



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS - CCM
CURSO DE MEDICINA**

MATEUS CAVALCANTI ACIOLI GOMES FERREIRA

**USO DE EMPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA SECREÇÃO
INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO: UMA REVISÃO NARRATIVA
DA LITERATURA.**

JOÃO PESSOA 2023

**USO DE EMPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA SECREÇÃO
INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO: UMA REVISÃO NARRATIVA
DA LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Médicas, como requisito parcial à obtenção de título de Bacharel em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Luiza Rabelo Rolim

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

F383u Ferreira, Mateus Cavalcanti Acioli Gomes.

Uso de empaglifozina no tratamento da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético: uma revisão narrativa da literatura. / Mateus Cavalcanti Acioli Gomes Ferreira. - João Pessoa, 2023.

25 f. : il.

Orientação: Ana Luiza Rabelo Rolim.

TCC (Graduação) - UFPB/CCM.

1. Empagliflozina. 2. Hiponatremia. 3. SIADH. I. Rolim, Ana Luiza Rabelo. II. Título.

UFPB/CCM

CDU 616.43(043.2)

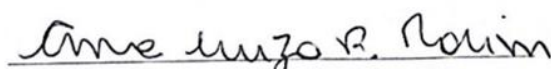
MATEUS CAVALCANTI ACIOLI GOMES FERREIRA

**USO DE EMPAGLIFOZINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DA SECREÇÃO
INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO: UMA REVISÃO
NARRATIVA DA LITERATURA.**

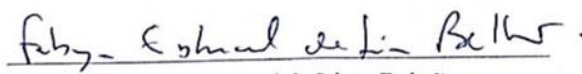
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
na Faculdade de Medicina da UFPB como
requisito básico para a conclusão do Curso de
Medicina.

Aprovado em: 14/12/2023

BANCA EXAMINADORA


Ana Luiza Rabelo Rolim

Universidade Federal da Paraíba - UFPB


Fabyan Esberard de Lima Beltrão

Universidade Federal da Paraíba - UFPB


Pablo Rodrigues Costa Alves

Universidade Federal da Paraíba - UFPB

AGRADECIMENTOS

É com imensa gratidão que expresso meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso. Primeiramente, dedico minha mais profunda gratidão a Deus, cuja orientação e força foram fundamentais em todos os momentos desta jornada acadêmica.

À minha família, meu porto seguro, agradeço de coração a meus pais, Maurício e Augusta, e aos meus irmãos, Marcelo, Mauricinho, Allan e Bruna. Sua constante presença e apoio incondicional foram a luz que iluminou os caminhos desafiadores deste percurso. Cada um de vocês é parte fundamental desta conquista, e agradeço por serem a base sólida sobre a qual construí este trabalho.

Agradeço também à minha amada namorada, Bárbara, por seu companheirismo, paciência e compreensão ao longo desta jornada. Seu apoio foi essencial para superar os desafios e celebrar os triunfos. Sua presença trouxe equilíbrio e alegria aos momentos mais intensos, e sou grato por tê-la ao meu lado.

Aos meus fiéis amigos, quero expressar minha profunda gratidão. Os risos compartilhados e apoio mútuo foram a bússola que me guiou nos momentos mais desafiadores. Agradeço por serem verdadeiros companheiros de jornada.

Às minhas amadas primas, Rayza e Tamyrys, e à minha tia Itanira, expresso minha sincera gratidão pela presença constante. Sua contribuição foi valiosa, e agradeço por enriquecerem minha vida com amor.

À minha orientadora, Ana Luiza Rolim, expresso minha profunda gratidão pela disponibilidade, orientação e apoio ao longo deste processo, sou grato pela oportunidade de aprender sob sua orientação.

Aos meus colegas de curso e professores, agradeço pela troca de conhecimento, amizade e inspiração. Cada interação contribuiu para meu crescimento acadêmico e pessoal, e levo comigo as lições valiosas compartilhadas por todos vocês.

Cada pessoa mencionada desempenhou um papel único e significativo na realização deste trabalho. Este TCC não é apenas meu, mas um esforço coletivo que reflete a união, o apoio e o carinho dessas pessoas incríveis.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento ao longo desta jornada. Que este trabalho não seja apenas o fim de um ciclo, mas o início de novas conquistas e aprendizados.

Muito obrigado a todos.

RESUMO

FERREIRA, M.C.A.G. **Uso de empagliflozina no tratamento da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético: uma revisão narrativa da literatura.** 2023. Trabalho de conclusão de curso em Medicina – Centro de ciências médicas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2023.

Tema: A síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético é uma doença caracterizada pelo desbalanço entre sódio e água que leva a hiponatremia euvolêmica. Descrita pela primeira vez em 1957, a doença segue sem uma base terapêutica com evidências robustas até os dias atuais. Nesse contexto, a empagliflozina, representante da classe dos inibidores de SGLT2, surge como uma perspectiva terapêutica para o tratamento dessa condição.

Objetivos O objetivo do presente trabalho é analisar as perspectivas terapêuticas da síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, dando ênfase no uso da empagliflozina, através de uma revisão da literatura.

Material e métodos: Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura, através de pesquisa em fontes bibliográficas na *National Library of Medicine (NIH)*, de onde foram usados artigos da base de dados PUBMED, utilizando-se os descritores “*empagliflozin*” e “*SIADH*” combinados pelo operador booleano “AND”. Foram utilizados 04 artigos após a leitura dos resumos que preenchiam os critérios propostos, sendo os artigos selecionados lidos integralmente.

