

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ALCENIR SALES DA ROCHA

**EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA NO CONTROLE GLICÊMICO E NA
HEMOGLOBINA GLICADA EM PACIENTES ATENDIDOS NAS
FARMÁCIAS CIDADÃS DO ESPÍRITO SANTO**

VILA VELHA
2025

UNIVERSIDADE VILA VELHA-ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA NO CONTROLE GLICÊMICO E NA
HEMOGLOBINA GLICADA EM PACIENTES ATENDIDOS NAS
FARMÁCIAS CIDADÃS DO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

ALCENIR SALES DA ROCHA

VILA VELHA
2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

R672e

Rocha, Alcenir Sales.

Efeito da dapagliflozina no controle glicêmico e na hemoglobina glicada em pacientes atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo / Alcenir Sales Rocha. – 2025.

57 f. : il.

Orientadora: Girlandia Alexandre Brasil Amorim.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Diabetes. 3. Terapias.

I. Amorin, Girlandia Alexandre Brasil. II. Universidade Vila Velha.

III. Título.

CDD 615

ALCENIR SALES DA ROCHA

**EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA NO CONTROLE GLICÊMICO E NA
HEMOGLOBINA GLICADA EM PACIENTES ATENDIDOS NAS
FARMÁCIAS CIDADÃS DO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada à Universidade
Vila Velha, como pré-requisito do
Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em 27 de fevereiro de 2025.

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Karla de Oliveira dos Santos – MULTIVIX

Prof. Dra. Denise Coutinho Endringer – UVV

Prof. Dra. Girlandia Alexandre Brasil – UVV
(Orientadora)

Relatório de assinaturas



Girlandia Alexandre

CPF: 058.615.147-80

Data: 18/06/2025

IP: 177.221.125.131

Professor



Denise Coutinho

CPF: 052.132.957-46

Data: 18/06/2025

IP: 10.1.1.1

E-mail: denise.endringer@uvv.br

Av



Karla Oliveira dos Santos

CPF: 126.240.797-42

Data: 18/06/2025

IP: 179.174.163.199

E-mail: karlaosch@gmail.com

Avaliador



Escaneie a imagem para verificar a autenticidade do documento ou utilize o link:

https://ged.uvv.br/ecm_validador?hash=WWINZO2C5XUNFOSE3FBO

Hash SHA-512 do PDF original

3013db82a988d0c2e9da36389d18961aca514af14687a90452329ab1534bffd1e8b2442a7dc
a04030da2275e87b21b14580d5cc9cb7e57cb46c2086118497892



AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ser minha força e minha luz, guiando-me com saúde, coragem, perseverança ao longo de todo esse trabalho. Sua presença foi e sempre será meu alicerce em todos os momentos, especialmente nos mais desafiadores.

Aos meus familiares, meu eterno agradecimento. Em memória de meu pai, Samuel, dedico essa conquista com profunda gratidão e amor. Seu exemplo de determinação e integridade continua a inspirar todos os passos que dou, e sei que estas assim orgulhoso com o aprendizado adquirido. À minha mãe, minha base e porto seguro, obrigado pelo ensinamento do significado resiliência e por nunca me deixar desistir. Aos demais familiares que me apoiaram durante essa jornada.

Expresso minha gratidão a minha orientadora, Dra. Girlandia Alexandre Brasil, por sua orientação exemplar, sempre teve a postos para mostrar o caminho, paciência e incentivos constantes. Sua trajetória, ética e palavras reproduzidas ao longo do caminho me manteve de pé. Obrigado por acreditar no meu trabalho e por me acolher junto a sua equipe com grande generosidade.

Agradeço à farmacêutica Kelly pelo espaço concedido a fim de ter um ambiente mais propício a coleta de dados, o auxílio da amiga Emanuelle Favarato na coleta de dados.

A todos os professores que tive contato durante o curso.

Ao meu sobrinho Eduardo, mesmo que criança me fez refletir e olhar para o futuro e a enxergar as mudanças ao meu redor, que de certa forma influenciou durante toda essa jornada.

A Universidade Vila Velha pela infraestrutura e segurança enquanto estive presente no campus.

A todos, meu eterno agradecimento.

Obrigado!

RESUMO

ROCHA, ALCENIR SALES, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, fevereiro de 2025. **Efeito da dapagliflozina no controle glicêmico e na hemoglobina glicada em pacientes atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo.** Orientadora: prof. Dra. Girlandia Alexandre Brasil.

A dapagliflozina é um inibidor do cotransportador SGLT2 capaz de reduzir as taxas de glicemia de jejum e hemoglobina glicada em terapia adjuvante nos pacientes com insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo 2, trazendo benefícios como o aumento da qualidade de vida, redução da morbimortalidade e hospitalizações advindos dessas doenças. Por se tratar de uma associação com relevante prevalência, principalmente em idosos, ambas constituem quadros crônicos sem cura, mas capazes de controle significativo, impactando fortemente nos efeitos das suas histórias naturais. O objetivo desse estudo foi analisar o perfil sociodemográfico dos usuários da dapagliflozina distribuídas pelas Farmácias Cidadãs do Estado do Espírito Santo, bem como as repercussões nos valores glicêmicos séricos em jejum e hemoglobina glicada, no início e após início do uso do medicamento. Para tanto, foram coletados dados no sistema OnBase-SESA. Ao todo foram avaliados 358 prontuários entre 2022 e 2023 que apresentaram dados de glicemia e HbA1C antes do início da requisição da medicação. Os dados indicam redução significativa na glicemia após o tratamento com a dapagliflozina, mostrando uma redução entre o primeiro e segundo exames onde observou-se valor de glicose jejum 115,36 para 100,09 mg/dl. Com relação a hemoglobina glicada o exame apresentado indica maior redução nos valores (7,22% para 6,97%; $p=0,035$). Em contramão houve aumento no nível de ureia no primeiro exame apresentado (46,66 para 52,67; $p=0,030$). Além disso, observa-se que os pacientes que fazem uso da dapagliflozina são, em sua maioria, pacientes diabéticos com associação de comorbidades. Observa-se que com o tempo, o número de pacientes que faz entrega dos exames obrigatórios é reduzido, indicando a não conformidade com o protocolo clínico. Portanto, nossos dados indicam que a dapagliflozina é um importante medicamento utilizado por pacientes que são diabéticos e insuficientes cardíacos e que a sua dispensação promove melhora no controle glicêmico, entretanto, novos estudos podem ser necessários para evidenciar a indicação a pacientes que são insuficientes.

Palavras-chave: Dapagliflozina; Terapia Adjuvante; Diabetes Mellitus Tipo 2

ABSTRACT

ROCHA, ALCENIR SALES, M.Sc, Universidade Vila Velha – ES, February 2025. **Effect of Dapagliflozin on Glycemic Control and Glycated Hemoglobin in Patients Treated at the Farmácias Cidadãs of Espírito Santo.** Advisor: Prof. Dra. Girlandia Alexandre Brasil.

Dapagliflozin is a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor capable of reducing fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels when used as adjunctive therapy in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. It provides benefits such as improved quality of life, and reduced morbidity, mortality, and hospitalizations associated with these conditions. As this combination is highly prevalent, especially among the elderly, both represent chronic, incurable conditions that are, however, amenable to significant control, strongly impacting the natural history of these diseases. The objective of this study was to analyze the sociodemographic profile of dapagliflozin users receiving the medication through the Farmácias Cidadãs of the State of Espírito Santo, as well as the effects on fasting serum glucose and glycated hemoglobin levels before and after starting treatment. Data were collected through the OnBase-SESA system. A total of 358 medical records from 2022 and 2023 were evaluated, all containing blood glucose and HbA1c data prior to medication requisition. The data indicate a significant reduction in blood glucose levels after treatment with dapagliflozin, showing a decrease between the first and second tests from a fasting glucose value of 115.36 to 100.09 mg/dL. Regarding glycated hemoglobin, the results indicated a greater reduction in values (7.22% to 6.97%; $p=0.035$). Conversely, there was an increase in urea levels in the first test presented (46.66 to 52.67; $p=0.030$). Additionally, it was observed that most patients using dapagliflozin are diabetic with comorbidities. Over time, there was a decrease in the number of patients submitting the mandatory tests, indicating non-compliance with the clinical protocol. Therefore, our data indicate that dapagliflozin is an important medication used by diabetic and heart failure patients, promoting improved glycemic control. However, further studies may be necessary to support its indication in patients with heart failure only.

Keywords: Dapagliflozin; Adjunctive Therapy; Type 2 diabetes mellitus

LISTA DE ABREVIATURAS

ARMs – Antagonistas dos Receptores Mineralocorticoides
ARNIs – Inibidores da Neprilisina do Receptor da Angiotensina
BNP – Peptídeos Natriuréticos Tipo B
BRA – Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II
CDI – Cardioversor-desfibrilador Implantável
DCV – Doença Cardiovascular
DCVs – Doenças Cardiovasculares
DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2
DRC – Doença Renal Crônica
FE – Fração de Ejeção
FEVE – Fração de Ejeção Ventricular
FEVER – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Reduzido
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1C – Hemoglobina Glicada
HDL – Lipoproteína de Alta Densidade
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
IC – Insuficiência Cardíaca
ICC – Insuficiência Cardíaca Crônica
ICFEi – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária
ICFEp – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservado
ICFER – Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida
IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
INRA – Inibidores da Neprilisina e Antagonista do Receptor de Angiotensina II
NT-proBNP – N-Terminal-pró-hormônio BNP
PA – Pressão Arterial
PAS – Pressão Arterial Sistólica
SGLT1 – Transportador 1 de sódio e glicose
SGLT2 – Transportador 2 de sódio e glicose
SGLT2i – Inibidor do cotransportador de sódio-glicose
VE – Ventrículo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem ilustrativa esquematizando a formação da placa de ateroma desde uma artéria sã até a ruptura da placa subjacente aos eventos mais importantes que contribuem para o seu desenvolvimento em cada estágio.....	17
Figura 2 - Evolução da IC com FEVE normal.....	18
Figura 3 - Associação entre SGLT2i e o sistema nervoso simpático e ilustração do papel positivo do SGLT2i na hipertensão e insuficiência cardíaca.....	30
Figura 4 - Possíveis mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 melhoram a insuficiência cardíaca. iSGLT2: inibidores de cotransportadores sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; SGLT1: cotransportadores sódio-glicose 1.....	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	DOENÇAS CARDIOVASCULARES: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS	14
2.2	SÍNDROME CARDIORRENAL: UM EXEMPLO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES MELLITUS TIPO 2.	23
3	TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA DISFUNÇÃO CARDÍACA	24
4	DAPAGLIFLOZINA: UM INIBIDOR DO COTRANSPORTADOR SGLT2	27
4.1	USO COADJUVANTE DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	28
4.2	INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SGLT2 E A CARDIOPROTEÇÃO	31
5	REPERCUSSÃO NO METABOLISMO CARDÍACO AO USO DA SGLT2i ...	33
6	DISPENSAÇÃO DA DAPAGLIFLOZINA PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	35
7	OBJETIVOS	37
7.1	OBJETIVO GERAL.....	37
7.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
8	MATERIAL E MÉTODOS.....	37
8.1	TIPO DE ESTUDO	37
8.2	COLETA DE DADOS	38
8.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
8.4	RISCOS E BENEFÍCIOS.....	38
8.5	ANÁLISE DE DADOS.....	39
9	RESULTADOS	39
10	DISCUSSÃO	47
11	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 tem uma representação de 90 a 95% de todos os casos de diabetes mellitus caracterizada por uma hiperglicemia crônica resultante de um conjunto de disfunções metabólicas. A resistência à insulina é uma delas acompanhada da síndrome metabólica (FLETCHER B. et al., 2002), a liberação de incretinas sofre alterações junto a uma deficiência parcial na secreção das células β pancreática (ADA, 2023).

Em 2019, o DM2 atingia 5,89% da população global, obtendo-se um valor total aproximado de 437,9 milhões de indivíduos, das quais 436 milhões tinham idade superior a 20 anos. É crescente o número de casos (BRASIL, 2024).

A prevalência no Brasil é estimada em 5,8% de DM 2, resultado próximo quando se compara os dados globais. No ano de 2019 o número de brasileiros com a doença era de 12 milhões de indivíduos, com um acumulado para o ano em questão de 659 mil novos casos, levando a uma incidência de 304,5 casos a cada 100 mil habitantes. O número de óbitos é crescente o que leva a uma maior demanda ao sistema único de saúde (BRASIL, 2024).

Adotar uma prática mais saudável ao estilo de vida, como a prática de exercícios físicos, diminuição do estresse, alimentações mais saudáveis, tendem a reduzir a incidência do DM2 conforme apontam no estudo *Diabetes Prevention Program Research Group*. Programas de prevenção com apoio educacional são necessários, com monitoramento contínuo em pacientes pré-diabéticos com DC, propícios a se tornarem DM2 (ADA, 2016).

Adultos com DM2 e IC devem ser bem monitorados (BRASIL, 2020). A utilização da dapagliflozina é recomendada a essa gama de indivíduos, que necessitam de um tratamento e acompanhamento próximo (BRASIL, 2020).

A insuficiência cardíaca (IC), de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018), configura-se como uma síndrome clínica complexa de natureza progressiva, podendo ser aguda – quando se necessita de intervenções imediatas – ou crônica – quando de caráter persistente no indivíduo. Além disso, é capaz de coexistir frente a diversas patologias, caracterizada pela incapacidade do coração em bombear devidamente o sangue e suprir, conseqüentemente, as demandas metabólicas dos tecidos do corpo. Dessa forma, tais desdobramentos podem ser deflagrados por modificações estruturais ou funcionais do órgão, manifestando-se por

sinais e sintomas decorrentes da queda do débito cardíaco ou pelo aumento das pressões de enchimento, tanto em repouso quanto em meio aos esforços físicos (SBC, 2018).

Vale ressaltar que, a definição de IC inclui a possibilidade de desregulações na função sistólica, com redução do volume sistólico (IC sistólica), ou até na função diastólica cardíaca, levando as dificuldades no enchimento ventricular (IC diastólica).

No entanto, apesar dos avanços no tratamento da IC, ela permanece sendo uma doença de elevada gravidade, afetando mais de 23 milhões de pessoas no mundo. A taxa de sobrevida após cinco anos do diagnóstico pode ser de apenas 35%. Tamanho risco está relacionado a gama de comorbidades associadas a IC, dentre elas, a diabetes mellitus tipo 2, muito prevalente nessas populações (SBC, 2018).

