez ao dia e outra com placebo (Lee et al., 2021).

Os principais parâmetros avaliados incluíram a variação ao longo de 36 semanas no volume sistólico final do VE indexado à área de superfície corporal (LVESVi), a tensão longitudinal global do VE (LV GLS) e o volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado à área corporal (LVEDVi), estes todos foram medidos por meio de ressonância magnética cardiovascular (RMC) (Lee et al., 2021).

A média de idade dos participantes foi de 68,7 anos, com um desvio padrão de 11,1 anos. Entre os 166 pacientes iniciais, apenas 105 foram selecionados para o estudo, dos quais 77 (73,3%) eram do sexo masculino, desses 81 (77,1%) foram classificados como classe funcional II da NYHA e 24 (22,9%) com classe funcional III

da NYHA. Cerca de metade dos pacientes (49,5%) tinha um histórico de hospitalização por insuficiência cardíaca (Lee et al., 2021).

As análises foram realizadas de acordo com o princípio da intenção de tratar. Portanto, para cada um dos resultados foi utilizada uma análise de covariância ajustada para o grupo randomizado, sendo estas o valor inicial e as variáveis de estratificação (idade e status de diabetes/pré-diabetes) para identificar discrepâncias entre os grupos ao longo das 36 semanas. Para os estágios primários, como LVESVi e LV GLS, o nível de significância (α) foi dividido, considerando o valor de $p = 0,025$, já para os estágios secundários, foi utilizado o $p = 0,05$ de significância (Lee et al., 2021).

Segundo os resultados do estudo SUGAR-DM-HF, o desfecho primário demonstrou uma diminuição significativa no LVESVi de $7,9 \text{ mL/m}^2$ no grupo tratado com empagliflozina em comparação com o grupo placebo, o qual houve uma redução de apenas $1,5 \text{ mL/m}^2$ ($p=0,015$). Entretanto, não foi observada diferença significativa na LV GLS entre os grupos que receberam empagliflozina e o placebo ($p = 0,25$) (Lee et al., 2021).

Em relação aos resultados secundários, a RMC revelou uma diminuição significativa no LVEDVi do grupo tratado com empagliflozina em comparação ao grupo placebo. Ademais, o LVEDVi apresentou uma redução de $9,0 \text{ mL/m}^2$ entre o valor basal durante as 36 semanas no grupo experimental (recebeu a empagliflozina), contrastando com uma redução de $0,4 \text{ mL/m}^2$ no grupo placebo, com um valor de $p = 0,004$ (Lee et al., 2021).

Os resultados do estudo evidenciaram, com o uso da empagliflozina, uma redução significativa nos volumes do ventrículo esquerdo (LVESVi e LVEDVi) ao longo de 36 semanas de tratamento, quando comparado ao grupo controle (placebo). Contudo, apesar desse impacto positivo, não foi observada uma melhora na LV GLS com o uso da empagliflozina (Lee et al., 2021).

O registro sueco de insuficiência cardíaca (SwedeHF) concentrou-se em pacientes observados com IC e DM2, os quais foram registrados no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018. Os critérios de exclusão e inclusão foram determinados com base em decisões clínicas relacionadas à presença de IC e DM2 (Becher et al., 2021).

Além das informações clínicas, o artigo integrou dados socioeconômicos, como renda, nível educacional, composição familiar e número de filhos. A fim de enriquecer a análise, foram incluídas informações suplementares sobre desfechos médicos e comorbidades, hospitalizações relacionadas à IC, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e eventos cardiovasculares. Além disso, os estágios de óbitos tanto por todas as causas quanto por causas cardiovasculares foram extraídos do Registro de Causas de Óbito (Becher *et al.*, 2021).