Conclusão: Existem relativamente poucos ensaios clínicos e uma pequena amostragem sobre o uso de empagliflozina no tratamento da SIADH. Sendo assim, apesar dos resultados iniciais se mostrarem promissores, mais estudos são necessários para elucidar os benefícios e potenciais riscos do novo tratamento proposto.

Palavras-chave: Empagliflozina. Hiponatremia. SIADH.

ABSTRACT

FERREIRA, M.C.A.G. **Use of empagliflozin in the treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion**: a narrative review of the literature. 2023. Trabalho de conclusão de curso em Medicina – Centro de ciências médicas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2023.

Theme: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is a disease characterized by an imbalance between sodium and water that leads to euvolemic hyponatremia. First described in 1957, the disease remains without a therapeutic basis with robust evidence to this day. In this context, empagliflozin, a representative of the SGLT2 inhibitors, emerges as a therapeutic perspective for the treatment of this condition.

Objectives: The objective of the present study is to analyze the therapeutic perspectives of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, emphasizing the use of empagliflozin, through a literature review.

Material and methods: This study was made based on a narrative review of the literature, through research in bibliographic sources at the National Library of Medicine (NIH), from which articles from the PUBMED database were used, using the descriptors “empagliflozin” and “SIADH” combined by the Boolean operator “AND”. 04 articles were used after reading the abstracts that met the proposed criteria, with the selected articles being read in full.

Conclusion: There are relatively few clinical trials and a small sample size on the use of empagliflozin in the treatment of SIADH. Therefore, although the initial results are promising, more studies are needed to elucidate the benefits and potential risks of the proposed new treatment.

Keywords: Empagliflozin. Hyponatremia. SIADH.

SUMÁRIO:

1 INTRODUÇÃO:	8
1.1 OBJETIVO:	8
2 METODOLOGIA:	9
3 SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO	10
3.1 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA	10
3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MORTALIDADE	11
3.3 DIAGNÓSTICO	12
3.4 TRATAMENTO	13
4 EMPAGLIFLOZINA	15
4.1 EMPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DE SIADH:	18
4.2 EFEITOS ADVERSOS DO USO DA EMPAGLIFLOZINA:	20
5 CONCLUSÃO:	22
6 REFERÊNCIAS:.....	23

1 INTRODUÇÃO:

A hiponatremia é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum na prática clínica, constituindo um risco de vida real para os pacientes acometidos. Diversas linhas de evidências sugerem que a hiponatremia está associada não apenas com o prolongamento e encarecimento das internações hospitalares, como também com o aumento da morbidade e mortalidade (WARREN et al, 2023).

Hiponatremia é definida como a redução dos níveis séricos de sódio a valores inferiores a 135mmol/L. Baseado nos níveis de volume extracelular do paciente, a hiponatremia pode ser classificada como hipovolêmica, euvolêmica ou hipervolêmica. Dentre as hiponatremias euvolêmicas, a síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é a mais comum, respondendo por 14 a 40% de todos os casos de hiponatremia. (MARUICHI et al, 2012).

A SIADH é uma doença caracterizada pela secreção excessiva de hormônio antidiurético (ADH), levando a um desbalanço entre sódio e água que se traduz em retenção hídrica e hiponatremia dilucional (MARUICHI et al, 2012).

Apesar de diversos métodos terapêuticos estarem disponíveis para o tratamento da SIADH, eles carecem de evidências fortes quanto à eficácia, além de risco de correção rápida dos níveis séricos de sódio, alto custo e dificuldade para adesão adequada dos pacientes (WARREN et al, 2023).

Nesse contexto, a identificação de novas linhas de terapia para a SIADH é essencial. Ensaios clínicos recentes vêm apontando o grupo dos inibidores de SGLT2 (sódio-glicose cotransportador 2) como uma alternativa em potencial para o tratamento da hiponatremia nesses pacientes (REFARDT et al, 2017).

1.1 OBJETIVO:

O objetivo do presente trabalho é analisar as perspectivas terapêuticas da síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, dando ênfase no uso da empagliflozina, através de uma revisão da literatura.

2 METODOLOGIA:

Este é um estudo descritivo realizado a partir da revisão bibliográfica do tipo narrativa de descritores específicos. Foi realizada busca ativa de artigos na *National Library of Medicine (NIH)*, de onde foram usados artigos da base de dados do PUB-MED, utilizando-se os descritores “*empagliflozin*” e “*SIADH*” combinados pelo operador booleano “AND”, formando a seguinte estratégia de busca: “*empagliflozin*” AND “*SIADH*”. No total foram encontrados 6 artigos, não sendo feito recorte de tempo.

Após a leitura dos artigos disponíveis, foram excluídos os artigos que não estavam disponíveis integralmente. Posteriormente foram excluídos os artigos que não estavam adequados a temática, restando 4 artigos, que juntamente com artigos lidos sobre a temática para melhor fundamentação teórica, basearam esta revisão.

3 SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DE HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

3.1 DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

A síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) é uma doença do desbalanço entre sódio e água caracterizada pela retenção hídrica inapropriada. A SIADH responde por 14 a 40% dos casos de hiponatremia e é a causa mais comum de hiponatremia euvolêmica (NAVES et al, 2003).