Portanto, na avaliação diagnóstica primária, é crucial a identificação das enfermidades não cardiovasculares que podem estar descompensadas, influenciando assim, o quadro suspeitado de uma IC. O diabetes mellitus, bastante comum na síndrome, é reconhecido como um fator de risco independente para IC, mesmo na ausência de doença arterial coronariana prévia (SBC, 2018).

As manifestações clínicas de uma cardiomiopatia diabética, pensando na relação entre a IC e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estão associadas às alterações glicêmicas de longa data, e as repercussões que o paciente apresenta, levando a um remodelamento cardíaco, especialmente do ventrículo esquerdo. Diante disso, nas fases iniciais, as modificações estruturais provocadas pela doença costumam ser assintomáticas primordialmente e devido a exposição prolongada desses fatores no paciente, as alterações deixam de ser subclínicas e culminam na sua forma patológica (De Souza Pereira *et al.*, 2022).

Dado o exposto, alguns medicamentos empregados no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 podem influenciar diretamente a abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca (IC) e vice-versa. O uso da metformina, pode contribuir para a redução da morbimortalidade, especialmente se comparado ao uso isolado de sulfonilureias. Dessa forma, o uso da metformina em pacientes com DM2 e IC não está contraindicado, mas deve ser evitado se caso descompensação aguda da IC, presença de má perfusão tecidual ou prejuízos na função renal (SBC, 2014), o que, invariavelmente, em algum momento, limita sua aplicabilidade.

Além disso, trazendo fármacos para a IC em si, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina, por

exemplo, mostraram-se eficazes na redução da incidência de diabetes mellitus em pacientes com IC ou hipertensão arterial sistêmica (HAS). Essa redução provavelmente está relacionada a uma melhora na sensibilidade periférica à insulina, decorrente do aumento do fluxo sanguíneo muscular (SBC, 2014).

Entretanto, de acordo com Freitas *et al.* (2024), pensando em fármacos seguros e eficazes para ambas as patologias correlacionadas, os SGLT2i, tal qual a dapagliflozina, configuram-se como um pilar importante dessa consideração. Os cotransportadores SGLT2i são uma classe recente de anti-hiperglicemiantes pois diminuem a reabsorção de glicose no túbulo proximal dos rins, promovendo maior excreção dela pela urina. Tais agentes agregam, especialmente em populações de risco, uma opção atraente nesse contexto, graças aos seus efeitos tanto no sistema cardiovascular quanto renal, órgão alvo frequente de uma DM2 agravada. Logo, a alta prevalência de diabetes e doenças cardiovasculares como a IC, reforça o uso potencial dos inibidores do SGLT2, como a dapagliflozina, nesse grupo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES: INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CONDIÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS

Dentro do escopo das doenças cardiovasculares (DVCs), a insuficiência cardíaca (IC) configura-se como a via final de uma gama de patologias que afetam o coração. Para um entendimento sólido a respeito dela, faz-se imperativo o saber básico das forças relacionadas à retenção hídrica e a troca de fluidos entre os capilares e o interstício, que evolui para um edema pulmonar e posterior dano a performance cardíaca. Concomitante a isso, a fisiologia renal decorre em paralelo, ou seja, quaisquer elevações de volume plasmático devem ser adjuntas a um aumento da excreção renal para se evitar tais desbalanceamentos, bem como uma hipervolemia indesejada (Azevedo et al., 2020).

Considerando isso, devemos estabelecer uma diferenciação entre uma IC de fração de ejeção reduzida (ICFER) e uma IC com fração de ejeção preservada (ICFEp). Tal determinação afeta o modal de terapia padrão a ser adotada pela clínica. Pacientes com fração de ejeção (FE) reduzida geralmente trazem consigo alterações adaptativas nos miócitos sobreviventes, após injúrias de um infarto agudo do

miocárdio (IAM), por exemplo, levando a um remodelamento e da perda/enfraquecimento da contratilidade ventricular. Tal população tende a ser masculina, em torno de 50-70 anos, com FE<40%, IAM progressivo e diâmetro ventricular usualmente dilatado. Por sua vez, uma IC de FE preservada possui um débito cardíaco insuficiente, somado a um déficit do relaxamento durante a diástole, principalmente quando em atividade física, embora haja uma contração adequada da musculatura. Ademais, no perfil desses pacientes, costumam-se estar mais mulheres, geralmente obesas, hipertensas e diabéticas, além de uma maior fatia de indivíduos com doença renal crônica (DRC). O tratamento clínico para essa condição, tendo em vista as medicações padrão disponíveis, deve ser individualizada (Azevedo et al., 2020).

Os dados demonstram que a cada 5 indivíduos que perderam a vida por DCVs, 4 tiveram infarto agudo do miocárdio e derrames. Dessas mortes, um terço ocorreu de forma precoce. No Brasil, as DCVs são a principal causa de morte, mesmo após um declínio no número de casos nos últimos 40 anos (Feliciano; Villela; Oliveira, 2023). Estima-se que até 2040 haverá um aumento de até 250% nos eventos cardiovasculares no país (SBC, 2021).

Dentre as condições clínicas mais relacionadas clinicamente às doenças cardiovasculares temos o diabetes mellitus tipo 2, responsável tanto por gastos públicos em saúde e hospitalizações, quanto em impacto social da doença estabelecida e desbalanceada. As complicações existentes, sejam elas, agudas ou crônicas do diabetes mellitus são responsáveis por uma elevada morbimortalidade, sendo, sozinho, um fator de risco para diversos agravamentos sistêmicos, como a doença arterial coronariana, o acidente vascular encefálico, as doenças arteriais periféricas e a (IC), representantes das numerosas causas de óbito desses indivíduos (SBC, 2018).

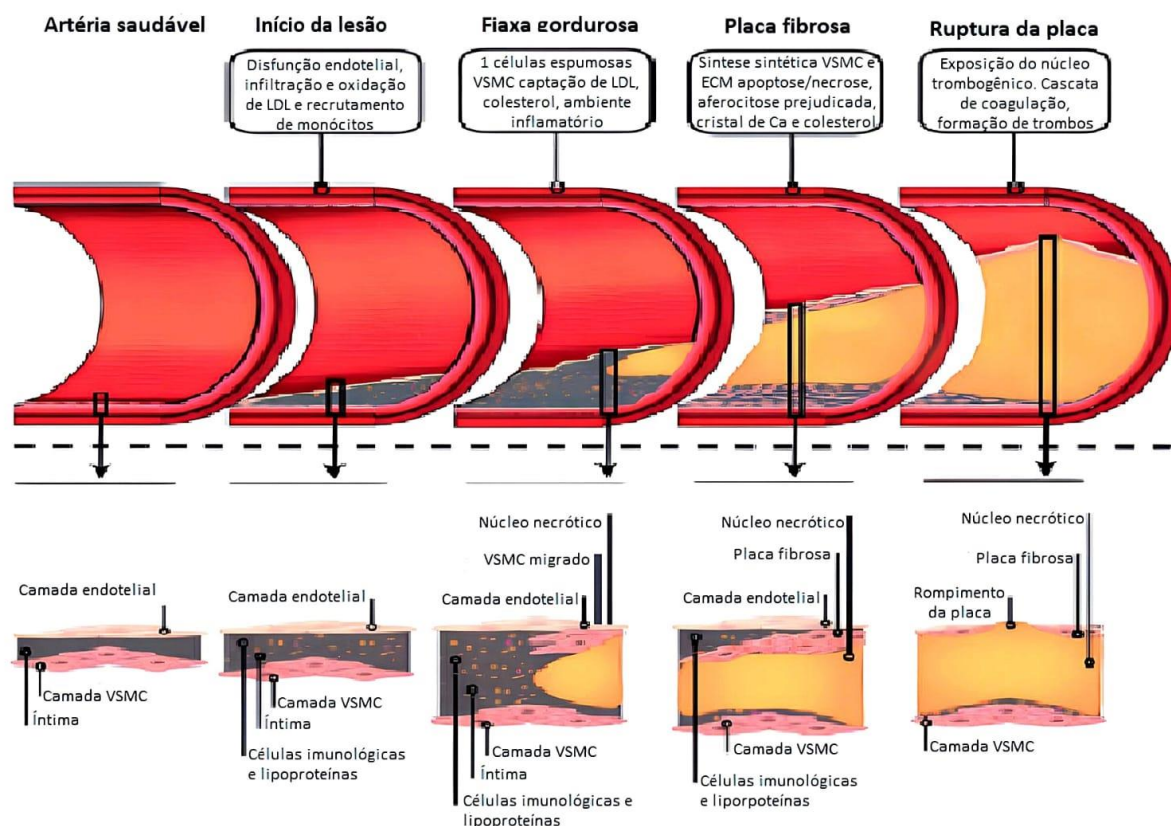
Até mesmo quadros rotineiros no âmbito da saúde coletiva como a busca objetivada de um controle adequado da hipertensão arterial sistêmica em indivíduos com DM2 também está associada a desfechos favoráveis nessas populações com diabetes que formam um grupo heterogêneo de riscos variáveis para as DCVs, piorado com a presença de fatores como dislipidemia, HAS e doenças ateroscleróticas, propriamente ditas, além do tabagismo (SBC, 2018).

As DCVs, além disso, apresentam as taxas de mortalidade mais elevadas entre as doenças crônicas não transmissíveis (Feliciano; Villela; Oliveira, 2023). E esses

dados destacam a necessidade de medidas eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado para combater as doenças cardiovasculares, reduzindo sua carga na população (SBC, 2021). Em suma, são classificados como DCVs, as doenças que afetam os vasos sanguíneos e o coração, incluindo a doença arterial coronariana, trombose arterial e venosa profunda, doença cerebrovascular, doença cardíaca reumática, dentre outras, a título de menção, visto que uma DM2, sendo uma patologia de capacidade inflamatória, pode facilitar a proliferação de DCVs (SBC, 2018).

As complicações clínicas adquiridas nas cardiopatias isquêmicas como a aterosclerose podem, como um resultado final, transcorrer em danos como a IC devido a redução do lúmen do vaso sanguíneo ocasionados por causa inicial trombolítica que se desenvolveram por processos inflamatórios. Na imagem abaixo podemos visualizar a formação de placa de ateromas. Os monócitos/macrófagos interagem-se com as placas ateroscleróticas que desencadeia uma produção de citocinas pró-inflamatórias, em que a inflamação é um ponto comum que leva a desencadear a doença. Com o tempo, a lesão se torna mais fibrótica e de difícil desprendimento, porém a não interrupção do fator inflamatório levará a continuação do crescimento da placa, potencializando a obstrução do vaso sanguíneo que reduzirá o aporte de sangue (Libby *et al.*, 2010).

Figura 01: Imagem ilustrativa esquematizando a formação da placa de ateroma desde uma artéria sã até a ruptura da placa subjacente aos eventos mais importantes que contribuem para o seu desenvolvimento em cada estágio.



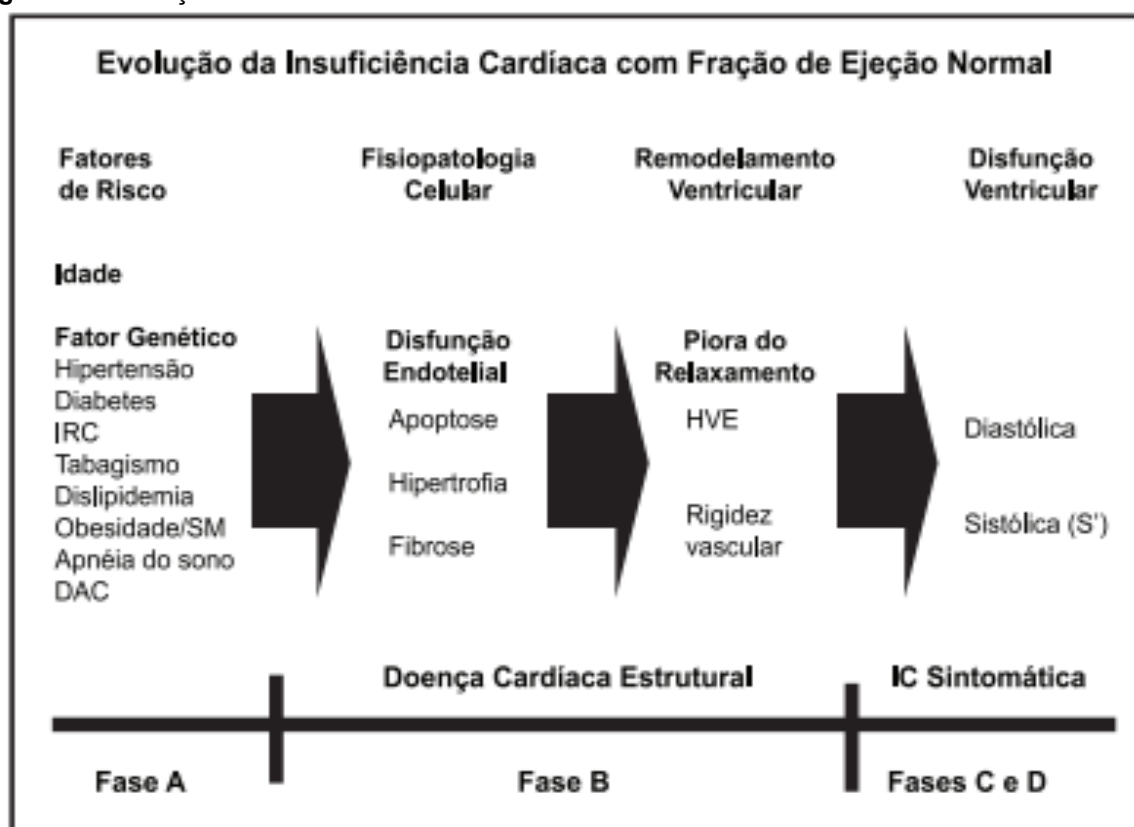
Fonte: Jebari-Benslaiman *et al*, 2022

Quando falamos sobre a hipertensão arterial sistêmica, por sua vez, é o principal fator de risco modificável para o aparecimento das (DCV) (SBC, 2018). Além disso, seus impactos na saúde e na mortalidade têm consequências significativas do ponto de vista socioeconômico. Apesar dos avanços consideráveis na educação, diagnóstico e tratamento da hipertensão, menos da metade das pessoas com a doença conseguem atingir níveis controlados de pressão arterial (Wermelt; Schunkert, 2017).

