

A Trajetória das Gliflozinas: Da Casca da Macieira à Redução de Mortalidade Total na Insuficiência Cardíaca

The Trajectory of Gliflozins: From Apple Tree Bark to Reduced Overall Mortality in Heart Failure

Fabiana Marques,¹ Flávio Henrique Valicelli,¹ Denise Mayumi Tanaka,¹ Marcus Vinícius Simões¹

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Um número pequeno de drogas foi responsável por grandes avanços na prática médica ao longo da história, como a descoberta da penicilina, insulina, aspirina e estatinas. O tratamento da diabetes iniciou-se com insulina parenteral descoberta por Banting e Bet aproximadamente um século atrás; desde então várias classes de medicações orais que melhoram o controle glicêmico foram desenvolvidas e tornaram-se disponíveis para amplo uso. Mais recentemente surgiram os inibidores do co-transportador de sódio e glicose com surpreendente e impactante efeito no tratamento de portadores de diabetes, insuficiência cardíaca (IC) e insuficiência renal, sendo atualmente considerados um dos maiores avanços terapêuticos na medicina cardiovascular do século XXI. Inicialmente desenvolvidos apenas para controle glicêmico, foram largamente demonstrados, em grandes estudos clínicos em pacientes diabéticos os seus efeitos na proteção cardiovascular com significativa redução de risco de doenças cardiovasculares, prevenção de hospitalização por IC de 25% a 35% e redução de desfechos renais independente da presença ou ausência de diabetes e das terapias utilizadas para tratamento destas condições. Nessa trajetória de descobertas, as gliflozinas culminaram em demonstrar efeitos benéficos, incluindo a redução da mortalidade cardiovascular e mortalidade geral em pacientes com IC, independentemente da presença de diabetes mellitus, em todas as faixas de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Introdução

Florizina foi isolada em 1835 a partir da casca da raiz da macieira sendo inicialmente considerada para tratamento de malária devido ao sabor amargo similar ao quinino. Florizina é um glicosídeo também presente na raiz de outras árvores frutíferas como ameixeiras, cerejeiras e

pereiras com capacidade de inibir competitivamente os co-transportadores de sódio e glicose (SGLT) presentes no rim e no intestino. Em 1886 foi descoberto seu efeito glicosúrico com consequente redução dos níveis plasmáticos de glicose. Estudos em ratos insulino-resistentes após pancreatectomia parcial mostraram que a aplicação subcutânea de florizina poderia normalizar os níveis glicêmicos, mas devido a características farmacológicas de baixa solubilidade, meia vida curta, baixa biodisponibilidade, instabilidade e efeitos colaterais gastrointestinais, a florizina não foi considerada para tratamento farmacológico de diabetes mellitus (DM).¹⁻³

Na década de 90, pesquisadores da Universidade de Kioto desenvolveram um análogo da florizina com capacidade de absorção via oral, sendo o primeiro inibidor de co-transportador de sódio e glicose (iSGLT) sintético com características farmacológicas mais adequadas e com capacidade comprovada de reduzir glicemia em modelos animais de ratos diabéticos.^{4,5} Posteriormente, várias companhias farmacêuticas desenvolveram uma série de iSGLT para o tratamento de DM.

Em 2008, a Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicine Agency (EMA) expressaram preocupação em relação ao aumento do risco cardiovascular associado ao uso dos anti-diabetogênicos após questionamentos da segurança cardiovascular da rosiglitazona. Deste modo, estas agências reguladoras passaram a requerer ensaios clínicos de larga casuística com demonstração de segurança para aprovação das novas medicações hipoglicemiantes. Dentro deste contexto, para atender às novas regras das agências regulatórias, os iSGLT foram avaliados em uma série de grandes ensaios projetados para demonstrar não inferioridade para eventos cardiovasculares maiores (MACE, sigla em inglês) englobando uma população diabética com doença cardiovascular (DCV) ou com alto risco cardiovascular. Para grande surpresa da comunidade científica, estes estudos de avaliação de segurança cardiovascular obtiveram resultados absolutamente surpreendentes, sendo observado não apenas segurança, mas robusto benefício cardiovascular,⁶ como ilustrado na figura central.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Mortalidade.