A SIADH, descrita pela primeira vez por Schwartz e Bartter em 1957, é definida como uma secreção contínua de hormônio antidiurético (ADH), mesmo em condições de baixa osmolaridade sérica e expansão do volume extracelular, ou, pelo aumento da sua atividade. (BARTTER et al, 1967)

O ADH é um nonapeptídeo que atua na regulação do equilíbrio hídrico corporal, além de um potente vasoconstritor. É sintetizado nos neurônios magnocelulares dos núcleos supra ópticos e paraventriculares do hipotálamo anterior, sendo armazenado posteriormente em grânulos da neuro-hipófise, e secretado mediante aumento da osmolaridade plasmática ou diminuição da pressão arterial secundárias a redução do volume sanguíneo. (VILAR, 2020).

Existem três tipos de receptores para este hormônio: V1a, V1b e V2. A ação vasoconstritora do ADH ocorre via receptores V1a das arteríolas periféricas. Sua ação antidiurética decorre da ligação aos receptores V2 nas células principais dos ductos coletores renais, promovendo a exposição de canais de água (aquaporinas 2) na membrana celular e aumentando a permeabilidade dos ductos coletores, o que provoca retenção hídrica e reduz o volume urinário. O papel do receptor V1b não é completamente entendido (MARUICHI et al, 2012).

A ação exacerbada do ADH causa retenção hídrica e, em primeiro momento, hipervolemia, que acaba por inibir a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), elevando a natriurese e levando a hiponatremia, diminuição da osmolaridade plasmática e aumento da osmolaridade urinária. O ácido úrico e ureia, que são reabsorvidos juntos com o sódio nos túbulos proximais renais, também tendem a ser excretados. Os sinais clínicos de hipervolemia costumam não se apresentar, uma vez

que a excreção de solutos cria um ambiente hipotônico, com o excesso de fluido circulante sendo deslocado para os compartimentos intracelulares. O extravasamento de líquido para o cérebro leva a edema cerebral e a sintomas neurológicos, principais manifestações clínicas da SIADH. (MARUICHI et al, 2012).

A SIADH pode acontecer em uma variada gama de condições benignas e malignas, que geralmente são enquadradas em quatro categorias: Neoplasias, distúrbios do sistema nervoso central, uso de drogas e doenças pulmonares. (WARREN et al, 2023)

As neoplasias correspondem a até 80% dos casos de SIADH, sendo os principais mecanismos propostos a produção ectópica de ADH, a deservação de barorreceptores por invasão do nervo vago e a secreção de fatores que agem no hipotálamo, facilitando a liberação de ADH. (MARUICHI et al, 2012).

Afecções do sistema nervoso central comumente cursam com hiponatremia, estando presente sobretudo em traumas, infecções, hemorragias, tumores e hidrocefalia. A secreção inapropriada do ADH pode ter como causa lesões da neurohipófise ou por ativação patológica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (MARUICHI et al, 2012).

Diversas drogas, lícitas ou ilícitas, podem ocasionar o aumento da liberação de ADH ou a potencialização da sua ação. Os medicamentos psicotrópicos, principalmente os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS), são a principal classe associadas aos casos de SIADH medicamentosa. Entretanto, anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos tricíclicos, neurolépticos, diuréticos tiazídicos, ecstasy, e outros, também estão associados à SIADH (MARUICHI et al, 2012).

Por fim, patologias pulmonares benignas também podem associar-se a SIADH, tais como pneumonias virais e bacterianas, asma, bronquiolite, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose, aspergilose, entre outros, por mecanismos ainda pouco conhecidos (MARUICHI et al, 2012).

3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E MORTALIDADE

As principais manifestações clínicas da SIADH estão ligadas à hiponatremia, com a exacerbação dos sintomas apresentados relacionados com o natremia sérica

do paciente. A princípio, o paciente costuma se apresentar assintomático. Em hiponatremias leves, com valores séricos de sódio entre 130-125 mEq/L, o paciente pode se apresentar com náuseas, cefaleia, mialgia, mal estar, hiporexia, confusão mental e redução dos reflexos profundos. À medida que a hiponatremia progride, sintomas moderados podem se fazer presentes, como letargia, desorientação, agitação, depressão e psicose, em níveis séricos entre 125 e 115 mEq/L. Em hiponatremias graves, com sódio inferior a 115 mEq/L, o paciente pode cursar com convulsões, coma (GLASGOW < 8) e parada cardiorrespiratória. (WARREN et al, 2023)

Deve-se, entretanto, ter em mente que a velocidade de instalação da hiponatremia é um fator determinante na sintomatologia. Por exemplo, uma forma moderada aguda pode ser mais sintomática que uma severa crônica. Devido à adaptação cerebral, os sintomas neurológicos são muito menos graves com hiponatremia crônica, inclusive a quantidade de pacientes assintomáticos é maior na crônica (WARREN et al, 2023).

Ademais, um risco aumentado de quedas relacionado a hiponatremia é consistentemente sugerido em estudos observacionais, os mecanismos para o aumento das quedas em hiponatremia podem estar relacionados com alterações da marcha, atenção e condução nervosa devido baixa concentração de sódio, apesar da necessidade da condução de mais estudos para o estabelecimento da relação entre hiponatremia e risco aumentado de quedas. (WARREN et al, 2023)

É importante ter em mente que pacientes com SIADH normalmente não apresentam edema, uma vez que a diminuição da osmolaridade sérica traduz uma perda do líquido para o espaço intracelular, com cerca de um terço do volume sendo mantido no extracelular. (MARUICHI et al, 2012).