Um acometimento como a HAS pode afetar negativamente diversos órgãos do corpo, sendo o coração um dos mais atingidos (Wang *et al.*, 2020). No coração, há o desenvolvimento de uma hipertrofia compensatória do ventrículo esquerdo, devido ao aumento da pós-carga causado pela elevação da pressão. Essa condição favorece o desenvolvimento de arritmias e insuficiência cardíaca diastólica a longo prazo, visto que o músculo cardíaco possui um limite de hipertrofia antes de haver uma dilatação, tornando-se menos funcional, prejudicando a capacidade contrátil do órgão e

desencadeando o quadro sindrômico (Wermelt; Schunkert, 2017), dentre eles a insuficiência cardíaca e seus desdobramentos (Schocken *et al.*, 2008). A evolução da doença pode ser demonstrada pela Figura 2, em que temos a Fase A ou Fase pré-IC, Fase B cuja doença cardíaca estrutural existe, porém sem sintomas de IC, período de latência e as Fases C e D quando já há a insuficiência cardíaca instalada (Jorge *et al.*, 2008).

Figura 02: Evolução da IC com FEVE normal.



Fonte: Jorge *et al.*, 2008

Portanto, indivíduos com diabetes e hipertensão quando em conjunto tendem a modificar o processo natural de relaxamento do ventrículo esquerdo (VE) diferentes dos que possuem apenas uma das comorbidades (Owan; Redfield, 2005).

Tratemos, agora, dado o exposto acima, da insuficiência cardíaca (IC). Compõe-se como uma síndrome caracterizada pela disfunção cardíaca (Mosterd e Hoes, 2007), como já supracitado, causada principalmente por três preditores principais mencionados, sendo eles a hipertensão arterial sistêmica (70,8%), a dislipidemia (36,7%) capaz de levar a doenças ateroscleróticas, e o diabetes (34%), além dos casos de infarto agudo do miocárdio (26,6%), conforme estudo realizado no Brasil

pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Albuquerque *et al.*, 2015). Nesse sentido, o desenvolvimento da IC leva à maior frequência das hospitalizações e aumento da mortalidade, somados com a redução na qualidade de vida dos indivíduos, tendo em vista ser uma doença incapacitante (Cunningham *et al.*, 2022). Consonante ao descrito, o aspecto clínico da IC crônica se divide em dois tipos, a insuficiência cardíaca diastólica ou sistólica, sendo esta última, a mais predominante uma perspectiva pouco tranquilizadora (De Andrade *et al.*, 2009)

Desse modo, dentro dos novos casos, podem-se afetar indivíduos de diversas faixas etárias, e estima-se que no Brasil, a prevalência de IC gira em torno de 2 milhões de cidadãos, enquanto sua incidência aproxima-se dos 240.000 novos casos anualmente, sendo importante o cuidado de modo atento pelos gestores dos recursos (SBC, 2022).

Ademais, vale ressaltar que a gravidade da insuficiência cardíaca é estabelecida de acordo com a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA) que leva em consideração parâmetros como a limitação física geral do paciente, seu conforto quando em repouso, bem como a presença ou não de dispneia aos esforços, sejam grandes ou pequenos, entre outros (Tabela 1). Configura-se como um dos mais antigos sistemas, divididos em 4 classes diferentes, classificando os pacientes conforme sua condição clínica, trazendo informações quanto ao quadro de demanda respiratória, mais as limitações das atividades sentidas e reportadas pelos pacientes (Hurst, 2006).

Tabela 1: Classificação funcional da New York Heart Association baseada na gravidade dos sintomas e atividade física

Classe I	Sem limitação de atividade física. A atividade física comum não causa falta de ar indevida, fadiga ou palpitações.
Classe II	Ligeira limitação da atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em falta de ar indevida, fadiga ou palpitações.
Classe III	Limitação acentuada da atividade física. Confortável em repouso, mas menos do que a atividade normal resulta em falta de ar indevida, fadiga ou palpitações.
Classe IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas em repouso podem estar presentes. Se alguma atividade física é realizada, o desconforto é aumentado.

Fonte: McMurray *et al.*, 2012

Com o objetivo de avaliar o sistema NYHA, o estudo multicêntrico realizado por Caraballo *et al.* (2019) destaca o aprimoramento da caracterização detalhada desses pacientes. Ao fazer isso, será possível classificar os riscos de maneira mais efetiva, bem como otimizar as respostas ao tratamento e as intervenções disponíveis e cabíveis a cada um.

A IC pode ser multicausal, tendo diversas origens em muitas situações. São quadros que podem evoluir por anos e carrear outras patologias que levem ao seu desfecho. Temos, por exemplo, etiologias cardíacas como as cardiomiopatias, hipertensão arterial, valvulopatias, doenças coronarianas, dentre outras condições cardiovasculares possíveis de serem mencionadas nesse contexto (Ponikowski *et al.*, 2016).

Além disso, a complexidade do sistema cardiovascular é exemplificada pela singularidade do desempenho de cada compartimento cardíaco, refletindo sua capacidade intrínseca de bombeamento. Essa capacidade representada pela potência hidráulica, emerge como um indicador crucial da qualidade do órgão. A discrepância entre o rendimento em repouso e o máximo de rendimento é identificado como uma reserva de bombeamento, uma métrica que sustenta a capacidade do exercício, por exemplo (Tan, 1987).

A FE, por sua vez, é utilizada para avaliação da eficiência cardíaca observada com o bombeamento do sangue, auxiliando na determinação das estratégias de tratamento para pacientes com IC (McMurray *et al.*, 2012). A classificação contemporânea da IC baseada na FE desempenha um papel crucial na estratificação dos pacientes e na orientação das abordagens terapêuticas. Essa categorização divide, a partir dessa necessidade, a condição em três grupos distintos: as ICFeR, caracterizada por uma ejeção menor que 40% do volume esperado para normalidade, as ICFeI, evidenciada por uma ejeção que varia de 40% a 49% e, por fim, as ICFeP, em que a fração de ejeção poderá ser igual a 50% ou mais (Ponikowski *et al.*, 2016). Tal categorização não apenas ajuda a diferenciar os perfis dos pacientes e suas gravidades, mas também fornece informações que contribuem na determinação da linha de tratamento mais adequada.

Podemos dizer que, quando temos uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (FEVeR) menor que 40%, o coração já não consegue bombear o sangue de

maneira significativa e adequada. Tem-se uma congestão sanguínea no corpo e, conseqüentemente, nos órgãos, prejudicando a entrega apropriada de nutrientes essenciais que deveriam ser carregados (Ponikowski *et al.*, 2016), condição essa que requer um acompanhamento terapêutico urgente e uma manutenção vigilante.

Somados as informações trazidas acima, atualmente, dispomos de diversos exames complementares para avaliar os parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais desses indivíduos acometidos. O exame do ecocardiograma, em destaque, fornece informações detalhadas sobre a função diastólica do ventrículo esquerdo, analisando a movimentação do anel mitral e a velocidade do fluxo sanguíneo que passa pela válvula mitral, além das medidas referentes as proporções das câmaras cardíacas e suas espessuras (Salehi *et al.*, 2015). É um exame utilizado para identificação do nível de IC atual e revela um estágio agudo ou crônico, bem como auxilia no acompanhamento da progressão da IC propriamente dita (Hendricks *et al.*, 2022).

Além do ecocardiograma, outros exames bioquímicos, como a dosagem dos peptídeos natriuréticos tipo B (BNP) e o N-terminal-pró-hormônio BNP (NT-proBNP) levam a uma categorização dos níveis de IC nos pacientes com ou sem a doença (Hendricks *et al.*, 2022). Os cardiomiócitos secretam tanto o NT-proBNP, quanto o BNP em resposta ao estiramento da câmara cardíaca. Desse modo, nos pacientes com IC, há a permanência de uma elevação na pressão intraventricular, o que favorece a liberação de ambos os peptídeos, sendo eles usados como forma de estadiamento e avaliação da progressão da doença de acordo com Nakagawa *et al.* (1995) e Hunt *et al.* (1997).

Para mais, em um estudo feito por Han *et al.* (2020), evidenciou-se uma tendência marcante. Na medida em que a gravidade da IC foi estratificada de acordo com os diferentes graus da Classificação da NYHA, os níveis de BNP elevaram-se proporcionalmente. Esse achado enfatiza a sensibilidade do BNP como um marcador de progressão da IC e que vem para auxiliar nas análises clínicas e no monitoramento desses pacientes.

Tabela 2: Pontos de corte para diagnóstico de IC.

Biomarcador	IC improvável (pg/ml)	IC possível (pg/ml)	IC muito provável (pg/ml)
Pacientes na emergência			

BNP	<100	100-400	>400
NT-proBNP			
<50 anos	<300	300-450	>450
50-75 anos	<300	300-900	>900
>75 anos	<300	300-1800	>1800
Pacientes ambulatoriais			
BNP	<35-50		
NT-proBNP	<125		

Fonte: Adaptado de Rohde *et al.*, 2018 p. 446

Nesse sentido, os valores de BNP e NT-proBNP, sofrem alterações dada algumas condições dos pacientes, alterações estas, capazes de elevar os valores dos sinalizadores, sugerindo um dado falso positivo diante a classificação da IC. Fatores como idade elevada, o sexo (Redfield *et al.*, 2002), anemias e disfunção renal (Hogenhuis *et al.*, 2007), configuram-se como condições capazes de alterar os valores. Ademais, também se observou que a obesidade foi competente em levar a uma interferência nos níveis desses biomarcadores, evidenciando que se estabeleça um corte menor para tal população em específico (Daniels *et al.*, 2006).

Exames laboratoriais rotineiros como o de glicemia alterada, geralmente não diagnosticada anteriormente, pode ser evidenciada, pois é muito encontrada no perfil desses pacientes. Os hormônios tireoidianos, de igual maneira, devem ser verificados pois imitam e elevam os sintomas de IC. No estudo bioquímico, em suma, podemos buscar e verificar parâmetros como função renal, valores séricos de sódio, potássio, bem como o exame hematológico que nos evidencia hematócrito, ferritina, plaquetas e leucócitos (McMurray *et al.*, 2012). Com efeito, o estudo clínico agregado à coleta desses achados garante uma informação mais precisa para aonde direcionar o olhar quanto ao tipo de conduta, visando o melhor tratamento.

Diante desse cenário, torna-se fundamental a exploração dos tratamentos disponíveis e seus aprimoramentos, visto que a IC é uma patologia dinâmica e em constante evolução. Portanto, estudos que almejam fortalecer as estratégias de terapia, as quais não se limitam apenas no alívio dos sintomas dos pacientes, mas também na promoção significativa na melhoria na qualidade de vida, concomitantemente ao aumento da perspectiva de vida, ou seja, na redução da

morbimortalidade da doença, são fundamentais para a atualização dos saberes a respeito dessas associações.

2.2 SÍNDROME CARDIORRENAL: UM EXEMPLO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Para devido entendimento, vale destacar a síndrome cardiorrenal como um exemplo da relevância em se buscar alternativas farmacológicas que visem ajudar os pacientes que agregam em si um acometimento sistêmico, de múltiplos órgãos. Uma doença pertencendo ao leque de uma síndrome metabólica como a diabetes mellitus tipo 2, é capaz de, quando descompensada e em prognóstico desfavorável, atingir órgãos alvos como os rins. Estes, por sua vez, a partir de mecanismos intrínsecos, interferem no aparelho cardiovascular, regulando a volemia do corpo, resultando os fatos já abordados anteriormente neste escrito (Arous Salim *et al.*, 2017).

Pensando-se nos indivíduos com diabetes mellitus, graças a sobrecarga de açúcares na corrente sanguínea ultrapassando a capacidade de filtração dos rins, aos poucos a função renal se degrada progredindo o acúmulo de resíduos séricos (dentre eles podemos citar o sódio – fator de retenção hídrica – e glicose, além de outros compostos), agravando a situação. Desse modo, passa-se por um processo de hiperfiltração e sobrecarga dos nefrons remanescentes e gradativamente reduz-se a taxa de filtração do órgão, levando a falência geral do tecido (SBC, 2014).

Nesse sentido, a compreensão primordial da disfunção renal na IC diz respeito a um baixo fluxo sanguíneo renal, o que estimula os túbulos a reabsorver sódio e água desencadeando um incremento volêmico. Pretende-se com isso compensar/melhorar a perfusão dos órgãos. Muitos estudos nos apontam que, além do baixo débito cardíaco, a própria congestão venosa advinda desse fluxo reduzido, é o principal fator determinante desse cenário. O crescimento da pressão venosa, portanto, explicaria o mecanismo da síndrome. Além disso, a piora dos valores de creatinina durante uma descompensação de IC é comum, devendo-se salientar que a descontinuação dos diuréticos, nesses casos, é desencorajada já que os aumentos desses marcadores de função renal explicam-se durante uma diurese agressiva e não somente às injúrias tubulares ou glomerulares (Azevedo *et al.*, 2020).

3 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA DISFUNÇÃO CARDÍACA

O método não farmacológico ainda não é bem desenvolvido no contexto e na aplicação clínica. Por exemplo, o estudo EMBRACE destaca que, apesar da prescrição frequente de cuidados não farmacológicos, a disparidade entre a prescrição e a implementação evidencia a necessidade de estratégias para incorporação às práticas clínicas. Ou seja, quando pensamos em abordagens não farmacológicas, a insuficiente aderência e adesão dos pacientes a tais modalidades de cuidado, torna a ferramenta, na prática, pouco efetiva. (Rabelo *et al.*, 2012).

Nesse viés, no estudo HF-ACTION, a prática de atividade física, inserida na rotina, revelou melhora na qualidade de vida em pacientes com IC, trazendo redução de hospitalizações e mortalidade por causas cardiovasculares. Logo, evidenciando que o treinamento e o preparo físico têm um papel terapêutico relevante, fortalecendo o rendimento cardíaco e contribuindo de maneira substancial para a saúde e o bem estar de quem o pratica (O'Connor *et al.*, 2009).

Vale ressaltar que, existem outras possibilidades de tratamentos não farmacológicos. Podemos incluir o cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) que reduz os casos de morte súbita causada por uma arritmia ventricular, por exemplo (Oscar; Enrique; Andres, 2004). De outra modo, para os casos do desfecho final da IC, temos um recurso mais invasivo, o transplante de coração enquanto opção para manutenção da vida (Mehra *et al.*, 2006). Tal recurso, há na sua realização, evidências de que a melhora da qualidade de vida, além de outros parâmetros de sobrevivência que também são factuais. Entretanto, o paciente deverá usar imunossupressores para impedimento da rejeição ao órgão transplantado, visando uma recuperação adequada e um efeito a longo prazo que justifique e prolongue os efeitos de uma medida cirúrgica mais invasiva (McMurray *et al.*, 2012).