Os resultados foram analisados considerando um composto de primeira hospitalização por IAM, AVC, IC e morte cardiovascular. Outrossim, o tempo até a morte por todas as causas e a primeira hospitalização cardiovascular também foram observados. Isso posto, para avaliar a associação independente entre o uso dos SGLT2i e tais desfechos foram utilizadas as curvas de Kaplan-Meier, com teste log-rank, na coorte pareada por escore de propensão (PS). Decerto, para os modelos univariados de regressão de risco proporcional de Cox foram aplicados na população pareada por escore de propensão para calcular as taxas de risco (HR) com intervalos de confiança de 95% (Becher *et al.*, 2021).

Vale dizer que todas as análises foram conduzidas com um valor de $p < 0,05$ considerado estatisticamente significativo. Portanto, esse estudo oferece uma investigação minuciosa sobre os efeitos dos SGLT2i em pacientes que apresentam DM2 e IC, levando em consideração uma variedade de desfechos. (Becher *et al.*, 2021).

A idade média desses pacientes foi de 76 anos, com um intervalo variando de 69 a 82 anos, sendo 32,1% mulheres. No contexto desse estudo, 48% dos pacientes tinham ICFEr, 27,9% apresentavam IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) e 24,1% tinham IC com fração de ejeção intermediária (ICFEi). Ademais, esse estudo examinou as tendências temporais no uso dos SGLT2i, tendo no início 376 pacientes (5,5%) em tratamento com o medicamento, destes 83,2% utilizavam empagliflozina, 16,8% dapagliflozina e 0,5% canagliflozina (Becher *et al.*, 2021).

Tanto na amostra total, incluindo análises não ajustadas, quanto na amostra correspondente ao PS, indicando análises ajustadas, a utilização de SGLT2i foi relacionada a uma redução significativa do risco de mortalidade por todas as

razões, mortalidade cardiovascular, primeira internação por IC, primeira internação cardiovascular e um composto de morte cardiovascular, primeira internação por AVC, IC e IM (Becher et al., 2021).

Nessa análise detalhada de pacientes diagnosticados com IC e DM2, notou-se que a utilização de SGLT2i ainda era restrita, apesar de um aumento gradual ao longo do tempo. Dessa forma, uma das principais razões para o uso desses medicamentos foi o encaminhamento para cuidados especializados em IC. Como resultado, esses fármacos empregados de forma consistente demonstraram uma redução tanto nas taxas de mortalidade quanto nas hospitalizações, confirmando as evidências observadas nos ensaios clínicos. Esses resultados enfatizam a necessidade de incorporar o uso de SGLT2i em pacientes que enfrentam diabetes tipo 2 e insuficiência cardíaca, independente da fração de ejeção cardíaca (Becher et al., 2021).

O CREDENCE, Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation, foi um estudo randomizado controlado por placebo, multicêntrico (34 países) e duplo cego, sendo selecionados pacientes com doença renal crônica (DRC) e diabetes. Os quais receberam placebo ou canagliflozina de 100mg/dia até o final do estudo, tendo como os principais critérios de inclusão a TFGe de 30 a <90mL/min/1,73 m², diabetes e hemoglobina glicada (HbA1c) ≥6,5% a ≤12,0% (Charytan et al., 2023).

Os desfechos analisados consideraram os pontos finais primários e secundários, envolvendo no primeiro a doença renal terminal combinada, a qual ponderou transplante, diálise ou TFGe <15mL/min/ 1,73 m², além de mortes cardiovasculares e renais. Por sua vez, nos pontos secundários foram observadas a combinação de morte cardiovascular e IC hospitalizada, sem considerar os eventos adversos maiores, os quais levavam em consideração infarto do miocárdio não fatal, IC hospitalizada, morte cardiovascular, angina instável hospitalizada e acidente vascular cerebral não fatal (Charytan et al., 2023).

A princípio, o estudo CREDENCE demonstrou que em comparação com o placebo, a canagliflozina foi diretamente associada com a redução do risco no desfecho primário, além de diminuir o risco relacionado ao composto renal e ao composto cardiovascular, considerando hospitalização por IC e morte cardiovascular (Charytan et al., 2023).