3.3 DIAGNÓSTICO

Existem 6 critérios essenciais para o diagnóstico de SIADH. Rigorosamente o diagnóstico necessita que todos os critérios essenciais sejam alcançados, entretanto, na prática clínica diária, a frequência de diagnóstico adequado é baixa. (WARREN et al, 2023)

Para o diagnóstico, fundamentalmente é necessário a confirmação da hiponatremia (sódio <135mmol/L). Adicionalmente, deve-se observar também uma redução na osmolaridade sérica, uma vez que há uma retenção hídrica excessiva, que pode

ser traduzida pela osmolaridade plasmática inferior a 275 mOsm/kg. Associado a isso, o paciente deve encontrar-se também com a urina mais concentrada, devido a ação exacerbada do ADH, que é evidenciada pela osmolaridade urinária superior a 100mOsm/Kg. (MARCONDES et al, 2023)

Os pacientes com SIADH apresentam-se euvolêmicos, uma vez que a diminuição da osmolaridade sérica faz com que o líquido seja depositado no espaço intracelular. Por esse motivo, a ausência de sinais de desbalanço dos fluidos extracelulares, seja hipovolemia ou hipervolemia, é necessário para o diagnóstico. (MARCONDES et al, 2023)

Em adição, a ação do ADH tem como uma das suas consequências a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que acaba por aumentar a natriurese. Por esse motivo, deve-se também confirmar a presença aumentada de sódio urinário, traduzido por excreção de sódio urinário superior a 30mmol/L. Por fim, a exclusão de outras causas de hiponatremia é necessária, com o afastamento de doenças da tireoide ou adrenal e ausência de uso recente de diuréticos. (MARCONDES et al, 2023)

É importante salientar que a dosagem do ADH não faz parte dos critérios essenciais de diagnóstico da SIADH, uma vez que esse hormônio se faz aumentado também em hiponatremias que não são SIADH de maneira fisiológica, além de apresentar rápida degradação *ex vivo*. (WARREN et al, 2023)

3.4 TRATAMENTO

Existem poucas evidências de alto nível para guiar o tratamento de SIADH crônica devido à dificuldade de conduzir estudos randomizados, graças a heterogeneidade dos pacientes com essa condição, a melhora da condição responsável por causar a SIADH como um fator confundidor de estudos, e o fato da hiponatremia ser uma condição clínica delicada, pondo em questão a ética do uso de placebos nos estudos. Sendo assim, atualmente, muito do que se tem como guideline para o tratamento da condição é baseado em opiniões de especialistas, com a perspectiva de surgimento de novas evidências com o passar dos anos. (WARREN et al, 2023).

Atualmente, a terapia de primeira linha para o tratamento da SIADH é a restrição hídrica, apesar da evidência de eficácia ser limitada. Não existe recomendação

universal quanto o limite da restrição hídrica, entretanto, a maioria dos estudos disponíveis avalia uma ingesta hídrica que varia entre 500-1000 ml (CUESTA et al, 2017).

A restrição de ingestão de fluidos tem como vantagem o fato de ser gratuita e facilmente acessível, entretanto, tem como limitações a aderência do paciente, a acurácia do controle da ingesta em situações cotidianas e a eventual necessidade de ingesta hídrica caso o paciente necessite utilizar outros medicamentos. Fato é que geralmente a restrição hídrica apresenta limitações. Um grande registro internacional, que conta com 1524 pacientes com SIADH e sódio sérico médio de 124mmol/L, evidenciou que em 55% dos casos a restrição de fluidos não foi efetiva. Já em um estudo observacional prospectivo suíço, em 106 pacientes com SIADH, 41% não responderam à restrição hídrica. (WARREN et al, 2023)

Nos pacientes com SIADH que não respondem ao tratamento de primeira linha, surge o questionamento de qual pode ser a terapia de segunda linha mais indicada para o tratamento desses pacientes. Nesse contexto, o uso do Tolvaptan vem sendo estudado, apresentando, geralmente, resultados positivos, mas ainda com evidências insuficientes para o controle da hiponatremia. (MARCONDES et al, 2023)

O Tolvaptan é um vasopressor oral antagonista dos receptores de ADH no rim, levando ao aumento da diurese puramente aquosa, se diferenciando dos diuréticos comuns, que causam natriurese. A ação dessa medicação se dá exatamente na fisiopatologia da SIADH, tendo a sua eficácia em relação ao placebo no aumento do sódio sérico sido estabelecido nos estudos SALT-1 e SALT-2. Esses estudos recrutaram 448 pacientes com idade média de 61 anos, com sódio sérico médio de 129mmol/L (excluindo pacientes com sódio sérico <120mmol/L. Os estudos compararam o uso de 30 dias de tolvaptan em relação ao placebo e evidenciaram um aumento de aproximadamente 4mmol/L a partir do quarto dia, em comparação com 1mmol/L nos pacientes em uso do placebo. A dose inicial foi de 15mg/dia, podendo ser aumentada até 60mg/dia em caso de baixa resposta, que foi considerado um aumento inferior a 5mmol/L (SCHRIER et al, 2006). Todavia, estudos subsequentes mostraram risco de compensação rápida da hiponatremia (>12mmol/L em 24h) e hipercompensação, que somados ao alto custo do medicamento, acabam por ter como efeito limitador, o uso em ambiente hospitalar, onde pode-se fazer a monitorização mais fidedigna dos níveis da natremia. Além disso, a medicação ainda não foi aprovada no Brasil (WARREN et al, 2023).