Diante da complexidade, podemos ater mão das medidas farmacológicas na abordagem clínica de pacientes com IC. Desse modo, tornou-se necessário o uso de diversas classes de medicamentos para se otimizar o tratamento e impedir uma evolução mais onerosa e rápida da doença. Tais fármacos são repartidos em classes, sendo elas os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os antagonistas de receptores de angiotensina (ARNIs), os betabloqueadores, os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs), e em estudos clínicos

randomizados e controlados, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose (SGLT2i) demonstraram respostas promissoras (McDonagh *et al.*, 2021).

Somados a isso, temos disponíveis diversos princípios ativos que desempenham papéis cruciais na vida dos pacientes com IC. O carvedilol, succinato de metoprolol e bisoprolol, são capazes de aliviar a carga cardíaca, reduzindo a frequência e a pressão arterial (NIH, 1999; Packer *et al.*, 2002). Como exemplos dos antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona temos o captopril, enalapril, losartana e valsartana, que minimizam a pressão e a sobrecarga cardíaca. Os antagonistas de mineralocorticoides, podemos citar a espironolactona, com ação diurética capaz de diminuir a retenção de fluidos. Por fim, a combinação de um antagonista da angiotensina e um inibidor da neprilisina, como o sacubitril/valsartana, regula a pressão e a função cardíaca refletindo em melhora do seu desempenho. Tais fármacos são vitais para aliviar sintomas e elevar a qualidade de vida dos pacientes cardiovasculares (SBC, 2018).

O tratamento primário visado da IC constitui de uma terapia tripla com IECA (ou BRA em caso de resistência), somados a um betabloqueador e antagonista de mineralocorticoide durante cerca de 3 a 6 meses se IC com FE reduzida e sintomáticos. Após esse período é necessária uma reavaliação funcional e clínica do paciente. Caso haja uma evolução para um quadro assintomático (NYHA 1), mantem-se a terapia tripla determinada. Todavia, havendo presença de sintomas, será necessário revisar a função do VE e, idealmente, manter uma vigilância com um especialista. O uso de sacubitril/valsartana no lugar do IECA/BRA, nitrato, hidralazina e digoxina são estratégias posteriores que podem ser empregadas a depender do grau de redução da função ventricular (SBC, 2018).

Abaixo podemos verificar uma adaptação da tabela, recomendação para tratamento farmacológico da IC reduzida, com atualização redigida em 2021 pelo Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC).

Tabela 3: Recomendações para tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) previamente consolidadas em 2018.

MEDICAÇÃO	CLASSE	RECOMENDAÇÕES
Bisoprolol, carvedilol e sucinato de metoprolol.	I	Para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade
iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II.	I	Para disfunção de VE sintomática para reduzir morbidade e mortalidade.
BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II.	I	Para disfunção de VE sintomática (nos intolerantes a iECA por tosse/angioedema) para reduzir morbidade e mortalidade.
Antagonista dos receptores mineralocorticoides.	I	Justifica-se em pacientes em uso iECA/BRA ou INRA.
Sacubitril-valsartana em substituição ao iECA (ou BRA).	I	Para disfunção de VE sintomática, já em uso de terapêutica otimizada e com terapia tripla para reduzir morbidade e mortalidade.
Associação de hidralazina e nitrato.	I	Para disfunção sistólica sintomática em classe funcional II-IV (NYHA) com contraindicação à iECA/BRA (insuficiência renal e/ou hipercalemia) independentemente de raça ou para pacientes negros autodeclarados com disfunção sistólica sintomática em NYHA III-IV, apesar de terapêutica otimizada.
Ivabradina.	IIA	Para disfunção de VE sintomática, em paciente com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com FC maior que 70 bpm para redução de hospitalização, morte cardiovascular e morte por IC.
Digoxina.	IIA	Para disfunção de VE sintomática, apesar de terapêutica otimizada com terapia tripla, para reduzir sintomas e hospitalizações.
Diurético de alça.	I	Para controle de congestão.
Diurético tiazídico, associado ao diurético de alça.	I	Para congestão persistente.

iECA: inibidores da enzima de conversão de angiotensina II; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina II; INRA: inibidores da neprilisina e antagonista do receptor de angiotensina II; VE: ventrículo esquerdo; FC: frequência cardíaca; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IC: insuficiência cardíaca; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Fonte: Adaptado de Braga *et al.*, 2021, p.1193.

Num dado estudo, fez-se uma análise comparativa de três ensaios clínicos randomizados: EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF e DAPA-HF, realizados em pacientes com ICfEr. Ao final do cruzamento dos dados obteve-se um resultado positivo na sobrevida, o que justifica a adoção combinada dos medicamentos de cada estudo (Vaduganathan *et al.*, 2020). Isso destaca a necessidade de uma abordagem integrada e reforça a importância desses medicamentos supracitados para otimizar o tratamento e a qualidade de vida desses pacientes.

Nos casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, os estudos indicam que é essencial reconhecer a alta prevalência de outros acometimentos nesses indivíduos. Tais condições estão muito associadas à disfunção ventricular e vascular que influenciarão o prognóstico clínico, frequentemente exigindo intervenções específicas às doenças de base. Até o momento, nenhum estudo conseguiu demonstrar de forma estatisticamente significativa uma queda da mortalidade como desfecho único ao uso das terapias atualmente consideradas padrão e convencionais, salve uma redução relativa das hospitalizações (SBC, 2018).

4 DAPAGLIFLOZINA: UM INIBIDOR DO COTRANSPORTADOR SGLT2

Atualmente, a dapagliflozina (Forxiga ®) é uma escolha farmacológica importante no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida em pacientes adultos. Revelou-se um aliado indispensável, impulsionando uma notável melhoria na capacidade funcional do coração e oferecendo ganhos terapêuticos substanciais (AstraZeneca, 2024).

Estudos apontam que esse inibidor contribui com desfechos clínicos favoráveis na redução da hospitalização por IC ou risco de morte por problemas cardiovasculares, promovendo melhora no desfecho secundário, como diminuição dos riscos de piora da função renal e eventos adversos. (McMurray *et al.*, 2019).

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) foram inicialmente desenvolvidos com a finalidade de se tratar o diabetes mellitus tipo 2. Porém, com os estudos e usos em campo, tal fórmula têm demonstrado benefícios relevantes para o sistema cardiovascular, renal e metabólico, tanto em indivíduos com e sem o diabetes. Estudos realizados em pacientes com DM2 e doenças cardiovasculares ateroscleróticas, como o EMPA-REG OUTCOME, revelaram, em

relativo ao grupo placebo, uma diminuição significativa da mortalidade e nos riscos cardiovasculares (Fitchett *et al.*, 2019). De mesmo modo, o estudo DECLARE-TIMI 58 destacou uma melhora expressiva na prevenção da progressão de danos renais nesses pacientes, beneficiando todo o eixo cardiorrenal (Mosenzon *et al.*, 2019). Além disso, o EMPA-TROPISM apontou vantagens para as populações não diabéticas, visto que não houve redução nos níveis glicêmicos, as hipoglicemias, nem infecções geniturinárias ou relatos de cetoacidose.

Todos esses achados são estimulantes para os acometidos e àqueles que cuidam dos indivíduos dependentes de terapias concisas, capazes de controlar as patologias que os atingem. Sendo assim, constituem uma nova categoria de fármacos antidiabéticos orais que exibem benefícios adicionais para a função cardíaca e renal. Sob o aspecto farmacológico, os inibidores de SGLT2 atuam bloqueando a reabsorção de glicose no segmento proximal inicial do túbulo renal, promovendo um aumento na excreção de glicose pela urina e, conseqüentemente, diminuindo a carga geral de glicose no organismo (Wang *et al.*, 2024).

4.1 USO COADJUVANTE DA DAPAGLIFOZINA NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Com um intervalo de confiança de 95%, o estudo da medicação também comprovou eficácia na melhora da função cardíaca e no remodelamento do coração (Requena-Ibáñez *et al.*, 2021), indicando segurança no uso dos inibidores de SGLT2 em cardiopatas. Outras investigações recentes reforçam esses benefícios. Essa descoberta, de grande valia para o tratamento farmacológico da IC, resultou em uma nova abordagem nas diretrizes de tratamento recomendadas por importantes sociedades científicas (Vargas-Delgado *et al.*, 2023).

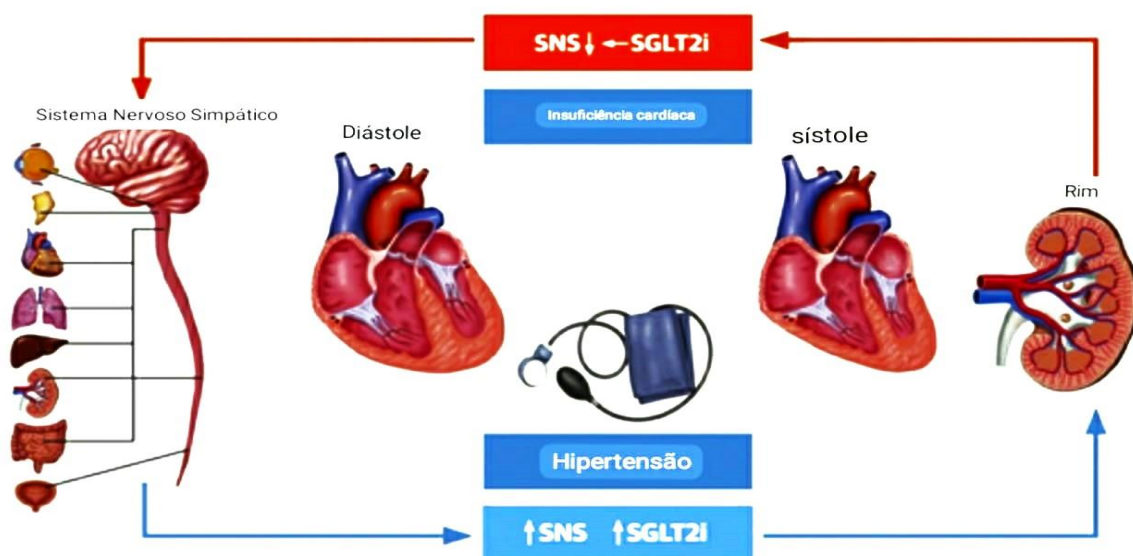
Levando em consideração o conhecido crescimento na ocorrência de eventos coronarianos em acometidos com diabetes mellitus, essa condição elenca o risco de insuficiência cardíaca (IC) em 10% a 15% para cada incremento de 1% nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c). De outra parte, estima-se que entre 25% e 40% dos pacientes com IC também sejam portadores de DM2. Sendo assim, como declarado, é fundamental compreender como o tratamento de uma dessas condições pode impactar no gerenciamento e na abordagem terapêutica da outra, ou seja, a influência do manejo do DM2 na IC, bem como da IC nos diabéticos (SBC, 2014).

O diabetes mellitus tipo 2, em princípio, doença a qual se designou o uso do dapagliflozina, é uma condição caracterizada por níveis elevados de açúcar/glicose no sangue (hiperglicemia). Isso ocorre devido a uma deficiência relativa na produção de insulina pelo corpo, juntamente com uma resistência à ação da insulina, um hormônio responsável pela regulação dos níveis glicêmicos séricos. Essa condição apresenta alto risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares, como a retinopatia (danos aos pequenos vasos sanguíneos dos olhos/retina), neuropatia (danos aos nervos, geralmente periféricos) e a nefropatia diabética (danos aos rins). Além disso, também pode-se observar alterações nas grandes vias e artérias do corpo (Meng *et al.*, 2008).

Os medicamentos da classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2i) atuam reduzindo a capacidade dos rins de reabsorver a glicose que é filtrada, impactando numa maior excreção da glicose na urina, proporcionando diminuição dos níveis séricos de glicose. Os SGLT2i bloqueiam tanto os trocadores de sódio-glicose 2 quanto do isofarma 3 do trocador de Na^+/H^+ (NHE_3), promovendo assim uma diurese independente do efeito glicêmico (Jiménez; Huelgas; González, 2018).

Sem uma abordagem terapêutica na IC capaz de retardar ou interromper sua história natural ao máximo possível, a função sistólica do músculo cardíaco tende a se degradar ao longo do tempo devido a uma resposta negativa causada pelo aumento do ventrículo, dificultando sua funcionalidade correta. Como mencionado, suas etiologias podem advir das recorrências de algum infarto do miocárdio, conforme evidenciado no estudo CHARM, levando a uma elevação nos números de óbitos de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) hospitalizados pós IAM (Abrahamsson *et al.*, 2009). Podemos observar de igual maneira uma ação neuro-hormonal ativada pela instalação do quadro da própria IC corroborando para disfunções importantes e sistêmicas dada a intercomunicação orgânica do corpo humano, afetando o eixo circulatório, renal, hepático e pulmonar. A tentativa de tratar tal clínica, novamente, garantiria uma qualidade de vida melhor aos pacientes (Francis *et al.*, 1984).

Figura 3: Associação entre SGLT2i e o sistema nervoso simpático e ilustração do papel positivo do SGLT2i na hipertensão e insuficiência cardíaca.



Fonte: Zelniker; Braunwald, 2020

Importante acrescentar que, a conexão entre hipertensão arterial, dislipidemia e um estado pró-trombótico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 traça um caminho acelerado para o desenvolvimento da aterosclerose, aumentando significativamente o risco de insuficiência cardíaca (IC), sempre sendo necessário compreender a anatomia como um circuito complexo, funcional e interligado, capaz de se comunicar e interagir mutualmente para um adequado funcionamento orgânico ou não. Nesse sentido, esses eventos podem ter um papel central, contribuindo para o surgimento secundário de uma IC com FEVEr (Kenny; Abel, 2019).

Sendo assim, os benefícios da dapagliflozina foram ampliados com estudos recentes, que destacaram suas propriedades favoráveis para a saúde cardiovascular, tal qual a redução dos principais eventos cardiovasculares e da mortalidade (McMurray *et al.*, 2019). Pesquisas realizadas por Zhang e colaboradores (2019) em suínos com IC FEp também demonstraram efeitos positivos, incluindo um remodelamento cardíaco, uma inibição da inflamação no tecido aórtico e restauração de enzimas responsáveis pela regulação da função vascular, sugerindo que a dapagliflozina possui efeitos inéditos e potenciais (Zhang *et al.*, 2019). Dado o exposto, cabe à pesquisa e aos seus elaboradores perpetuar a atualização e o

desenvolvimento dessas estratégias reforçando e popularizando seus benefícios no tratamento da IC buscando abrir novas perspectivas no futuro.