Por isso, torna-se indubitável os benefícios da canagliflozina em relação à redução dos riscos cardiovasculares, independentemente das terapias de base para diabetes. Com isso, reafirmando a hipótese de que os efeitos renoprotetores e cardiovasculares em pacientes com DM2 e DRC estão para além do controle glicêmico, indicando, dessa maneira, a ativação de mecanismos não glicêmicos (Charytan et al., 2023).

Por fim, foi percebido que o conjunto de dados obtidos por meio do estudo CREDENCE sugeriu a importância acerca dos mecanismos não glicêmicos e como esse fator pode estar diretamente associado aos benefícios cardiorrenais oferecidos pela canagliflozina, assim como outros medicamentos da mesma classe apresentada (Charytan et al., 2023).

DISCUSSÃO

Os dados levantados pelo estudo EXSCEL sustentaram a tese de que os iSGLT2, quando administrados em pacientes com predisposição a doenças cardiovasculares, diminuem mortalidade por eventos cardiovasculares, além de resultarem na preservação renal. Esse benefício pode estar associado com a modulação do sistema renina-angiotensina o qual está relacionado com redução de níveis pressóricos e com a melhora da perfusão renal (Charytan et al., 2023).

Segundo a abordagem de estudos clínicos, nota-se a comprovação dos resultados benéficos provocados pela canagliflozina, vinculada com a redução de 30% do desfecho primário, o qual compreende tanto morte renal quanto morte cardiovascular em comparação com placebo, sendo os riscos de eventos cardiovasculares e IC menores em pacientes que utilizaram a canagliflozina. Esses dados reafirmaram os benefícios dessa classe de medicamentos (Perkovic et al., 2019; Ferreira et al., 2023).

O estudo DAPA-HF envolveu o uso da dapagliflozina em pacientes diagnosticados com IC e ICFeR concomitantemente, podendo ou não ter DM2, apresentando como finalidade a avaliação dos efeitos de determinado medicamento em relação a morte cardiovascular, além da observação dos quadros de piora, ou seja, de hospitalização por IC. A partir disso, verificaram-se por meio dos resultados os

benefícios renais, redução por morte cardiovascular, internação por IC e morte por todas as causas, considerando inclusive pacientes sem DM2 (Kosiborod et al., 2020).

A discrepância entre a empagliflozina e o grupo controle placebo foi impulsionada por uma marcante diminuição nas mortes de origem cardiovascular. Essa diferença pode estar relacionada com o controle glicêmico ofertado pela espoliação de glicose, o que gera uma menor inflamação de órgãos e tecidos, inclusive cardiovascular. Vê-se, dessa forma, que os estudos ofereceram dados que respaldam a utilização prolongada da empagliflozina e apresentam evidências sólidas da significativa redução no risco cardiovascular (Steiner et al., 2016; Dias, 2022).

Dessa forma, pode-se concluir que o tratamento com o inibidor de SGLT2, empagliflozina, mostrou induzir um remodelamento ventricular esquerdo reverso favorável em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), possuindo concomitantemente DM2 ou pré-diabetes. Por isso, devido as características favoráveis a morfologia cardíaca, essa classe medicamentosa pode representar uma redução em taxas de hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade associada ao ICFEr (Lee et al., 2021).

De acordo com os resultados observados no estudo SwedeHF, percebe-se a associação significativa do uso de iSGLT2 com a redução de riscos cardiovasculares, envolvendo a minimização de hospitalização cardiovascular e de IC, morte cardiovascular, morte por todas as causas, internação por Acidente Vascular Encefálico ou Infarto Agudo do Miocárdio, confirmando posteriormente a consistência das análises ressaltadas, além da relevância do uso de determinados fármacos no tratamento de IC e doenças cardiovasculares, visto que a diminuição da mortalidade e morbidade pode ser expressa a partir da utilização dessa classe medicamentosa.