Dentro do grupo de opções de segunda linha, o uso de ureia também vem surgindo como uma possibilidade terapêutica. A ureia é um produto do metabolismo hepático do nitrogênio, sendo excretado pelo rim, exercendo uma função osmótica para a excreção de água. O tratamento com ureia exógena visa causar uma alta concentração da substância no filtrado glomerular, induzindo uma diurese osmótica, levando a um aumento na excreção de líquido livre de eletrólitos (WENDT et al, 2023).

O uso de ureia exógena é recomendado pelo guideline europeu de hiponatremia na dose de 0,25-0,5g/kg/dia, apesar da escassez de estudos randomizados. Apesar do baixo custo, a ureia ainda é pouco usada na prática clínica. Um registro internacional de hiponatremia publicado em 2016 com mais de mil pacientes nos Estados Unidos e Europa evidenciou que apenas 0,2% dos pacientes faziam uso de ureia. As principais barreiras encontradas no uso da ureia exógena são seu difícil acesso, baixa palatabilidade e a escassez de evidências fortes que embasam seu uso. (WARREN et al, 2023).

Existem diversos estudos observacionais sobre o uso da ureia na SIADH, entretanto, estudos randomizados não foram conduzidos até então. Apesar de se mostrar uma opção promissora, a base de evidência é limitada devido à natureza retrospectiva dos estudos disponíveis, ausência de grupos controle e critérios de inclusão heterogêneos. (TANG et al, 2023).

Por um tempo, o uso de carbonato de lítio também se fez presente dentro das opções do tratamento da SIADH. O lítio é uma medicação que antagoniza a ação do ADH a nível de túbulos coletores, inibindo sua ação. Entretanto, sintomas neurológicos adversos e baixa previsibilidade dos seus efeitos o fazem não ser bem visto como uma opção clinicamente viável, sendo contraindicado no Guideline europeu de hiponatremia. (WARREN et al, 2023).

Posto isso, fica evidente que as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da SIADH ainda são pouco consolidadas. Nesse contexto, o grupo dos inibidores de SGLT2, com seu principal representante a empagliflozina, vem ganhando espaço e é ventilado como uma droga de potencial benefício no controle dessa condição.

4 EMPAGLIFLOZINA

A empagliflozina é uma droga hipoglicemiante oral aprovada e com uso clínico iniciado em 2014. Pertence ao grupo dos inibidores de SGLT2 (sódio-glicose cotrans-

portador 2), uma classe de medicamentos primariamente introduzida para o tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 2. O SGLT2 é o principal transportador responsável pela reabsorção de glicose no filtrado glomerular, dessa forma, a inibição desse transportador diminui a reabsorção de glicose no túbulo proximal, levando a glicosúria e, consequentemente, diminuição dos níveis séricos de glicose (FORYCKA et al, 2022)

Entre os inibidores de SGLT2 usados ou testados, a empagliflozina apresenta a maior seletividade para esse transportador em comparação com o SGLT1 (sódio-glicose cotransportador 1), produzindo um melhor efeito hipoglicemiante, uma vez que o SGLT2 se expressa no túbulo contorcido proximal, onde 90% de reabsorção de glicose acontece, enquanto o SGLT1 também se expressa no intestino, coração, músculo esquelético e túbulo contorcido distal, responsável por apenas cerca de 10% da reabsorção de glicose. (FORYCKA et al, 2022)

Por esse motivo, a empagliflozina tem ação importante na diminuição dos níveis de glicose sérica, redução de picos glicêmicos e da hemoglobina glicada (HBA1C), tendo se tornado, em 2022, droga de 1ª linha para o tratamento de diabetes segundo as recomendações da American Diabetes Association (ADA). (FORYCKA et al, 2022)

Por se tratar de uma medicação que não depende da ação da insulina ou da sensibilidade a insulina, pode ser combinada com outros hipoglicemiantes orais ou com a própria insulina exógena, ponderando-se o risco de hipoglicemia em caso de associação com sulfonilureias ou insulina. (FORYCKA et al, 2022)

A dose inicial é de 10mg, tanto em monoterapia quando em associação, tendo se em consideração que a ação da medicação tem relação direta com a função renal, podendo a dose ser aumentada até 25mg/dia para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) superior a 60ml/min/1.73m e não indicado para pacientes com TFG inferior a 20ml/min/ 1.73m. Por esse motivo, pacientes com doença renal coexistentes podem precisar da associação de outro método hipoglicemiante. (FORYCKA et al, 2022).