4.2 INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR SGLT2 E A CARDIOPROTEÇÃO

Além dos diuréticos e das ações hemodinâmicas relacionadas aos inibidores de SGLT2, os efeitos sobre o metabolismo miocárdico, sobre os transportadores iônicos, bem como a fibrose e a função vascular também foram propostos pelas pesquisas para melhor compreensão do cenário (Packer *et al.*, 2017; Bonnet; Scheen, 2019). Em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, houve uma redução significativa, corroborado por muitos dos textos trazidos neste trabalho em relação a progressão desfavorável da insuficiência cardíaca ou da morte relacionada aos problemas cardiovasculares da doença, quando o tratamento é adjunto ao uso da dapagliflozina em comparação com aqueles que receberam o placebo, independentemente da presença ou ausência de diabetes (McMurray *et al.*, 2019).

Esses medicamentos mostraram um perfil metabólico favorável, muito além do controle glicêmico, e foram associados à redução de eventos ateroscleróticos, hospitalizações por IC, mortalidade por doenças cardiovasculares diversas, bem como à desaceleração da progressão da doença renal crônica, configurando-se como um nefroprotetor, sendo cada vez mais aplicado em pacientes sem diabetes, especialmente no tratamento da insuficiência cardíaca e da doença renal crônica em vista das vantagens descritas acima (Zelniker; Braunwald, 2020).

Com a redução da pré-carga, a demanda muscular do coração se ameniza, levando a uma menor exigência funcional dos cardiomiócitos que leva a disfunção futura do músculo do coração. Além disso, uma vez perdida a eficiência da bomba cardíaca, o sangue não flui no ritmo fisiológico necessário, congestionando o sangue pelo corpo, aumentando a pressão nas paredes dos vasos e, uma vez vencida essas resistências, levando a edemas pulmonares e/ou generalizados (anasarcas), principalmente de membros inferiores tendo em vista o menor retorno venoso (Da Silva; Callejas, 2022).

Portanto, a natriurese e a glicosúria induzidas pelos inibidores do cotransportador de SGLT2i promovem redução da pré-carga cardíaca, diminuição da congestão pulmonar e de edemas sistêmicos. Esses efeitos estão associados à diminuição das internações por insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes tipo

2 (Zelniker; Braunwald, 2020). Ademais, um estudo realizado por Karg *et al.* (2018) demonstrou que o uso dos SGLT2i promove redução na concentração do íon sódio citoplasmático. A redução na concentração do sódio foi relacionada com melhora no remodelamento cardíaco esquerdo e aumento da fração de ejeção cardíaca. Além disso, os SGLT2i também diminuem a pós-carga cardíaca, reduzindo a pressão arterial sem taquicardia compensatória para tal efeito (Zelniker; Braunwald, 2020).

Além dos benefícios esclarecidos, o uso desse medicamento resulta na redução da pressão arterial, mesmo em pacientes com função renal comprometida, o que sugere um efeito de redução da ativação do sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca (Scheen, 2019). Uma técnica de fluxometria por laser Doppler para avaliar as alterações no fluxo capilar retiniano e na remodelação das arteríolas ocorridas em um estudo anterior, foi observado que o tratamento com dapagliflozina por um período de seis semanas promoveu melhorias nos parâmetros associados às fases iniciais da remodelação vascular (Ott *et al.*, 2017).

De igual forma, em pesquisas *in vitro* e *in vivo*, conseguiu-se afirmar que a noradrenalina possui a habilidade de regular a expressão desses transportadores SGLT2, aumentando a reabsorção de sódio, e consequentemente de líquidos – o que eleva a pré-carga cardíaca – e glicose pelo túbulo proximal dos rins. Por outro lado, os inibidores desse transportador conseguem, portanto, reduzir não só a atividade da tirosina hidroxilase, mas também da própria noradrenalina no rim, além de no coração, corroborando na excreção de sódio e glicose na urina, diminuindo os efeitos de retenção hídrica. Esses efeitos sugerem que os SGLT2i podem desempenhar um papel importante na regulação do equilíbrio de fluidos e de glicose no sangue (Matthews *et al.*, 2017).

Em suma, a dapagliflozina (comercializada como Forxiga®) é um inibidor potente, seletivo e reversível do cotransportador de sódio-glicose tipo 2, amplamente utilizado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Na União Europeia, o uso diário da dapagliflozina em forma oral está aprovado tanto como monoterapia (para pacientes que não toleram a metformina) quanto como tratamento complementar combinado (associado a outros medicamentos que reduzem a glicose, incluindo insulina). Diversos estudos clínicos bem conduzidos, incluindo suas extensões, demonstraram que a dapagliflozina, tanto isoladamente quanto em combinação com outros agentes antidiabéticos, promoveu controle eficaz da glicemia, além de auxiliar na redução do peso corporal e da pressão arterial (PA) em diferentes perfis de

pacientes. Além disso, a dapagliflozina foi associada à diminuição do risco de morte cardiovascular e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Com suas propriedades anti-hiperglicêmicas, efeitos cardioprotetores e possivelmente nefroprotetores, aliados a um perfil de segurança geralmente positivo, a dapagliflozina representa uma alternativa valiosa para tratar uma ampla gama de pacientes, independentemente da presença de histórico de doenças cardiovasculares (Dhillon, 2019).

Por fim, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, os efeitos clínicos positivos da dapagliflozina, em comparação ao placebo, foram observados de forma consistente em diversas categorias e dosagens de diuréticos, mantendo um perfil de segurança semelhante, bem como numa redução significativa da necessidade de introdução de novos diuréticos de alça ao longo do tempo (Chatur, 2023).

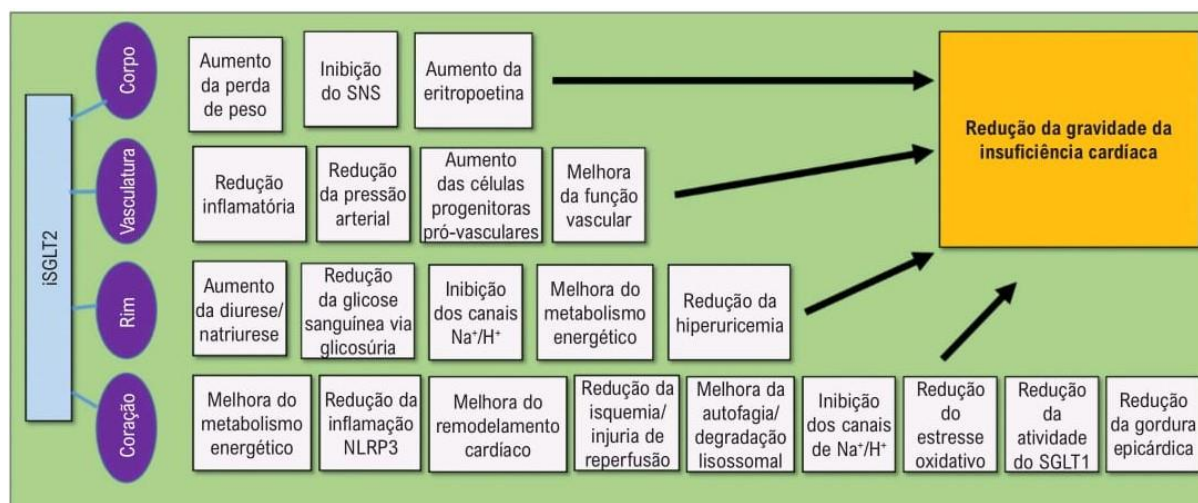
5 REPERCUSSÃO NO METABOLISMO CARDÍACO AO USO DA SGLT2i

Para um funcionamento adequado do coração o fornecimento de energia de forma constante é necessário, energias essas obtidas de substratos como a glicose e os ácidos graxos livres. Nos pacientes com IC e ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o coração tem dificuldade em utilizar a glicose como fonte de energia. Em vez disso, ele passa a depender mais do metabolismo de ácidos graxos livres e cetonas oriundos do metabolismo lipídico. Esse desequilíbrio no metabolismo energético tenciona uma disfunção cardíaca (Zelniker; Braunwald, 2020).

O impacto no metabolismo cardíaco em uma IC deriva muitas vezes do volume congestionado a ser movido pelos vasos e pela bomba cardíaca. Um fator de influência nesse volume circulante que agrava a congestão se dá pela fisiologia renal. Em suma, a água, dentro das barreiras semipermeáveis dos túbulos renais, move-se por osmose para a solução com maior osmolaridade, ou seja, podemos dizer que os solutos (glicose e sódio, por exemplo, solutos que sofrem ação dos SGLT2i) atraem a água. Tal recurso adotado pelos rins para a manutenção de um certo equilíbrio de concentração, sendo a água reabsorvida, servindo para diluir interiores mais densos/concentrados (Eaton e Pooler, 2015). Sendo assim, ao se aumentar a excreção de glicose e sódio pelos túbulos, reduzirias a transferência osmótica de água para os vasos sanguíneos, diminuiria o volume e a retenção de líquidos, aliviando a pré-carga cardíaca, demandando menos do miocárdio, lentificando a progressão da

piora da IC e prevenindo extravasamentos de líquidos para o terceiro espaço, gerando edemas e congestão pulmonar, por exemplo (Eaton; Pooler, 2015).

Figura 4: Possíveis mecanismos pelos quais os inibidores de SGLT2 melhoram a insuficiência cardíaca. iSGLT2: inibidores de cotransportadores sódio-glicose 2; SNS: sistema nervoso simpático; NLRP3: do inglês nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat, and pyrin domain-containing; SGLT1: cotransportadores sódio-glicose 1.



Fonte: Martins *et al.*, 2021

De outra parte, os SGLT2i têm sido associados ao aumento de corpos cetônicos e ácidos graxos livres, propriamente ditos, que podem servir como fonte de energia para o músculo cardíaco, ao invés da glicose. Essa descoberta levanta a hipótese de que esses medicamentos podem melhorar a eficiência energética do coração ao utilizar esses substratos alternativos uma vez instilada a indisponibilidade de glicose dado a desregulação insulínica/pancreática dos DM2 (Muñiz *et al.*, 2016).

Logo, embora o uso da dapagliflozina não se restrinja a pacientes diabéticos, estes acabam sendo muito beneficiados ao uso dessa opção farmacológica, pois são uma população referência em relação a associação da IC nas suas histórias naturais de doença. O DM2 adentra o escopo de uma síndrome metabólica e a IC pode ou não estar em adjacência a tal comorbidade. Por isso vemos uma gama rica de estudos que abrangem uma população duplamente acometida (Bezerra, 2021).

Todavia, mesmo demonstrado os impactos positivos desses inibidores, existem algumas repercussões metabólicas, não estando livre de efeitos adversos. A seleção do medicamento para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) deve levar em consideração sua eficácia, segurança, possíveis efeitos colaterais, contraindicações, tolerabilidade, adesão ao tratamento e sua adequação às necessidades do paciente,

visando proporcionar o melhor manejo possível. Além disso, a terapia com inibidores de SGLT2 potencializa o efeito natriurético dos diuréticos tiazídicos e de alça, como a furosemida, o que pode elevar o risco de desidratação e hipotensão. No entanto, esses eventos são considerados raros e geralmente não graves. Assim, é fundamental que a escolha seja baseada no perfil de risco individual do paciente, com o objetivo de alcançar níveis glicêmicos ideais para um efeito cardioprotetor adjuvante efetivo. Contudo, a repercussão protetora e positiva em relação a qualidade de vida e longevidade da dapagliflozina e outros inibidores do cotransportador deve ter seu uso fortemente considerado dado o fato de que o miocárdio desses indivíduos está sujeito a danos oxidativos e processos inflamatórios decorrentes das alterações metabólicas associadas ao progresso da doença (Bezerra, 2021).

6 DISPENSAÇÃO DA DAPAGLIFLOZINA PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) requisitou a inclusão dos medicamentos empagliflozina e dapagliflozina no SUS para o tratamento de DM2 sem controle glicêmico adequado que visa proporcionar opções terapêuticas que apresentam benefícios adicionais, como redução de problemas cardíacos e melhoria da pressão arterial e do peso corporal, embora com riscos associados, especialmente em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave (Conitec, 2020).

Desta forma, o SUS passou a disponibilizar aos pacientes com problemas cardiovasculares estabelecidos (cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, infarto agudo do miocárdio prévio, angina instável ou estável, angioplastia prévia, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção <40%) em que o tratamento padrão com sulfonilureia ou metformina não tenha sido adequadamente controlado de maneira satisfatória (Conitec, 2020).

Mesmo que ainda padronizado pelo SUS, apenas aos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, há situações de indicação aos indivíduos com IC descompensadas com FEVE <40% por via não padronizada que não sejam diabéticos. No Espírito Santo, por exemplo, geralmente os processos de requisição para esses casos ocorrem nas Farmácias Cidadãs da Unidade Federativa (Governo do Estado do Espírito Santo, s/d).

O Projeto Farmácia Cidadã surgiu com o propósito primordial de ampliar o alcance dos medicamentos de elevado custo e aprimorar a qualidade dos serviços prestados. Com estrutura moderna e atendimento altamente especializados no Componente Especializado da Assistência farmacêutica, seguindo rigorosamente os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, para atendimento da população e quesitos positivos capazes proporcionar agilidade, qualidade e ampliação do acesso aos tratamentos (Governo do Estado do Espírito Santo, s/d).

É possível iniciar o processo de “solicitações para medicamentos e fórmulas nutricionais Não Padronizadas”. O paciente ou responsável legal deve ir a uma Farmácia Cidadã Estadual em seu município de residência, com todos os documentos (laudos, formulários, exames) para ser aberto e iniciado o processo cabível, gerando um número de registro em que o paciente poderá acompanhar, via site ou de forma física nas Farmácias Cidadãs. Em seguida, a solicitação será encaminhada à Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica (CEFT) para análise dos documentos. Se a solicitação for deferida, o medicamento ou fórmula nutricional será adquirido por meio de um processo licitatório, normalmente uma ata de registro de preço. Assim que o medicamento estiver disponível, será encaminhado à Farmácia Cidadã Estadual para atendimento e recolha do paciente (Governo do Estado do Espírito Santo, s/d).