Apesar dos estudos apresentarem excelentes resultados no que diz respeito à melhora da função cardiovascular e renal na utilização de iSGLT2, pouco se explica sobre os mecanismos exatos de tais benefícios. A teoria mais aceita pela comunidade científica está relacionada com a ação renal no aumento da diurese, natriurese e eliminação de glicose. No momento em que essas ocorrências estão associadas há diminuição, no coração, da pré e pós carga e aumento da eficiência cardiometabólica. Esses efeitos, quando somados, possuem como consequência a

redução da massa ventricular, da pressão arterial e a maximização da função renal, o que pode explicar os melhores desfechos (Bocchi *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Relativo à literatura analisada, foi possível perceber que a terapêutica baseada na utilização dos iSGLT2 relacionou-se com a diminuição de morbidade e mortalidade por causa cardiovascular, incluindo AVC, IAM e hospitalização por IC. Além disso, é válido ressaltar que os estudos levantaram dados relevantes que correlacionaram a utilização dessas drogas com a melhora da função renal nos indivíduos observados. Portanto, vê-se que a implementação dessa classe medicamentosa no tratamento de IC e DM2 gera benefícios substanciais no prognóstico clínico dos pacientes. Por fim, é importante considerar que novos estudos multicêntricos, com número amostral robusto, sejam realizados para acompanhar, de forma longitudinal e por período prolongado, os pacientes submetidos à essa terapêutica, com o objetivo de evidenciar possíveis efeitos colaterais a longo prazo.

Conflitos de interesse: Os autores não apresentam conflitos de interesse a divulgar.

Agradecimentos: Diante de tudo, primeiramente agradecemos a Deus por nossa condução até o presente momento, guiando-nos mediante Cristo e mostrando-nos o melhor caminho a ser percorrido durante essa jornada. À Luz dos nossos dias, a qual nos ilumina e nos dá forças para viver dia após dia, somos gratas por suportar todos os desafios e alcançar os objetivos almejados. Toda honra e toda glória a Cristo! À família, expressamos todo o nosso amor e gratidão. Com toda certeza, o apoio, a paciência e o sacrifício ao longo de todos esses anos foram alicerces indispensáveis para a nossa conclusão acadêmica. Cada gesto de carinho e encorajamento fortaleceram nossos projetos. Ao prof. Wilson Malfará, que nos guiou com todo seu saber e extrema paciência durante essa jornada de desenvolvimento e pesquisa, nosso mais sincero agradecimento. Suas explicações e orientações, assim como suas sugestões foram de fato essenciais para a progressão do presente estudo. Ao Centro Universitário Barão de Mauá, expressamos nosso reconhecimento pelo ambiente acadêmico propício, sem contar a ótima estrutura acadêmica e a disponibilidade de recursos cruciais proporcionados para tal formação.

REFERÊNCIAS

BECHER, P. M.; SCHRAGE, B.; FERRANNINI, G.; BENSON, L.; BUTLER, J.; CARRERO, J. J.; COSENTINO, F.; DAHLSTRÖM, U.; MELLBIN, L.; ROSANO, G. M.C.. Use of sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the swedish heart failure registry. **European Journal Of Heart Failure**, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 1012-1022, 2 mar. 2021. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2131>. Acesso em: 26 jul.2023.

BEZERRA, T. G.; GONÇALVES, A. L. G.; FRANCO, A. M.; ROSSI, B. A.; GAZZONI, G. A. S.; WINTER, M. L.; MARQUES, M. O.; BARK, S.; CRUZ, V. S.; RÊGO, R. C. L. Repercussões cardiovasculares do uso de inibidores de SGLT2 em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 6890-6900, 18 maio 2021. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e6890.2021>. Acesso em: 26 jul.2023.

BIANCO, H. T. Ação dos ISGLT2 no hipertenso diabético, quando indicar? **Revista Brasileira de Hipertensão**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 283-287, 1 dez. 2021. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/revista/284/07_revista%20brasileira%20de%20hipertens%C3%A3o_28_n4.pdf. Acesso em: 26 jul.2023.