Ao longo dos seus anos de uso, diversos estudos surgiram associando o uso de inibidores de SGLT2, incluindo a empagliflozina, a redução da mortalidade por causas cardiovasculares e diminuição das internações por insuficiência cardíaca. Este benefício foi primeiramente demonstrado no estudo *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (Empa-Reg outcome)*. Este estudo incluiu 7.020 pacientes em 3,1 anos de acompanhamento, que receberam empagliflozina (doses de 10 e 25 mg/dia) ou placebo (grupo de controle). O desfecho primário (morte

por causas cardiovasculares, infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular não fatal) obteve o risco relativo de 0,86 (intervalo de confiança (IC) 0,74 – 0,99, nível de confiança (NC) de 95% e nível de significância (NS) $p < 0,04$). (FORYCKA et al, 2022)

Quanto aos desfechos secundários, houve menor número de mortes por causas cardiovasculares no grupo de controle, com risco relativo de 0,62 (NC 95%; IC 0,49 – 0,77) $p < 0,001$ (3,7%, vs. 5,9% no grupo-placebo), menor hospitalização por insuficiência cardíaca com risco relativo 0,65 (NC 95%; IC 0,50 – 0,85) $p < 0,002$ (2,7% vs. 4,1% respectivamente; 35% redução do risco relativo) e menor número de mortes por qualquer causa com risco relativo 0,68 (NC 95%; IC 0,57 – 0,82) $p < 0,001$ (5,7% e 8,3%, grupo-placebo e empagliflozina respectivamente). (FORYCKA et al, 2022).

Novos estudos foram conduzidos com outros medicamentos dentro do grupo dos inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina no estudo *Declare* e canagliflozina no estudo *Canvas*, além de muitos outros estudos, com achados que corroboram o efeito protetor cardiovascular (ARAÚJO et al, 2023), sendo hoje, os inibidores de SGLT, parte do esquema principal do tratamento de insuficiência cardíaca recomendado por diversas associações, inclusive a brasileira (ROHDE et al, 2023)

Embora os efeitos benéficos cardiovasculares promovidos pela classe seja bem documentada, ainda não se conhece o mecanismo exato da melhora cardiovascular. Acredita-se que a redução do volume plasmático total (cerca de 7%) evidenciado pelo aumento de cerca de 3% do hematócrito seja um dos principais mecanismos. Ademais, o pequeno aumento do beta-hidroxibutirato, que garante fonte de energia mais eficiente para o coração do doente com diabetes melito, poderia contribuir. (ARAÚJO et al, 2023).

Aliado a isso, efeitos positivos na adiposidade, tanto global quanto hepática, são observados com o uso de inibidores de SGLT2. Estima-se que cerca de 240-400kcal/dia sejam perdidos em forma de glicosúria, o que pode justificar a diminuição de peso observada nos pacientes, além de um incremento no volume urinário de 110-470ml/dia, que também se relaciona a diminuição de peso e leva a um melhor controle pressórico. Ademais, observou-se que esses medicamentos atuam indiretamente na liberação de óxido nítrico endotelial e reduzem fatores de rigidez arterial, junto à inibição local do sistema renina-angiotensina-aldosterona decorrente da maior liberação de sódio para a mácula densa. (ARAÚJO et al, 2023).

Por fim, os inibidores de SGLT2 também mostram efeitos na interrupção da

progressão da doença renal crônica e na diminuição da incidência de eventos renais clinicamente significativos. O estudo *Empa Reg Outcome*, realizado com pacientes diabéticos, com doença cardiovascular associada e com TFG de pelo menos 30ml/min/1.73m², mostrou uma redução do risco relativo de 39% nos pacientes em uso de empagliflozina para desenvolver ou piorar a nefropatia em comparação com o grupo placebo, além de uma redução de risco relativo de 38% na progressão para macroalbuminúria e de 55% para a necessidade de iniciar terapia renal substitutiva (ARAÚJO et al, 2023).

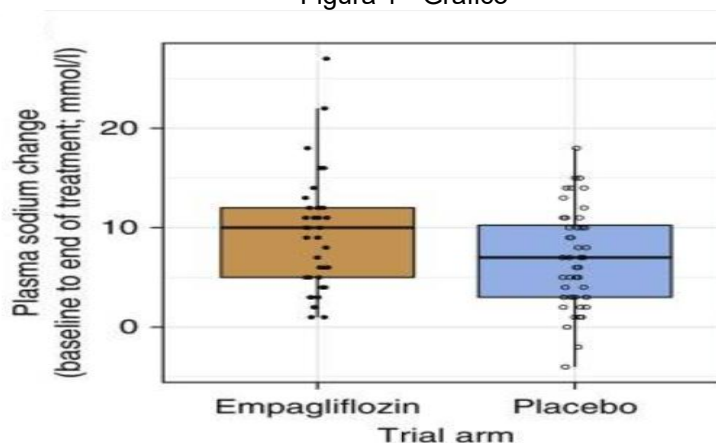
4.1 EMPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DE SIADH:

Sendo a empagliflozina uma droga extensamente testada e com efeitos protetores bem documentados, a hipótese de que a glicosúria imposta pelo uso da medicação pode ter como um dos efeitos associados o aumento da osmolaridade urinária, causando uma excreção hídrica livre de eletrólitos e possível correção do sódio sérico, levou a proposição de estudos que podem evidenciar esse benefício para pacientes com diagnóstico de SIADH. (REFARDT et al, 2017)

Nesse contexto, um estudo crossover piloto com 14 voluntários saudáveis, com SIADH induzido por desmopressina e hiperhidratação foi conduzido na Suíça. No estudo proposto, um único comprimido de 25mg de empagliflozina aumentou o volume de urina eliminado (579.3 vs. 367.3 mL, $p = 0.017$) devido a glicosúria (74.18 vs. 0.12 mmol, $p < 0.001$) entre 2-8 horas após a administração em comparação com o placebo (REFARDT et al, 2017).