Correspondência: Marcus Vinícius Simões •

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Avenida dos Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900, Ribeirão Preto, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: msimoes@fmrp.usp.br

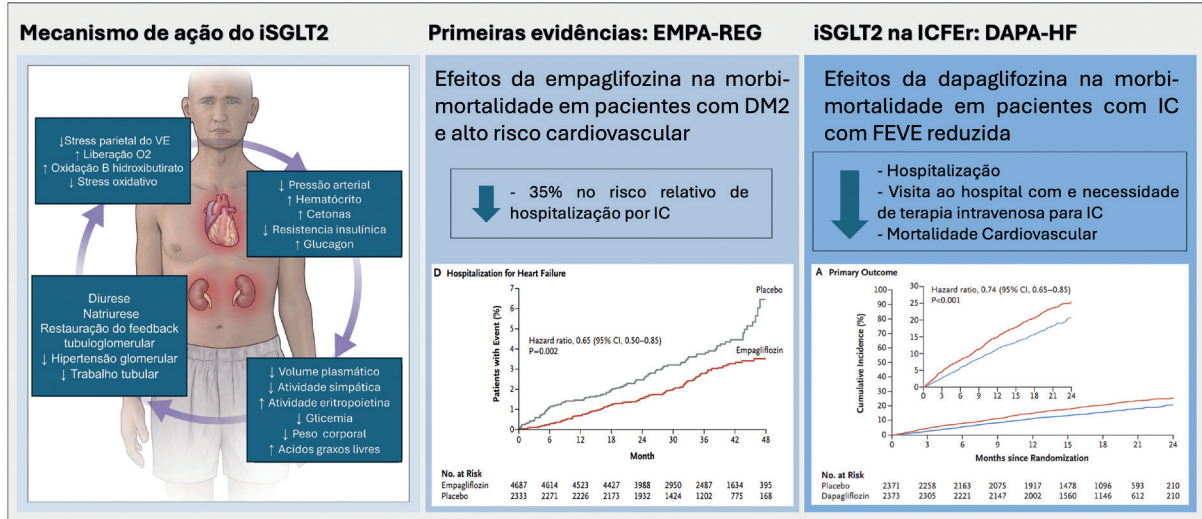
Artigo recebido em 30/04/2024, revisado em 28/05/2024, aceito em 28/05/2024
Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240027>

Mecanismo de ação

Em adultos saudáveis o túbulo contornado proximal reabsorve toda a glicose filtrada diariamente, o que corresponde a aproximadamente 180 gramas, não sendo observada glicosúria. A reabsorção é um processo ativo associado ao sódio e ocorre através de proteínas carreadoras denominadas SGLT (Figura 1).⁷ São descritas duas isoformas de co-transportadores: SGLT1 e SGLT2, expressos na membrana luminal. Os SGLT1 apresentam baixa capacidade para transportar glicose, acoplado

Figura Central: A Trajetória das Glifozinas: Da Casca da Macieira à Redução de Mortalidade Total na Insuficiência Cardíaca



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(1):e20240027

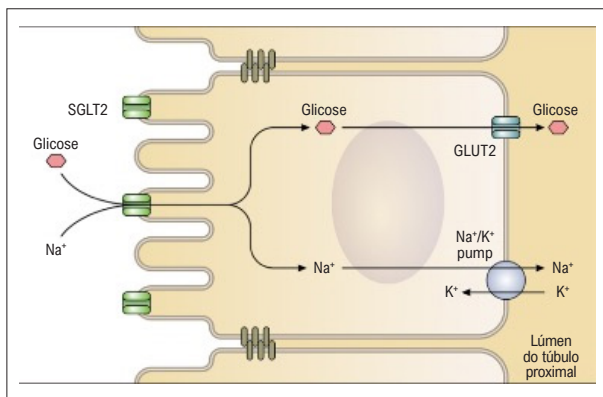


Figura 1 – Mecanismo de ação do inibidor de SGLT2 no túbulo proximal. Essa pesquisa foi originalmente publicada no *Kidney International* (KI). Bakris et al.⁷ GLUT: transportador de glicose; SGLT: co-transportador de sódio e glicose.