BOCCHI, E. A.; BIOLO, A.; MOURA, L. Z.; FIGUEIREDO, J. A.; MONTENEGRO, C. E. L.; ALBUQUERQUE, D. C. de. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (isglt2) na ic. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 116, n. 2, p. 355-358, fev. 2021. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20210031>. Acesso em: 27 jul.2023.

CALO, N. C.; FERREIRA, J. C.; PATINO, C. M. Systematic reviews: a brief overview. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 46, n. 5, p. 1-2, set. 2020. Disponível em: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/completo_v46n5_pt.pdf. Acesso em: 24 jul. 2023.

CHARYTAN, D. M; MAHAFFEY, K. W; JARDINE, M. J; CANNON, C. P; NEAL, B.; HEERSPINK, H. J. L.; AGARWAL, R.; BAKRIS, G. L.; ZEEUW, D. de; LEVIN, A. Cardiorenal protective effects of canagliflozin in CREDENCE according to glucose lowering. **Bmj Open Diabetes Research & Care**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 3270-3280, jun. 2023. BMJ. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003270>. Acesso em: 26 jul.2023.

CLEGG, L. E.; HEERSPINK, H. J. L.; PENLAND, R. C.; TANG, W.; BOULTON, D. W.; BACHINA, S.; FOX, R. D.; FENICI, P.; THURESSON, M.; MENTZ, R. J. Reduction of Cardiovascular Risk and Improved Estimated Glomerular Filtration Rate by SGLT2 Inhibitors, Including Dapagliflozin, Is Consistent Across the Class: an analysis of the placebo arm of exscel. **Diabetes Care**, [S.L.], v. 42, n. 2, p. 318-326, 6 dez. 2018.

American Diabetes Association. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1871>. Acesso em: 26 jul.2023.

DANTAS, R. C. E.; UCHOA, D. P. de L.; SOUSA, M. N. A. de. Fármacos Inibidores de SGLT2 como potencial tratamento farmacológico para a insuficiência cardíaca. **Revista Contemporânea**, [s.l.], v. 2, n. 3, p. 469-491, 30 maio 2022. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/198/122>. Acesso em: 26 jul.2023.

DIAS, R. D. dos A. Novas terapêuticas na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Revisão Sistemática. **Universidade Beira Mar**, Covilhã, Portugal, [s.l.], p. 17-58, abr. 2022. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/12887/1/8919_19179.pdf. Acesso em: 19 ago.2023.

FERREIRA, F. J. G.; NOGUEIRA, R. B. S. S.; SOUSA, M. N. A. de; NOGUEIRA, T. B. S. S. O uso dos inibidores SGLT2 na melhora do desfecho clínico em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal crônica: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 11571-11580, 9 fev. 2023. *Revista Eletronica Acervo Saude*. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11571/7114>. Acesso em: 03 jul.2023.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J. M.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled Clinical Trials**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-12, fev. 1996. Elsevier BV. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197245695001344?via%3DiHub>. Acesso em: 22 ago.2023.

KOSIBOROD, M. N.; JHUND, P. S.; DOCHERTY, K. F.; DIEZ, M.; PETRIE, M. C.; VERMA, S.; NICOLAU, J. C.; MERKELY, B.; KITAKAZE, M.; DEMETS, D. L. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **Circulation**, [S.L.], v. 141, n. 2, p. 90-99, 14 jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044138>.

LEE, M. M. Y.; BROOKSBANK, K. J. M.; WETHERALL, K.; MANGION, K.; RODITI, G.; CAMPBELL, R. T.; BERRY, C.; CHONG, V.; COYLE, L.; DOCHERTY, K. F. 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**, [S.L.], v. 143, n. 6, p. 516-525, 9 fev. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186500/>. Acesso em: 08 ago.2023.