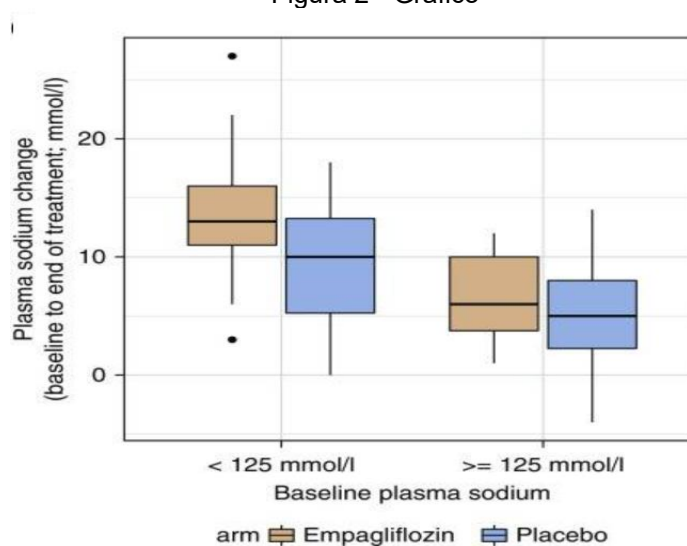
Subsequentemente, um estudo foi proposto pelo mesmo autor, com a participação de 87 pacientes hospitalizados no Hospital Universitário de Basel, na Suíça, entre setembro de 2016 e janeiro de 2019, com natremia média de 125,5mmol/L, comparando o uso de empagliflozina 25mg ou placebo por quatro dias, em conjunto com restrição hídrica inferior a 1000ml/dia. Os participantes foram divididos em dois grupos, com 43 pacientes recebendo empagliflozina 25mg/dia e 44 pacientes recebendo placebo. Ao fim do estudo o grupo de pacientes em uso de empagliflozina e restrição hídrica teve um aumento médio de 10,1mmol/L de sódio sérico em comparação com 7mmol/L no grupo placebo e restrição hídrica (figura 1), $p < 0,04$, com a resposta ao tratamento sendo superior em pacientes com sódio plasmático inferior a 125mmol/L (figura 2). (REFARDT et al, 2020).

Figura 1 - Gráfico



REFARDT et al, 2020

Figura 2 - Gráfico



REFARDT et al, 2020

Verificou-se ocorrência de hipercorreção em 2 pacientes do grupo empagliflozina (5%), contra 1 paciente no grupo placebo. Ademais, a proporção dos pacientes com sódio sérico superior a 130mmol/L foi de 87% no grupo empagliflozina contra 68% no grupo placebo (REFARDT et al, 2020).

Analisando o estudo, é importante salientar que as causas de SIADH não estavam pareadas entre os grupos, com a natremia média tendo atingido níveis superiores a 130mmol/L no segundo dia do estudo, sem diferença entre os grupos, o que podem sugerir fatores de autocorreção da SIADH que podem ter diferido entre os grupos (TANG et al, 2023).

A tolerância quanto ao uso da medicação foi boa, com os principais sintomas relatados sendo aumento da sede, náusea, vertigem e dor de cabeça, sem diferença

entra o grupo placebo e empagliflozina (REFARDT et al, 2020).

Um segundo estudo randomizado, cruzado, controlado com placebo foi realizado com 14 pacientes, ao longo de 4 semanas, comparando us o de empagliflozina 25mg e placebo, sem restrição hídrica adjacente. A natremia média inicial foi de 131mmol/L. Ao fim do estudo, os pacientes do grupo empagliflozina tinham sódio sérico médio de 134mmol/L, enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram média de 130mmol/L, traduzindo uma diferença de 4mmol/L entre os grupos ($p=0,004$), sem eventos de hipercorreção relatados (REFARDT et al, 2022).

O estudo também buscou avaliar alterações na neurocognição dos pacientes avaliados, sendo realizado o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), um teste neuro cognitivo, no início e no fim do estudo. Ao fim do estudo, os pacientes tratados com empagliflozina apresentaram um aumento no escore MoCA de 1.16 pontos (95% CI, 0.05 to 2.26) em relação ao inicial (REFARDT et al, 2022).

Apesar dos resultados iniciais se mostrarem promissores, os estudos até então disponíveis carecem de descrição apropriada da população estudada e delineamento mais adequado para evitar fatores de confusão, além de ausência de estudos a médio longo prazo (TANG et al, 2023). Sendo assim, os estudos com a empagliflozina no tratamento da SIADH ainda possuem um longo caminho a percorrer. No momento, um estudo maior sobre o uso de empagliflozina em hiponatremia euvolêmica e hipervolêmica está sendo conduzido (NCT04447911).

O estudo proposto é descrito como multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado com placebo, estando atualmente em fase de recrutamento em 3 cidades na Suíça. O ensaio será realizado com pacientes com natremia inferior a 135mmol/L, sendo a hiponatremia euvolêmica ou hipervolêmica não hiperosmolar ($<300\text{mOsm/kg}$), e que não se enquadrem nos critérios de exclusão. O estudo dividirá os pacientes em 2 grupos, sendo um o braço empagliflozina 25mg/dia e o outro placebo. Ao fim de 30 dias, será avaliado a alteração no sódio sérico dos 2 grupos. O estudo tem previsão de encerramento em fevereiro de 2025.

4.2 EFEITOS ADVERSOS DO USO DA EMPAGLIFLOZINA:

Apesar das diversas vantagens apresentadas nos pacientes em uso da empagliflozina, é importante salientar que essa droga também possui sua parcela de efeitos colaterais, que devem ser levados em consideração quando a droga é cogitada.