Os protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas (PCDT), atende a todos os indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico de DM2, independente de haver complicações micro ou macrovasculares. Para a elegibilidade ao tratamento com a dapagliflozina é necessário DM2, necessitando de uma segunda intensificação terapêutica se enquadrando a algum dos perfis a frente: ter 40 anos ou mais com DC estabelecida, cirurgia de revascularização, AVC esquêmico, IC com fração de ejeção reduzida, infarto, homens e mulheres respectivamente com 55 anos e 60 anos ou mais que apresentam alto risco cardiovascular, pela presença de hipertensão, tabagismo e dislipidemias (BRASIL, 2024).

De acordo com a Secretária de Estado da Saúde do Estado do Espírito Santo (2024) para entrada no processo de dispensação da medicação dapagliflozina o paciente ou seu responsável deverá atender critérios, como a entrega de alguns exames com um período máximo de 90 dias até a entrega, os exames laboratoriais requisitados são, duas determinações sanguíneas em dias diferentes: Hemoglobina glicada e glicemia em jejum, valor de clearance de creatinina estimado, acompanhado

de do exame de creatina sérica e clearance de creatinina, a periodicidade para renovação é semestral ou antes caso alteração de dose.

7 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os desfechos clínicos no controle glicêmico e nos níveis de hemoglobina glicada em pacientes em uso da dapagliflozina sob tratamento conjunto de insuficiência cardíaca e diabetes mellitus tipo 2 atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes atendidos nas farmácias cidadãs que utilizam dapagliflozina;
- Analisar a evolução dos níveis de glicemia de jejum por meio dos exames realizados pelos pacientes em uso da dapagliflozina;
- Avaliar os níveis de hemoglobina glicada nos pacientes submetidos a múltiplos exames após início da terapia com dapagliflozina;
- Identificar a proporção de pacientes que apresentam melhora significativa no controle glicêmico ao longo do acompanhamento.

8 MATERIAL E MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo exploratório-descritivo, transversal e retrospectivo dos prontuários eletrônicos dos pacientes que utilizam a medicação dapagliflozina no tratamento do diabetes mellitus concomitantemente com a insuficiência cardíaca e que receberam o medicamento nas Farmácias do Componente especializado do Estado do Espírito Santo, entre 2022 e 2023.

8.2 COLETA DOS DADOS E QUESTÕES ÉTICAS

Os dados foram coletados diretamente pelo sistema OnBase – SESA. Os prontuários foram acessados e coletados os dados referentes aos exames bioquímicos (glicemia de jejum, hemoglobina glicada, creatina, uréia e perfil lipídico), entregues na abertura do processo bem como os resultados entregues frente a renovação do processo (há cada 6 meses). Os dados sociodemográficos também foram coletados para a determinação do perfil dos solicitantes (idade, gênero, unidade de recebimento do medicamento, município de residência e CID).

O projeto respeitou as leis vigentes para a realização de estudo com humanos, tendo em vista a natureza retrospectiva do estudo, foi solicitado ao Comitê de Ética a não exigência de assinatura do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE) dos pacientes, tendo em vista o corte temporal utilizado no estudo, sendo apresentado o Termo de Responsabilidade de Uso de Dados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Vila Velha (Cep-UVV) sob o número: 74522923.8.0000.5064.

8.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no projeto todos os pacientes que fizeram a solicitação da dapaglifozina e que possuíam diagnóstico de DM2 com ou sem insuficiência cardíaca, nas farmácias do componente especializado do Espírito santo entre janeiro de 2022 e dezembro de 2023. Foram excluídos aqueles pacientes que não apresentaram os exames solicitados na abertura do processo ou que possuíam inconsistência de dados, como ausência de exames essenciais com Hemoglobina glicada, glicose de jejum, inconformidades entre resultados do exame e laudos.

8.4 RISCOS E BENEFÍCIOS

Os riscos dos participantes da pesquisa foram de baixo risco e referiam-se a perda de sigilo dos dados, entretanto, toda a coleta de dados foi feita em ambiente seguro (OnBase) sendo as informações coletadas de forma a não identificar os pacientes diretamente, além disso, os resultados da pesquisa foram apresentados de forma coletiva, não sendo possível identificar os sujeitos individualmente.

Os benefícios concentram-se no serviço, tendo em vista o melhor entendimento do perfil desses pacientes, favorecendo assim o acesso desses pacientes a medicação.

8.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram compilados em Planilha do Microsoft Excel® e foram apresentados como frequência absoluta (n) e relativa (%), sendo a diferença entre as medias apresentados, quando necessário, por meio de teste U de Mann-Whitney. Todas as análises foram feitas utilizando o Software R, versão 4.1.2. Mostrou-se o P valor <0,05 para os resultados, mostrando assim ser estatisticamente significativo.

9 RESULTADOS

Ao todo, 584 prontuários foram incluídos no estudo, após a aplicação dos critérios de exclusão, um total de 358 prontuários foram avaliados. Na tabela 01 estão apresentados os dados referentes ao perfil dos pacientes que receberam dapaglifozina nas farmácias cidadãs estaduais. Dos prontuários avaliados, nossos dados indicam que a grande maioria dos pacientes tem mais de 65 anos de idade (93,3%), são predominantemente homens (60,61%), a Região metropolitana de Vitória compreende o maior número de prescrições (60,06%) e a totalidade de pacientes deram entrada no pedido por complicações relacionadas a Diabetes mellitus.

Tabela 4: Frequências absolutas e relativas de todos os pacientes considerados no estudo segundo as variáveis sociodemográficos

Variável		N	%
Faixa Etária	Até 49	2	0,56%
	De 50 a 54	4	1,12%
	De 55 a 59	5	1,40%
	De 60 a 64	13	3,63%
	De 65 a 69	79	22,07%
	De 70 a 74	113	31,56%
	De 75 a 79	63	17,60%
	Mais de 79	79	22,07%
Gênero	Feminino	141	39,39%
	Masculino	217	60,61%
UPS	Farmácia Cidadã Estadual – Metropolitana	64	17,88%
	Farmácia Cidadã Estadual - Vila Velha	53	14,80%
	Farmácia Cidadã Estadual – Linhares	48	13,41%

	Farmácia Cidadã Estadual – Colatina	35	9,78%
	Farmácia Cidadã Estadual – Serra	34	9,50%
	Farmácia Cidadã Estadual – Vitória	30	8,38%
	Farmácia Cidadã Estadual - Cachoeiro De Itapemirim	22	6,15%
	Farmácia Cidadã Estadual - Venda Nova Do Imigrante	17	4,75%
	Farmácia Cidadã Estadual – Guacui	13	3,63%
	Farmácia Cidadã Estadual – Itapemirim	10	2,79%
	Farmácia Cidadã Estadual - Nova Venécia	10	2,79%
	Farmácia Cidadã Estadual – Castelo	9	2,51%
	Farmácia Cidadã Estadual - São Mateus	8	2,23%
	Farmácia Cidadã Estadual – Aracruz	5	1,40%
CID	Diabetes mellitus não-insulino-dependente	6	1,68%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações renais	114	31,84%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações oftálmicas	1	0,28%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações neurológicas	9	2,51%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas	13	3,63%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com outras complicações especificadas	55	15,36%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações múltiplas	33	9,22%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - com complicações não especificadas	51	14,25%
	Diabetes mellitus não-insulino-dependente - sem complicações	75	20,95%
	Diabetes mellitus não especificado	1	0,28%
MUNICÍPIO	Cariacica	51	14,25%
	Vila Velha	45	12,57%
	Serra	41	11,45%
	Linhares	38	10,61%
	Colatina	32	8,94%
	Vitória	29	8,10%
	Cachoeiro De Itapemirim	17	4,75%
	Castelo	10	2,79%
	Guarapari	8	2,23%
	Viana	7	1,96%
	Venda Nova Do Imigrante	7	1,96%
	São Mateus	7	1,96%

Aracruz	4	1,12%
Marataízes	4	1,12%
Ibatiba	4	1,12%
Guaçuí	4	1,12%
São José Do Calçado	3	0,84%
Ecoporanga	3	0,84%
Iuna	3	0,84%
Anchieta	3	0,84%
Barra De São Francisco	3	0,84%
Rio Bananal	3	0,84%
Mimoso Do Sul	3	0,84%
Sooretama	3	0,84%
Alfredo Chaves	2	0,56%
Alegre	2	0,56%
Santa Maria De Jetibá	2	0,56%
Apiacá	2	0,56%
São Gabriel Da Palha	2	0,56%
Domingos Martins	2	0,56%
Ibitirama	1	0,28%
Marilândia	1	0,28%
Água Doce Do Norte	1	0,28%
Nova Venécia	1	0,28%
Jaguaré	1	0,28%
Laranja Da Terra	1	0,28%
São Roque Do Canaã	1	0,28%
Dores Do Rio Preto	1	0,28%
Piúma	1	0,28%
João Neiva	1	0,28%
Marechal Floriano	1	0,28%
Brejetuba	1	0,28%
Afonso Cláudio	1	0,28%
Vargem Alta	1	0,28%

Fonte: Elaborado pelo autor

No que diz respeito as doenças associadas e, as outras terapias comuns da DM, observa-se que os pacientes em sua maioria não apresentam insuficiência renal (75,14%), mas apresentam doença cardíaca estabelecida (91,06%). No que diz respeito a terapia medicamentosa, observa-se que eles não utilizam sulfoniluréia (53,91%) e não se sabe sobre a utilização da insulina pelos pacientes (59,50%).

Tabela 5: Frequências absolutas e relativas de todos os pacientes considerados no estudo segundo as variáveis relacionadas à saúde.

Variável	N	%
----------	---	---

Insuficiência Renal?	Não Informado	27	7,54%
	Não	269	75,14%
	Sim	62	17,32%
Doença cardíaca estabelecida?	Não Informado	22	6,15%
	Não	10	2,79%
	Sim	326	91,06%
Utiliza sulfoniluréia?	Não Informado	12	3,35%
	Não	193	53,91%
	Sim	153	42,74%
Utiliza insulina?	Não Informado	213	59,50%
	Não	85	23,74%
	Sim	60	16,76%

Fonte: Elaborado pelo autor

Em relação aos dados antropométricos, observa-se que os pacientes apresentam com sobrepeso ($IMC = 28,38 \pm 0,29 \text{ kg/m}^2$) e estão com diagnóstico de diabetes há pouco mais de 9 anos. Ao todo, o custo por paciente com a medicação é de aproximadamente R\$ 654,48 anual, ressalta-se o valor em questão conforme média das retiradas, momentos no estudo o estado não atendeu em alguns meses, ou o não retorno do paciente influenciou na média real identificada.

Tabela 6: Estatísticas descritivas de todos os pacientes considerados no estudo segundo os dados antropométricos, valor por paciente e tempo de diabetes do paciente.

Variável	Média	Erro Padrão
Peso (Kg)	76,33	0,78
Altura (m)	1,64	0,01
IMC	28,38	0,29
Tempo de diabetes (meses)	111,45	6,94
Valor por paciente (R\$)	654,48	21,58

Fonte: O próprio autor

Na tabela 07 estão apresentados os valores dos exames bioquímicos entregues pelos pacientes na abertura dos processos (Exame 1) e no decorrer das entregas do medicamento (ou há cada 6 meses). Observa-se que a entrega dos exames não é uniforme ao longo do tempo, havendo redução significativa dos exames entregues com o passar do tempo. Outro ponto é que nem todos os exames são entregues no início do processo, onde foram excluídos conforme critérios de exclusão,

tendo em vista que o protocolo exige apenas a entrega do exame de Hemoglobina glicada e glicemia em jejum na abertura do processo e no decorrer do seu uso, e o clearance de creatinina associado com o exame de creatinina sérica de forma anual.

Os dados, portanto, refletem essa exigência tendo em vista que dos 358 processos, apenas 8 não entregaram a glicemia em jejum e todos entregaram o exame de hemoglobina glicada no início do processo. Entretanto, apenas 231 entregaram o exame de Clearance de creatinina e destes, 78 eram renais crônicos.

A tabela 07 demonstra que a glicemia apresentou uma redução significativa ($p < 0,05$) entre o exame 1 e o exame 02 apresentado pelos pacientes, e que esse uso ao longo do tempo não leva a uma redução ainda maior da glicemia ($p > 0,05$; Tabela 08).

Tabela 7: Estatísticas descritivas de todos os pacientes considerados no estudo segundo os dados de exames do paciente.

Exame bioquímico		Nº de pacientes	Média	Erro Padrão
Renal Crônico	Clerence 24H	78	53,14	1,66
Clearance De Creatinina (mL/min/1,73M ²)		153	71,33	2,43
Dose Metformina (mg)		280	1884,3	121
Glicose De Jejum – Exame 1		350	115,36	3,76
Glicose De Jejum – Exame 2		251	100,09	3,76
Glicose De Jejum – Exame 3		128	102,84	6,15
Hemoglobina Glicada – Exame 1		358	7,22	0,1
Hemoglobina Glicada – Exame 2		341	7,07	0,1
Hemoglobina Glicada – Exame 3		235	6,97	0,1
Hemoglobina Glicada – Exame 4		111	7,11	0,14
Creatinina Serica (mg/dL)		319	1,1	0,02
Uréia (mg/dL) – Exame 1		152	46,66	1,64
Uréia (mg/dL) – Exame 2		55	52,67	3,31
Filtração Glomerular (mL/min/1,73m ²)		66	64,39	3,34
Tgp/Alt (U/L) – Exame 1		136	23,35	1,16
Tgp/Alt (U/L) – Exame 2		69	23,31	1,83
Tgo/Ast (U/L) – Exame 1		137	23,55	1,1
Tgo/Ast (U/L) – Exame 2		69	21,78	0,79

Triglicerídeos (mg/dL)	126	136,11	6,97
Colesterol Total (mg/dL)	139	142,01	3,4
Hdl (mg/dL) – Exame 1	132	44,41	1,01
Hdl (mg/dL) – Exame 2	40	45,22	1,86
Ldl (mg/dL) – Exame 1	112	69,16	3,14
Ldl (mg/dL) – Exame 2	33	63,2	3,68
Vldl (mg/dL) – Exame 1	41	27,33	2,32

Fonte: Elaborado pelo autor

Na tabela 8 podemos observar os resultados do teste de U de Mann-Whitney, aplicado as coletas de glicose em jejum, revelando uma diferença estatisticamente significativa entre os exames 1 e 2 ($p=0,004$) o que indica uma redução significativa na curva glicêmica, para o exame seguinte o resultado obtido se comportou próximo ao limiar de significância, mas não o manteve.