2 íons Na^+ para cada molécula de glicose e são responsáveis por 3% da glicose reabsorvida no rim. Estão expressos na porção mais distal do túbulo renal proximal (segmento 3) e, principalmente, no intestino delgado. SGLT1 são também encontrados em outros tecidos, como coração e músculo esquelético. Os SGLT2 apresentam alta capacidade de transporte de glicose acoplando 1 íon de Na^+ para cada molécula de glicose. Estão presentes quase exclusivamente na porção inicial (segmento 1) do túbulo contornado proximal e são responsáveis pela reabsorção de 97% da glicose e 65% do sódio pelos rins. Em indivíduos sem diabetes, quando a glicemia excede o limiar renal de 180 mg/dL, a capacidade dos transportadores é saturada

resultando em excreção urinária de glicose (Figura 2).⁸ No entanto, em contexto de diabetes, o transporte máximo renal de glicose está aumentado devido à hipertrofia tubular e, principalmente, ao aumento da expressão dos co-transportadores SGLT1 e SGLT2, elevando o limiar de glicosúria para valores próximos de 250 mg/dL. Trata-se de um processo mal adaptativo que promove manutenção de hiperglicemia. O uso dos inibidores de SGLT2 reduz o limiar de excreção renal de glicose para valores próximos a 80 a 90 mg/dL. Consequentemente, a glicosúria instala-se a partir destes valores. A utilização de iSGLT reduz a reabsorção de glicose no túbulo proximal gerando glicosúria ao redor de 70 gramas por dia, além de promover natriurese e diurese osmótica. Devido à glicosúria, estabelece-se déficit calórico aproximado de 200 kcal por dia.⁹

Controle glicêmico

Em termos de potência hipoglicemiante, não se trata de classe de alta potência quando comparada às outras medicações anti-diabetogênicas clássicas, como metformina e sulfonilureias. Os iSGLT2 promovem redução da hemoglobina glicada entre 0,5% e 1%. Existe baixo risco de hipoglicemia, pois o efeito dos iSGLT é independente da ação da insulina. Além disso, o efeito glicosúrico é reduzido em estado de normoglicemia. Na presença de disfunção renal com clearance de creatinina inferior a 45 ml/kg/min, ocorre atenuação do efeito glicosúrico e da potência hipoglicemiante. O risco de hipoglicemia aumenta quando há utilização associada à sulfonilureias ou insulina. Neste caso não é necessário suspensão de iSGLT2, mas ajuste de dose das demais medicações com maior risco de promover hipoglicemia.¹⁰

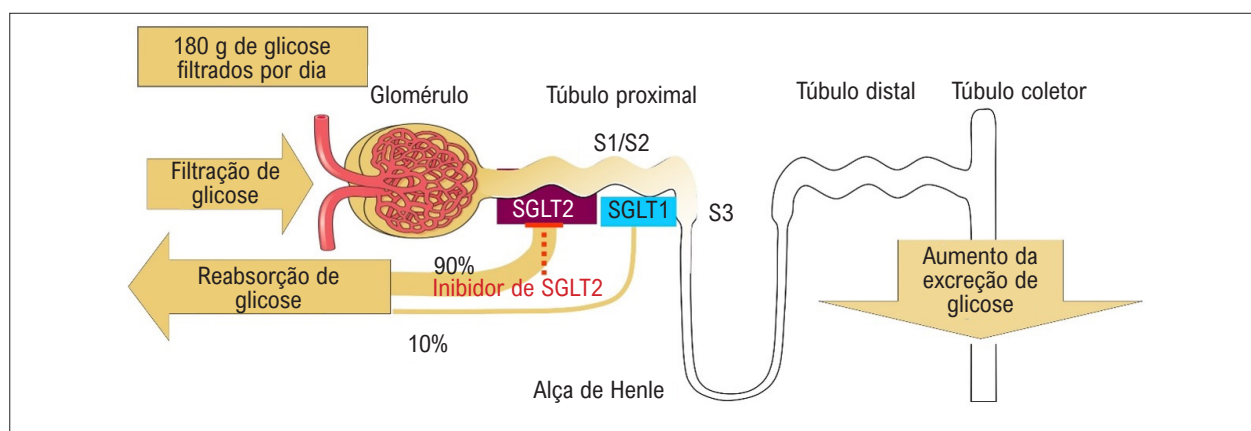


Figura 2 – Fisiologia renal e inibidor de SGLT. Adaptado de Wright EM.⁸ SGLT: co-transportador de sódio e glicose.