Pacientes com pressão arterial baixa, função renal prejudicada ou em uso de diuréticos apresentam risco de hipotensão sintomáticas com o uso da empagliflozina, uma vez que o aumento da diurese causado pela droga traduz uma redução do volume intravascular (FORYCKA et al, 2022).

Ademais, o risco de cetoacidose euglicêmica pode estar aumentada através do aumento de produção de corpos cetônicos, que pode ser explicado por dois mecanismos: O aumento da secreção de glucagon ou a diminuição da secreção de insulina em resposta a glicosúria, o que resulta na produção de ácidos graxos livres. Sendo assim, pacientes que apresentam risco aumentado para cetoacidose, como por exemplo, alcoolistas crônicos e com doença pancreática, podem ter complicações pelo uso da empagliflozina. Junto a isso, a empagliflozina também aumenta o risco de hipoglicemia em pacientes que fazem uso associado de insulina ou drogas secretagogas (FORYCKA et al, 2022).

Por fim, o efeito adverso mais comum, é o aumento da incidência de infecções de trato urinário, candidíase genital e infecção fúngica, causadas pela glicosúria, que acaba por tornar-se um meio de cultura para esses organismos. Enquanto geralmente as infecções são de caráter brando, em casos extremos, podem evoluir para sepse e morte. (FORYCKA et al, 2022).

5 CONCLUSÃO:

Como uma nova classe de hipoglicemiantes orais, os inibidores de SGLT2 têm mostrado importantes benefícios na proteção renal e cardiovascular. Aliado a isso, recentes estudos têm mostrado que essa classe de medicamentos podem ser um efetivo novo tratamento para a SIADH, apesar dos exatos mecanismos ainda permanecerem relativamente incertos.

Existem relativamente poucos ensaios clínicos e poucos participantes dos estudos, portanto, ainda são necessários mais estudos para determinar se a droga é indicada para o tratamento da SIADH. A implementação de novas terapias na prática clínica é um processo lento, mas a possibilidade de controle da hiponatremia nesses pacientes constitui uma nova esperança para o estabelecimento de terapêuticas mais eficazes.

6 REFERÊNCIAS:

ARAÚJO, C. N. de S.; OLIVEIRA, L. M. de.; RODRIGUES, Y. C.; SANTOS, L. de J. M.; FERREIRA, R. L.; CARVALHO, W. R. O. de.; JARDIM, E. K. V.. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on renal outcome: An integrative review. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 12, n. 3, p. e29512340810, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i3.40810. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/40810>. Acesso em: 10 dec. 2023.

BARTTER, F. C.; SCHWARTZ, W. B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American Journal of Medicine*, v. 42, n. 5, p. 790–806, Maio 1967.

CARNEY, E. F. Efficacy of empagliflozin for syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nature Reviews Nephrology*, v. 19, n. 2, p. 73–73, 1 fev. 2023.

CUESTA, M. et al. Predictors of failure to respond to fluid restriction in SIAD in clinical practice; time to re-evaluate clinical guidelines? *QJM: An International Journal of Medicine*, v. 110, n. 8, p. 489–492, 1 ago. 2017.

FORYCKA, J. et al. New Insights into the Use of Empagliflozin—A Comprehensive Review. *Biomedicines*, v. 10, n. 12, p. 3294, 19 dez. 2022.

MARCONDES, L. F. C.; DO CARMO, G. B. P.; DE CARVALHO, F. M. B.; CAVALCANTE, L. A.; SOARES, L. M.; DO VAL, G. R.; OLIVATTO, L. G.; BATISTA, L. R. Abordagem da Síndrome da Antidiurese Inapropriada (SIAD). *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 27407–27416, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-068. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/64661>. Acesso em: 10 dec. 2023.

MARUICHI, M. D. et al. Síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti“diurético / Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, p. 41–45, 2012.

NAVES, L. A. et al. Distúrbios na secreção e ação do hormônio antidiurético. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 4, p. 467–481, ago. 2003.

REFARDT, J. et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. v. 31, n. 3, p. 615–624, 4 fev. 2020.

REFARDT, J. et al. Empagliflozin Increases Short-Term Urinary Volume Output in Artificially Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *International Journal of Endocrinology*, v. 2017, p. 1–8, 1 jan. 2017.

REFARDT, J. et al. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Journal of The American Society of Nephrology*, v. 34, n. 2, p. 322–332, 17 nov. 2022.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 111, n. 3, 2018.

SCHRIER, R. W. et al. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. New England Journal of Medicine, v. 355, n. 20, p. 2099–2112, 16 nov. 2006.

SILVA, D. G. DA et al. INIBIDORES DO COTRANSPORTADOR DE SÓDIO E GLICOSE DO TIPO 2: EFEITOS ALÉM DA GLICOSÚRIA. Brasília Médica, v. 52, n. 3-4, 2015.

TANG, H. et al. A profile of SGLT-2 inhibitors in hyponatremia: The evidence to date. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 184, p. 106415, 1 maio 2023.

VILAR, Lucio. Endocrinologia clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

WARREN, A. M. et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. Endocrine Reviews, 28 mar. 2023.

WENDT, R.; FENVES, A. Z.; GEISLER, B. P. Use of Urea for the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. JAMA Network Open, v. 6, n. 10, p. e2340313, 30 out. 2023.