Inibidores de SGLT2 e proteção cardiorrenal

Prof Dr. Hermes Toros Xavier; Prof. Dr. Rafael de Souza Pinto

Autor para correspondência: hermes.xavier@unisanta.br

Os inibidores de SGLT2, potentes glicosúricos utilizados no controle glicêmico de pacientes diabéticos, são mais um exemplo de fármacos que iniciaram a sua jornada clínica com uma determinada indicação terapêutica e que acabaram evoluindo para outros espectros de tratamento.

Foi a partir da publicação do estudo clínico randomizado EMPA-REG[1], em 2015, demonstrando impressionantes reduções de eventos CV, mortalidade CV e hospitalizações por IC, com empagliflozina, em pacientes diabéticos de alto risco CV, que os olhos da comunidade científica se voltaram a essa classe terapêutica.

Seguiram-se a ele, os estudos CANVAS[2] (canagliflozina), DECLARE-TIMI 58[3] (dapagliflozina) e VERTIS-CV[4] (ertugliflozina), todos com perfis de pacientes muito próximos aos do EMPA-REG, nos quais se pode observar resultados algo similares, exceto para o desfecho de hospitalizações por IC, onde em todos os estudos, os inibidores de SGLT2, demonstraram um benefício significativo e inconteste, representando um efeito de classe na prevenção desse desfecho específico. Em meta-análise envolvendo os estudos acima, a redução da primeira hospitalização por IC foi de 32% na comparação ao placebo (HR 0,68 IC 95%:0,61-0,76)[5].

Em sequencia a esse racional, recentemente, foram apresentados os resultados do estudo EMPEROR-Reduced, com o objetivo de avaliar os desfechos CV e renais em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida (≤40%). Foram incluídos 3.730 pacientes, com média de idade 67,2 anos, 24% mulheres, sendo 50,2% não-diabéticos, que foram randomizados para empagliflozina 10mg ou placebo. Após o seguimento médio de 16 meses, o desfecho primário composto de mortalidade CV ou hospitalização por IC ocorreu em 19,4% do grupo tratado versus 24,7% no placebo, significativa redução de 25% (HR 0,75 IC 95%:0,65-0,86). Em análise individual, as hospitalizações por IC se reduziram em 30% com o tratamento (HR 0,70 IC 95%:0,58-0,85) e o declínio anual da taxa de filtração glomerular foi de –0,55 com empagliflozina versus –2,28 com placebo. O efeito do tratamento foi consistente independentemente da presença ou não de diabetes, conferindo redução de morte CV, de

hospitalizações por IC e proteção renal, nos pacientes com IC e fração de ejeção reduzida[6].

Meta-análise reunindo os dados do EMPEROR-Reduced e do DAPA-HF, que anteriormente havia apresentado resultados semelhantes em população similar, demonstrou os significativos benefícios dos inibidores de SGLT2 comparados ao placebo, em pacientes com IC e tratamento otimizado, nos principais desfechos clínicos: mortalidade por todas as causas (HR 0,87 IC 95%:0,77-0,98); mortalidade CV (HR 0,86 IC 95%:0,76-0,98); morte CV ou hospitalização por IC (HR 0,74 IC 95%:0,68-0,82); primeira internação por IC (HR 0,69 IC 95%:0,62-0,78); e desfechos renais (HR 0,62 IC 95%:0,43-0.90). Nenhuma diferença nos efeitos do tratamento foi observada em subgrupos. Ambos os fármacos foram bem tolerados e nenhum excesso de eventos adversos foi observado entre eles e o placebo[7].

No panorama global dos estudos e frente aos resultados renais observados, uma questão fundamental necessitava ser respondida: quão efetivos são os inibidores de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica (DRC)?

Nesse sentido, a publicação do estudo DAPA-CKD foi importante. Randomizou 4.304 pacientes com DRC, idade 61,8 anos, 66,9% homens, 67,5% diabéticos, de 386 centros em 21 países, para dapagliflozina 10mg ou placebo (2.512 em cada braço), em adição ao tratamento padrão. O estudo interrompido com 2,4 anos de seguimento, em virtude do benefício. O desfecho primário, composto de piora da função renal (≥50% de declínio na taxa de filtração glomerular) ou evolução para estágio final de DRC ou morte renal ou morte CV, ocorreu em 197 (9,2%) pacientes tratados com dapagliflozina, diabéticos ou não, versus 312 (14,5%) do placebo (HR 0,61 IC 95%:0,51-0,72 p=0,000000028); o desfecho primeira hospitalização por IC foi reduzido em 51% (HR 0,49 IC 95%:0,30-0,81). DAPA-CKD demonstrou que entre pacientes com DRC, com e sem diabetes, o tratamento reduziu o risco de agravamento da função renal e a mortalidade por doença CV ou renal[8].

Em conclusão, cresce o corpo de evidencias que dão suporte ao uso dos inibidores de SGLT2 como terapia adjuvante na IC e na DRC, mesmo na ausência de diabetes. Com foco na literatura, EMPEROR-Reduced e DAPA-CKD demonstraram que os inibidores de SGLT2 são agentes particularmente uteis para equilibrar a disfunção e diminuir a progressão da DRC e da IC.

Referências bibliográficas:

1. Zinman B et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME). NEJM. 2015;373:2117-2128.
2. Neal B et al. Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program. NEJM. 2017;377:644-657.
3. Wiviott SD et al. Dapagliflozin Effect on CardiovasculAR Events (DECLARE-TIMI 58). NEJM. 2019;380:347-357.
4. Pratley RE et al. eValuation of ERTugliflozin effIcacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). ADA 80th Scientific Sessions. 2020.
5. Pratley RE et al. Updated Cardiovascular Meta-Analysis. ADA 80th Scientific Sessions. 2020.
6. Packer M et al. CV and Renal Outcomes with Empagliflozin in HF (EMPEROR-Reduced). NEJM. 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
7. Zannad F et al. SGLT2 inhibitors in patients with HFrEF: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
8. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). NEJM. 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2024816.