Benefícios dos iSGLT2 além do controle glicêmico

Composição corporal

Dados dos ensaios clínicos randomizados indicam que gliflozinas promovem perda ponderal de 2 a 3 kg nas primeiras semanas de uso atingindo um platô em 6 meses. O efeito de redução ponderal encontra-se atenuado em portadores de disfunção renal. Dados experimentais sugerem que o iSGLT2 desencadeia um estado semelhante ao jejum, com aumento da oxidação de ácidos graxos e cetogênese, promovendo redução do tecido adiposo e da esteatose hepática.¹⁰ Estudos com bioimpedância mostram que a redução ponderal ocorre principalmente pela diminuição de tecido adiposo visceral e subcutâneo, pois existe manutenção de massa magra e redução transitória do fluido extracelular com recuperação em 6 meses. Os iSGLT2 também diminuem a produção de leptina, reduzem inflamação e adiposidade perivascular, perivisceral e pericárdica. Adiposidade epicárdica é metabolicamente muito ativa em diabéticos e está associada a doença arterial coronariana, fibrilação atrial e cardiomiopatia.¹¹

Aumento da produção de corpos cetônicos

Os iSGLT2 reduzem a oxidação de glicose em condições basais e, sob estímulo de insulina, aumentam a oxidação de gorduras. Além disso, aumentam, de modo modesto, mas significativo, a produção de corpos cetônicos, resultando em uma condição metabólica que se assemelha ao jejum prolongado, portanto aumentando a metabolização de cetonas e ácidos graxos livres pelo coração, o que gera melhor eficiência energética. Uma mudança em direção à produção de cetonas e um distanciamento da oxidação de glicose foi proposto como um potencial mecanismo para um rápido benefício cardiovascular da terapia com iSGLT2.¹⁰

Natriurese

Devido à reabsorção de sódio e glicose no túbulo contornado proximal, o uso de iSGLT2 está associado ao discreto balanço negativo com redução inicial de fluido extravascular e volume plasmático. O efeito natriurético

agudo é devido ao aumento do volume urinário ao redor de 300 ml por dia nos primeiros dias de uso da medicação, retornando aos níveis basais após algumas semanas, com reestabelecimento do balanço hídrico e salino e redução do volume plasmático em aproximadamente 7% com 3 meses de tratamento.¹²

Pressão arterial

Estudos mostram que o uso de iSGLT2 associa-se à redução da pressão arterial sistólica de 4 a 6 mmHg e à redução da pressão diastólica de 1 a 2 mmHg. A redução do volume extracelular observado no início do tratamento parece ser o principal mecanismo hipotensor. Ao longo do tempo, outros mecanismos contribuem para redução da pressão arterial, como redução de peso, redução de tecido adiposo, modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, redução da rigidez arterial e redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico. Em indivíduos portadores de doença renal crônica existe redução do efeito hipoglicêmico, mas o impacto nos níveis pressóricos permanece inalterado. A redução dos níveis pressóricos não consegue explicar completamente a rápida redução de desfechos cardiovasculares e renais, uma vez que o impacto da redução pressórica nestes desfechos demanda tempo longo de exposição.¹¹

Hematócrito

A utilização de iSGLT2 está associada ao aumento de aproximadamente 2% do hematócrito, seguindo-se de estabilização. A elevação de hematócrito e hemoglobina é secundária à hemoconcentração e ao aumento dos níveis de eritropoietina com incremento de 7% na produção de eritrócitos. A maior atividade de eritropoietina pode estar relacionada a mudanças no fluxo sanguíneo renal entre o córtex e a medula e pode ser uma indicação de melhor prognóstico renal.^{11,13}