Tabela 8.0: Volume de pacientes, Média, Desvio padrão e P-Valor do teste U de Mann-Whitney aplicado para as variáveis de exame do paciente.

Variável 1	Variável 2	P-Valor
Glicose De Jejum		
Glicose De Jejum – Exame 1	Glicose De Jejum – Exame 2	0,004
Glicose De Jejum – Exame 1	Glicose De Jejum – Exame 3	0,054
Glicose De Jejum – Exame 2	Glicose De Jejum – Exame 3	0,675

Fonte: O próprio autor.

Adicionalmente, pode-se observar que a hemoglobina glicada acompanhou a redução da glicemia, apresentando um valor decrescente ao longo do tempo, entretanto, observa-se diferença estatística apenas no terceiro exame apresentado, o que acontece em torno de 3 meses após a abertura do processo ($p<0,05$; Tabela 09), não se observa, entretanto, incremento nessa redução ao longo do tempo (Tabela 09).

Tabela 09: Volume de pacientes, Média, Desvio padrão e P-Valor do teste U de Mann-Whitney aplicado para as variáveis de exame do paciente.

Hemoglobina Glicada		
Hemoglobina Glicada – Exame 1	Hemoglobina Glicada – Exame 2	0,209
Hemoglobina Glicada – Exame 1	Hemoglobina Glicada – Exame 3	0,035
Hemoglobina Glicada – Exame 1	Hemoglobina Glicada – Exame 4	0,233
Hemoglobina Glicada – Exame 2	Hemoglobina Glicada – Exame 3	0,322
Hemoglobina Glicada – Exame 2	Hemoglobina Glicada – Exame 4	0,709
Hemoglobina Glicada – Exame 3	Hemoglobina Glicada – Exame 4	0,627

Fonte: O próprio autor.

Fizemos, ainda, a avaliação dos valores dos exames com relação ao número de exames entregues. Assim, podemos observar que os pacientes que fazem o acompanhamento com exames apresentaram valores de glicemia e hemoglobina glicada inferiores aos que não entregam os exames. Na tabela 10 estão apresentados os valores médios de glicemia em jejum ao longo do tempo com relação aos exames apresentados, ou seja, foram avaliados apenas as médias dos pacientes que entregaram todos os exames respectivos. Se observa, portanto, que a glicemia média dos pacientes que entregaram os 5 exames é de 92,91, o que é um valor menor do que no início (113,61).

Tabela 10: Valores médios de Glicose e Hemoglobina por paciente segundo a ordem de exames realizados.

	Até 1 exame	Até 2 exames	Até 3 exames	Até 4 exames	Até 5 exames	Até 6 exames	Nº de pacientes
Valor médio							
Glicose em Jejum - Até 1 exame	113,61						350
Glicose em Jejum - Até 2 exames	120,54	105,25					251
Glicose em Jejum - Até 3 exames	112,62	93,49	94,19				128
Glicose em Jejum - Até 4 exames	101	94,26	126,15	108,47			46
Glicose em Jejum - Até 5 exames	116,49	101,72	110,33	120,33	92,91		17

Fonte: O próprio autor.

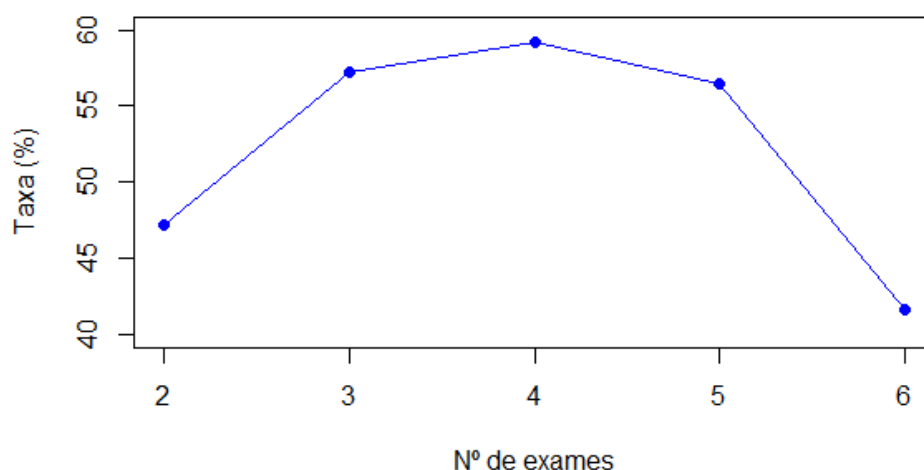
O mesmo é observado na hemoglobina glicada, os pacientes que entregam todos os 4 exames tiveram um valor menor (6,94) do que apresentado no início (7,32).

Valor médio							Nº de pacientes
	Até 1 exame	Até 2 exames	Até 3 exames	Até 4 exames	Até 5 exames	Até 6 exames	
Hemoglobina Glicada - Até 1 exame	7,32						358
Hemoglobina Glicada - Até 2 exames	7,34	7,34					341
Hemoglobina Glicada - Até 3 exames	7,24	7,06	6,97				235
Hemoglobina Glicada - Até 4 exames	7,12	6,79	6,82	6,94			111

Fonte: Elaborado pelo autor

De forma interessante, observa-se no Gráfico 01, a relação entre os pacientes que coletaram mais exames de hemoglobina glicada, observa-se que, apesar das variações nos índices ao longo do gráfico, houve uma melhora das taxas em comparação ao primeiro exame em momentos ao longo do transcorrer do tempo de uso da medicação. Os resultados indicam que os índices ficaram mais controlados, com valores relativamente menores.

Gráfico 1: Evolução do percentual de pacientes que tiveram as taxas do último exame de hemoglobina realizado inferior ao observado no primeiro exame.



Fonte: Elaborado pelo autor

Nota-se uma tendência positiva nos resultados obtidos dos pacientes que estavam em tratamento com dapagliflozina, evidenciando uma melhora progressiva no controle da glicemia ao longo do tempo. Nota-se mesmo que a existência de variações individuais nos valores da hemoglobina glicada, um número crescente de pacientes teve redução nos índices quando comparado ao resultado inicial. Esses valores sugerem que o uso continuado da medicação leva a estabilização e melhora do controle glicêmico no DM2, o que reforça a estratégia de intensificar a terapêutica do uso da dapagliflozina no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

10 DISCUSSÃO

Os dados indicam que os pacientes que fazem uso de dapagliflozina e que possuem doenças cardíaca e que recebem o medicamento nas Farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica apresentam melhora na glicemia e na hemoglobina glicada e piora na uréia plasmática após o início do tratamento com dapagliflozina. Trata-se de pacientes que são diabéticos há pelo menos 9 anos, majoritariamente com mais de 65 anos e que apresentam comorbidades.

A relação entre a insuficiência cardíaca e o diabetes mellitus tipo 2 tem sido amplamente discutida, elucidando uma interconexão importante entre as condições (Wang *et al.*, 2020; Wermelt; Schunket, 2017; Schocken *et al.*, 2008; Ponikowski *et*

al., 2016). A literatura indica que pacientes com DM2 detêm um risco maior de desenvolver IC em comparação com indivíduos não diabéticos, isso pois a hiperglicemia crônica observada na DM2 corrobora para transformações estruturais e funcionais no coração, incluindo hipertrofia do VE, além de disfunção diastólica, características da cardiomiopatia diabética. Tais modificações podem decorrer mesmo na exclusão de alguma doença arterial coronariana, sugerindo mecanismos diretos de lesão induzidos pelo diabetes em si. Em resumo, a inter-relação entre IC e DM2 exige uma abordagem personalizada que considere os riscos e benefícios das terapias disponíveis, bem como o controle rigoroso dos fatores de risco envolvidos (OKOSHI, *et al.*, 2007).

De mesma maneira, a nefropatia diabética é uma das complicações microvasculares mais graves do DM2, sendo a principal etiologia de doença renal terminal. Caracteriza-se por danos nos vasos sanguíneos dos rins devido à hiperglicemia crônica, levando à perda progressiva da função renal. Se simultânea DCV à nefropatia diabética em pacientes com DM2, exacerba-se o prognóstico clínico ruim. Disfunção renal contribui para o agravamento das DCVs, e vice-versa, criando um ciclo vicioso que aumenta a morbimortalidade (SBC, 2014). Esse parâmetro precisa ser acompanhado bem de perto, pois influencia diretamente na farmacoterapia (Magalhães; Ferreira; Mendes, 2015).

Os dados indicam que a taxa de filtração glomerular média dos pacientes foi de 53,14 mL/min/1,73 m², a amostra indicou que apenas 17,32% possuíam alguma insuficiência renal, enquanto 7,54% não informaram ser portadores e todo o restante da amostra negou. Nesse sentido, observa-se um ponto importante pois 280 indivíduos faziam uso da metformina na dose média de 1884,3 mg/dia. Desta forma, vale ressaltar que boa parte da amostra não entregou o exame de creatinina e a taxa de clearance de creatinina ao longo do tempo, o que pode ser arriscado para os pacientes, tendo em vista o risco da metformina em gerar problemas renais.

O uso da dapagliflozina, tem sido amplamente estudado, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, como evidenciado por diversos estudos (Vaduganathan *et al.*, 2020; Serenelli *et al.*, 2020; Packer *et al.*, 2017; McMurray *et al.*, 2019; Chatur *et al.*, 2019). No entanto, evidências mais recentes também apontam benefícios potenciais da medicação em pacientes com manifestações clínicas de disfunção cardíaca decorrente de

sobrecarga, mesmo na fração preservada, sugerindo uma ampliação do seu uso terapêutico (SBC, 2018; Azevedo *et al.*, 2020).

Dado o exposto, podemos observar que os valores de glicemia e HbA1C dos participantes apresentaram uma tendência de redução durante o tempo avaliado. Sendo assim, todos seguiram uma tendência desejada de queda. Fioretto *et al.*, (2018), evidenciou em seu estudo um trajeto de melhora nos valores de hemoglobina glicada ao longo de 24 semanas de estudo comparado ao placebo tendo um $p < 0,001$, o que reflete aos dados encontrados no nosso estudo.

Vale ressaltar que, não se fez exclusão/diferenciação dos pacientes que estavam em monoterapia ou não para tratamento de diabetes mellitus. Muitos somavam a utilização de sulfonilureias e até mesmo a metformina. Teve-se em vista que se buscou os desdobramentos referente ao uso da dapagliflozina mediante terapia adjuvante aos portadores de IC, em continuidade dos seus devidos tratamentos, e portadores de DM2.

Referente aos pacientes que realizaram mais exames, observou-se também um decaimento na média dos valores de triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade, o que sugere uma melhora nos parâmetros de vida, porém não podemos afirmar a partir deste trabalho que houve mudanças associadas como melhora da adesão de tratamentos não farmacológicos como alteração do padrão alimentar ou práticas de atividade física que poderiam justificar esses efeitos.

Dado o exposto, a amostra apresenta um perfil demográfico majoritariamente com sobrepeso (IMC médio igual a 28,38; superior a 24,9) e masculino (60,61%). Além disso, os usuários da medicação são representados grandemente por idosos acima de 65 anos (93,3%), dentre estes 42,51% estão todos com idade superior ou igual a 75 anos, evidenciando uma caracterização expressiva da terceira idade da nossa população em questão. Ademais, cerca de metade residem só na região da Grande Vitória (50,56%) dentre as cidades consideradas.

De outro modo, o perfil clínico dos pacientes atendidos pelas farmácias que usam a dapagliflozina comprovou que apenas uma menor parte (20,95%) deles possuem diabetes mellitus tipo 2 sem outras complicações. Ou seja, minoritariamente viu-se que a doença existe isoladamente, podendo confluir com desdobramentos sistêmicos, atingindo outros tecidos, o que tentamos esclarecer durante do desenvolvimento deste trabalho. Com efeito, a estatística que nos traz pacientes com alguma complicação cardíaca especificada ou não foi de 91,06%, o que converge

diretamente as elucidações descritas, uma vez que as complicações cardiovasculares, dentre elas a IC, nos diabéticos são frequentes (Brandão Neto *et al.*, 2023). Essas correlações da insuficiência cardíaca convergem com a definição descrita da doença na medicina, pois configura-se como uma síndrome clínica complexa que necessita da incorporação de novas tecnologias para seu tratamento graças ao alto potencial de morbimortalidade e impactos econômicos no Brasil (Naves, 2024).

A incorporação da dapagliflozina, no mais, como recurso no tratamento de pacientes com IC apresenta, além dos benefícios na qualidade e no aumento da expectativa de vida, uma melhor relação de custo-efetividade em comparação à terapia padrão. Da mesma forma, tal vantagem foi observada em pacientes diabéticos. Esses indivíduos não apenas representam um valor importante de internações nos serviços de saúde, bem como se beneficiam financeiramente da introdução da dapagliflozina em seus tratamentos, considerando que muitos utilizam múltiplos fármacos para o controle da doença (Naves, 2024). Esses achados nos sugerem que o emprego da SGLT2i são ferramentas viáveis de entronização nos centros de distribuição de fármacos das redes de saúde do Sistema Único de Saúde.

Urge, portanto a afirmativa de que a associação entre a dapagliflozina em doenças associados como a IC/DM2 é promissora e corrobora com o que temos registrado e validado na literatura acadêmica a respeito dos achados, dada a notoriedade desse fármaco emergente.

Entretanto, novos estudos precisam ser realizados para evidenciar de fato quais os impactos da utilização da dapagliflozina nos pacientes com IC, indicando os desfechos clínicos principais a esses pacientes.

11 CONCLUSÃO

Os resultados apontaram benefícios na utilização da dapagliflozina pelos pacientes diabéticos e com IC que fazem uso desses medicamentos via Farmácias de Componentes Especializados no Espírito Santo. De forma importante, também demonstramos que o protocolo de entrega de exames para o recebimento do medicamento não é feito da forma correta, tendo em vista a não entrega de todos os exames exigidos para a abertura do processo. Ademais, o protocolo poderia incluir novos exames, para avaliar o paciente como o todo. O que vem corroborar com a

literatura científica, que ressalta a eficácia da medicação dapagliflozina no cenário de DM2 e insuficiência cardíaca. Os resultados traz a relevância ao uso dessa terapia, ainda que positivos é carente de novas demandas de estudos longitudinais, com uma observância maior no controle das variáveis laboratoriais e clínicas, trazendo uma avaliação mais precisa.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSSON, Putte et al. Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. **European heart journal**, v. 30, n. 3, p. 338-345, 2009.