MARTINEZ, F. A.; SERENELLI, M.; NICOLAU, J. C.; PETRIE, M. C.; CHIANG, C. E.; TERESHCHENKO, S.; SOLOMON, S. D.; INZUCCHI, S. E.; KØBER, L.;

KOSIBOROD, M. N. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age. **Circulation**, [S.L.], v. 141, n. 2, p. 100-111, 14 jan. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.119.044133>. Acesso em: 22 ago.2023.

NUNES, L. C.; HENRIQUES, M. F.; BRITO, M. L. V. de L.; OLIVEIRA, C. R. V.; REIS, B. C. C. Associação dos inibidores do cotransportador SGLT2 ao tratamento de insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, [S.L.], v. 10, p. 10336-10346, 16 jun. 2022. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/10336/6187>. Acesso em: 26 jul.2023.

OLIVEIRA, R. E. S.; SILVA, A. Á. F.; CAUS, H. Q. de A.; LEITE, L. S. G.; SOUZA, L. A.; BARBOSA, L. L.; CAMPOS, L. L.; MOSER, L. L. 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. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 250-278, 6 out. 2021. South Florida Publishing LLC. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/37023/pdf>. Acesso em: 10 jul.2023.

PANCHOLIA A. K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. **Indian Heart Journal**. 2018; 70(6): 915-921. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30580866/>. Acesso em: 08 ago.2023.

PERKOVIC, V.; JARDINE, M. J.; NEAL, B.; BOMPOINT, S.; HEERSPINK, H. J.L.; CHARYTAN, D. M.; EDWARDS, R.; AGARWAL, R.; BAKRIS, G.; BULL, S. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 13 jun. 2019. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1811744>. Acesso em: 08 ago.2023.

POLMANN, H; MASSIGNAN, C; STEFANI, C. M; CANTO; G. L. Análise da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados (ECR) com as ferramentas escala Jadad e escala Pedro. Florianópolis: **Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências**, 2021. Cap. 6. Disponível em: <https://guiariscodewiescobe.paginas.ufsc.br/capitulo-6-analise-da-qualidade-metodologica-de-ensaios-clinicos-randomizados-ecr-com-as-ferramentas-jadad-scale-e-pedro-scale/>. Acesso em: 20 ago.2023.

RODRIGUES, L. de L.; CELESTINO, I. T. P.; SANTOS, F. F.; OLIVEIRA, G. de S.; MAGAGNIN, G. R.; LAIA, G. F. V.; FERREIRA, L. A.; CORGOSINHO, M. C.; NUNES, M. A.; GOMES, P. V. R. de P. Benefício do uso de inibidores do co-transportador renal de sódio-glicose 2 (iSGLT- 2) em pacientes com Diabetes Mellitus 2 e Insuficiência Cardíaca. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 4349-4359, 25 set. 2020. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e4349.2020>. Acesso 08 ago.2023.

ROHDE, L. E. P.; MONTERA, M. W.; BOCCHI, E. A.; CLAUSELL, N. O.; ALBUQUERQUE, D. C. de; RASSI, S.; COLAFRANCESCHI, A. S.; FREITAS JUNIOR, A. F. de; FERRAZ, A. S.; BILOLO, A. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], p. 252-270, nov. 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180190>. Acesso em: 10 ago.2023.

SILVA, G. A.; CARREIRA, R. G.; GARCIA, W. F.; CAVASINI FILHO, A. E. Inibidores da SGLT2 e suas influências no sistema cardiovascular: uma revisão sistemática. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.L.], n. 44, p. 3325-3335, 26 mar. 2020. Revista Eletronica Acervo Saude. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e3325.2020>. Acesso em: 26 jul.2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Medicamentos no tratamento do diabetes mellitus: como selecioná-los de acordo com as características clínicas dos pacientes**. São Paulo: Clannad, 2017. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4925460/mod_resource/content/1/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf. Acesso em: 28 jul. 2023.

STEINER, S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. **Zeitschrift fur Gefassmedizin**, v.13, n.1, p.17–18, 2016. Krause und Pachernegg GmbH. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720>. Acesso em: 08 ago. 2023.