ADA. 5. **Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. Diabetes Care**. 12 de dezembro de 2016;40(Supplement_1):S44–7. Disponível em: <<https://doi.org/102337/dc17-S008>>. 2016. Acesso em: 07/03/2025;

ADA. **American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes**. Disponível em: <https://ada.silverchaircdn.com/ada/content_public/journal/care/issue/46/supplement_1/14/standards-of-care-2023-copyright-stamped-updated-120622.pdf. 2023>. 2023. Acesso em: 07/03/2025.

ALBUQUERQUE, Denilson Campos de et al. I Brazilian registry of heart failure-clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 104, p. 433-442, 2015.

Arous Salim *at. al.*, **Síndrome Cardiorrenal Tipo 2: Um Forte Fator Prognóstico da Sobrevida**, 2017. Disponível em: <scielo.br/j/jcs/a/7N4rWfL4yNYTX7DSQyGLKyD/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 15/02/2025.

ASTRAZENECA. **FORXIGA® dapagliflozina**. AstraZeneca do Brasil Ltda. Comprimidos revestidos 5mg e 10mg. 2024. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Forxiga_Bula_Paciente.pdf. Acesso em 20 jan 2025

AZEVEDO, Luciano César Pontes de et al. **Medicina intensiva: abordagem prática**. 4ª ed, p. 78-91. São Paulo. 2020.

BEZERRA, Thaiz Geovana et al. Repercussões cardiovasculares do uso de inibidores de SGLT2 em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 5, p. e6890-e6890, 2021.

BONNET, Fernand; SCHEEN, A. J. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: the potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. **Diabetes & metabolism**, v. 44, n. 6, p. 457-464, 2018.

BRAGA, Fabiana G. M. et al. Emerging topics update of the Brazilian heart failure Guideline–2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 1174-1212, 2021.

BRANDÃO NETO, Rodrigo Antonio, et al. **Medicina de emergência: abordagem prática**. 17ª ed, p. 509-528. São Paulo. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relatório 524- Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2**. Disponível em:<https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2020/relatorio_524_empaglifloz

ina_e_dapagliflozina_diabetes_mellitus_tipo_2_final.pdf>. 2020. Acesso em: 15/03/2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida.** Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2020/20210825_portaria_conjunta-17_diretrizes-brasileiras-icfer.pdf>. 2020. Acesso em: 20/03/2025.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde. **Portaria SECTICS/MS, 28 de fevereiro de 2024.** Instituiu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. Diário Oficial da União: Seção 1, Brasília, DF, 29 de Fev. 2024.

CARABALLO, César et al. Clinical implications of the New York heart association classification. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 23, p. e014240, 2019

CHATUR, S. et al. **Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial.** 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/31/2930/7167379?login=false>. Acesso em: 16 jan. 2025

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2.** 2020. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/en/biblio-1121191>. Acesso em: 21 jan. 2025

CUNNINGHAM, Jonathan W. et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 80, n. 14, p. 1302-1310, 2022.

DANIELS, Lori B. et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. **American heart journal**, v. 151, n. 5, p. 999-1005, 2006.

DA SILVA, Marielle Neiva; CALLEJAS, Rosana Álvarez. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, p. e022020-e022020, 2022.

DE ANDRADE, J. P. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica.** 2009. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abc/a/XrJZJKL945HZqpd3dZgdPrf/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 7 ago. 2023

DE SOUZA PEREIRA, Izabela Washington et al. **Cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca em pacientes com diabetes mellitus: revisão de literatura** Diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes

mellitus: literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 5, p. 39210-39221, 2022.

DHILLON, S. **Dapagliflozina: Uma revisão em diabetes tipo 2**. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31236801/>. Acesso em: 16 jan. 2025

EATON, Douglas; POOLER, John. **Fisiologia renal de Vander**. Artmed Editora, 2015.

ESPIRITO SANTO. Governo do Estado. Secretária de Estado da Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica. **Documentação Necessária para Abertura de Processo para Medicamentos do Componente Especializado – Diabete Melito Tipo 2**. Vitória: SESA/GEAF, 2024.

FELICIANO, S. C. DA C.; VILLELA, P. B.; OLIVEIRA, G. M. M. DE. Associação entre a Mortalidade por Doenças Crônicas Não Transmissíveis e o Índice de Desenvolvimento Humano no Brasil entre 1980 e 2019. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 120, n. 4, p. e20211009, 2023.

FERRANNINI, Ele; MARK, Michael; MAYOUX, Eric. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. **Diabetes care**, v. 39, n. 7, p. 1108-1114, 2016.

FIORETTO, Paola *at al.* **Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study**. 2018. Original Article. Wiley. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6175614/pdf/DOM-20-2532.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2025.

FITCHETT, David et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. **Circulation**, v. 139, n. 11, p. 1384-1395, 2019.

Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. **Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Nursing**. 2002. Disponível em: <https://journals.lww.com/jcnjournal/Fulltext/2002/01000/Risk_Factors_for_Type_2_Diabetes_Mellitus.3.aspx>. Acesso em: 03/03/2025.

FRANCIS, Gary S. et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. **Annals of internal medicine**, v. 101, n. 3, p. 370-377, 1984.

FREITAS, Joana et al. Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 em Receptores de Transplante Renal—um Estudo Retrospectivo de Centro Único. **Brazilian Journal of Transplantation**, v. 27, p. e0124, 2024.

GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. **Farmácia Cidadã Estadual**. S/D. Disponível em: <https://farmaciacidada.es.gov.br/farmacia-cidada-estadual>. Acesso em: 20 jun. 2023.

HAN, Ling et al. Increased plasma level of apelin with NYHA grade II and III but not IV. **Amino Acids**, v. 52, p. 823-829, 2020.

HENDRICKS, Stefanie et al. Higher BNP/NT-Pro BNP levels stratify prognosis equally well in patients with and without heart failure: a Meta-Analysis. **ESC heart failure**, v. 9, n. 5, p. 3198-3209, 2022.

HOGENHUIS, Jochem et al. Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. **European journal of heart failure**, v. 9, n. 8, p. 787-794, 2007.

HUNT, P. J. et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. **Clinical endocrinology**, v. 47, n. 3, p. 287-296, 1997.

HURST, J. Willis. The value of using the entire New York Heart Association's classification of heart and vascular disease. **Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease**, v. 29, n. 9, p. 415-417, 2006.

JEBARI-BENSLAIMAN, Shifa et al. Pathophysiology of atherosclerosis. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 6, p. 3346, 2022.

JORGE, A. J. L.; MESQUITA, E. T. Heart Failure with Normal Ejection Fraction: state of the art. **Rev. SOCERJ**, p. 409-417, 2008.

KARG, M. V. et al. SGLT-2-inhibition with dapagliflozin reduces tissue sodium content: a randomised controlled trial. **Cardiovascular diabetology**, v. 17, p. 1-8, 2018.

KENNY, Helena C.; ABEL, E. Dale. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. **Circulation research**, v. 124, n. 1, p. 121-141, 2019.

JIMÉNEZ, David León; HUELGAS, Ricardo Gómez; GONZÁLEZ, José Pablo Miramontes. The mechanism of action of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors is similar to carbonic anhydrase inhibitors. **European Journal of Heart Failure**, v. 20, n. 2, p. 409-409, 2018.

LIBBY, Peter et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. **Circulation journal**, v. 74, n. 2, p. 213-220, 2010.

MAGALHÃES, Ana Rita; FERREIRA, Ana Vaz; MENDES, José Eduardo. Uso da metformina ajustada à função renal—Uma revisão baseada na evidência. **Revista**

Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 10, n. 2, p. 182-185, 2015.

MARTINS, Camila Nicolela Geraldo et al. Possible Mechanisms of Action of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. **ABC Heart Fail Cardiomyop**, v. 1, n. 1, p. 33-43, 2021.

MATTHEWS, Vance B. et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 10, p. 2059-2068, 2017.

MCDONAGH, Theresa A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European heart journal**, v. 42, n. 36, p. 3599-3726, 2021.

MCMURRAY, J. J. V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European heart journal**, v. 33, n. 14, p. 1787-1847, 2012.

MCMURRAY, John JV et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

MEHRA, Mandeep R. et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates—2006. **The Journal of heart and lung transplantation**, v. 25, n. 9, p. 1024-1042, 2006.

MENG, Wei et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. **Journal of medicinal chemistry**, v. 51, n. 5, p. 1145-1149, 2008.

MOSENZON, Ofri et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 8, p. 606-617, 2019.

MOSTERD, Arend; HOES, Arno W. Clinical epidemiology of heart failure. **heart**, v. 93, n. 9, p. 1137-1146, 2007.

MUÑIZ, Roberto de Jesus Sandoval et al. Glucotransportadores (GLUT): Aspectos clínicos, moleculares y genéticos. **Gaceta médica de México**, v. 152, n. 4, p. 547-557, 2016.

NAVES, Marcio Coutinho Xavier. **Avaliação de custo-utilidade da utilização de inibidores da SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca crônica e fração de ejeção reduzida sintomáticos no Brasil**. 2024

NAKAGAWA, Osamu et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 3, p. 1280-1287, 1995.

Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, Edelstein SL, Goldberg RB, Horton ES, et al. **Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study**. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11).

NIH. National Library of Medicine. **The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial**. 1999. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023943/>>. Acesso em: 27 ago. 2023

O'CONNOR, Christopher M. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. **Jama**, v. 301, n. 14, p. 1439-1450, 2009.

OKOSHI, Katashi et al. Miocardiopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 160-167, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/vfk7z8QcmdgPtXDWqSPjwFt/>>. Acesso em: 28 fev. 2025.

OSCAR, Oseroff; ENRIQUE, Retyk; ANDRES, Bochoeyer. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). **Current opinion in cardiology**, v. 19, n. 1, p. 26-30, 2004.

OTT, Christian et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. **Cardiovascular diabetology**, v. 16, p. 1-9, 2017.

OWAN, Theophilus E.; REDFIELD, Margaret M. Epidemiology of diastolic heart failure. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 47, n. 5, p. 320-332, 2005.

PACKER, Milton et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. **Circulation**, v. 106, n. 17, p. 2194-2199, 2002.

PACKER, Milton et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. **JAMA cardiology**, v. 2, n. 9, p. 1025-1029, 2017.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European Journal of Heart Failure**, v. 18, n. 8, p. 891-975, 1 ago. 2016a.

PORTO, Maria Eduarda Guimarães; Soares, Paulo Sérgio Lopes. Efficacy, Safety, and Impact of Dapagliflozin In Heart Failure, Chronic kidney Disease, And Type 2 Diabetes: An Integrated Review Of Clinical Studies (2020-2024). Capítulo 22, p. 240-248, 01/11/2024.

RABELO, Eneida Rejane et al. Manejo não farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca descompensada: estudo multicêntrico-EMBRACE. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 25, p. 660-665, 2012.

REDFIELD, Margaret M. et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 40, n. 5, p. 976-982, 2002.

REQUENA-IBÁÑEZ, J. A. et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFrEF: From the EMPA-TROPISM Study. **JACC: Heart Failure**, v. 9, n. 8, p. 578–589, 2021.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018.

SALEHI, Nahid et al. Effect of percutaneous coronary intervention on left ventricular diastolic function in patients with coronary artery disease. **Global journal of health science**, v. 8, n. 1, p. 270, 2015.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Aumenta o número de mortes por doenças cardiovasculares no primeiro semestre de 2021**. 2021. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/post/aumenta-o-n%C3%BAmero-de-mortes-por-doen%C3%A7as-cardiovasculares-no-primeiro-semester-de-2021>. Acesso em: 21 mai. 2023.

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda**. 2018. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretriz-brasileira-de-insuficiencia-cardiaca-cronica-e-aguda/>. Acesso em: 15 jan. 2025

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017**. 2022. Disponível em: [https://abccardiol.org/article/distribuicao-espacial-de-mortalidade-por-insuficiencia-cardiaca-no-brasil-1996-2017/#:~:text=Insufici%C3%A2ncia%20card%C3%ADaca%20\(IC\)%20%C3%A9%20uma,240.000%20novos%20casos%20por%20ano](https://abccardiol.org/article/distribuicao-espacial-de-mortalidade-por-insuficiencia-cardiaca-no-brasil-1996-2017/#:~:text=Insufici%C3%A2ncia%20card%C3%ADaca%20(IC)%20%C3%A9%20uma,240.000%20novos%20casos%20por%20ano). Acesso em: 21 jan. 2025

SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **I Diretriz sobre aspectos específicos de diabetes (tipo 2) relacionados à cardiologia**. 2014. Disponível em: <https://www.portal.cardiol.br/br/diretrizes?search=diabetes&type=2180f01c-b584-4b90-bc01-6162143b8a1e&area=9bb24d47-559e-4897-9f19-fc0c455665ff>. Acesso em: 15 jan. 2025

SCHEEN, André J. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure. **Current cardiology reports**, v. 21, p. 1-10, 2019.

SCHOCKEN, Douglas D. et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. **Circulation**, v. 117, n. 19, p. 2544-2565, 2008.

SERENELLI, Matteo et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). **European heart journal**, v. 41, n. 36, p. 3402-3418, 2020.

TAN, L. B. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. **Cardiovascular research**, v. 21, n. 8, p. 615-622, 1987.

VADUGANATHAN, Muthiah et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. **The Lancet**, v. 396, n. 10244, p. 121-128, 2020.

VARGAS-DELGADO, Ariana P. et al. Renal and cardiovascular metabolic impact caused by ketogenesis of the SGLT2 inhibitors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 4144, 2023.

WANG, C. *et al.* Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 23, p. 2921–2930, 2020.

WANG, Q. *et al.* **Influence of sodium/glucose cotransporter-2 inhibitors on the incidence of acute kidney injury: a meta-analysis**. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11231204/>. Acesso em: 16 jan. 2025

WERMELT, J. A.; SCHUNKERT, H. Management of arterial hypertension. **Herz**, v. 42, n. 5, p. 515–526, 2017.

WIVIOTT, Stephen D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.

ZELNIKER, Thomas A.; BRAUNWALD, Eugene. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 4, p. 422-447, 2020.

ZHANG, Nannan et al. Dapagliflozin improves left ventricular remodeling and aorta sympathetic tone in a pig model of heart failure with preserved ejection fraction. **Cardiovascular diabetology**, v. 18, p. 1-15, 2019.