Efeitos renais

Em pacientes com DM tipo 2, o aumento de absorção de sódio e glicose no túbulo proximal por maior expressão

de SGLT2 causa vasodilatação da artéria aferente e, consequentemente, hiperfiltração glomerular, fator fundamental na gênese e progressão da doença renal diabética. Este processo promove inflamação glomerular, fibrose e estabelecimento de nefropatia diabética. Os iSGLT2 ao reduzirem a absorção de sódio no túbulo proximal geram aumento da concentração de sódio na mácula densa localizada em porção mais distal do néfron adjacente ao glomérulo, aumentando o feedback túbulo glomerular que, através de uma cascata de sinais mediada pela adenosina, gera vasoconstrição da arteríola aferente. A mácula densa também inibe a produção de renina pelas células do aparelho justaglomerular, levando a vasodilatação da arteríola eferente. A combinação da vasoconstrição da aferente e a vasodilatação eferente reduz a taxa de filtração glomerular (TFG), hipertensão glomerular e albuminúria levando à nefroproteção (Figura 3).¹⁴ Os iSGLT2 também reduzem o trabalho tubular e o consumo de oxigênio, resultando em redução de injúria renal e aumento da produção de eritropoietina.¹⁵

Taxa de filtração glomerular e albuminúria

Após início da terapia com iSGLT2 ocorre redução aguda de aproximadamente 5 ml/kg/min na TFG por várias semanas. O mecanismo responsável pela redução aguda na TFG é a vasoconstrição da arteríola aferente devido ao aumento do feedback túbulo glomerular. Após queda inicial os níveis retornam aos valores basais e permanecem estáveis ao longo do tempo, ao contrário dos indivíduos diabéticos sem uso de iSGLT2, que tendem a apresentar decaimento progressivo da TFG. Este efeito protetor na TFG é independente do histórico de DM, doença renal crônica ou DCV.^{16,17} Ensaios clínicos e extensas metanálises reportam redução de albuminúria, prevenção de desenvolvimento e prevenção de progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria. Além disso, estudos mostram redução da progressão da nefropatia e evolução para doença renal terminal. Metanálise de 4 grandes ensaios clínicos (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE e DECLARE) envolvendo mais de 38.000 pacientes diabéticos em uso de iSGLT2 mostrou redução de 33% no risco de desfecho renal composto por transplante, morte por doença renal ou diálise.¹⁸

Redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico

O aumento de glicosúria promovida pelos iSGLT2 leva à excreção de ácido úrico no túbulo contornado proximal em

troca de reabsorção de glicose pelo transportador GLUT9, promovendo redução de 10% a 15% dos níveis plasmáticos de ácido úrico.¹¹

Mecanismos do benefício cardiovascular

Os benefícios cardiovasculares foram extensivamente estudados e aparentemente não existe um único mecanismo responsável, mas, possivelmente, uma série de fatores estão envolvidos, entre eles: hemodinâmicos, anti-inflamatórios e de substrato energético (Figura 4). A redução de risco de eventos cardiovasculares e renais parece ser independente do efeito glicêmico, uma vez que os benefícios se estabelecem rapidamente, após início da terapia com glifozinas, destacando-se que o controle glicêmico necessitaria de aproximadamente 10 anos para gerar um impacto cardiovascular mensurável. Os grandes ensaios clínicos com iSGLT2 mostraram que o benefício cardiovascular e renal é independente dos níveis basais de hemoglobina glicada ou de sua taxa de redução. Outras classes de medicações com efeito hipoglicemiante similar como os IDPP4 não apresentaram redução de eventos cardiovasculares nos estudos clínicos de segurança. Nos estudos com dapagliflozina e empagliflozina, no contexto de insuficiência cardíaca (IC), o benefício estava presente independente da presença de diabetes.

Dentro dos mecanismos hemodinâmicos destacam-se a natriurese e a diurese osmótica, que reduzem o volume extracelular e a pré-carga, levando à diminuição das pressões de enchimento, do estiramento de fibras e da arritmogenicidade. Ocorre também redução da pós-carga do ventrículo esquerdo pela redução dos níveis pressóricos e pela melhora da rigidez arterial. A nível energético, os níveis mais elevados de cetona circulante estão associados à melhora da função mitocondrial e ao aumento da produção de ATP e do desempenho contrátil. No cenário da IC, estudos em modelos animais sugerem que iSGLT2 reduz a atividade do trocador de Na^+/H^+ no miocárdio e aumentam a concentração de cálcio na mitocôndria o que representaria a melhora do acoplamento excitação contração e da capacidade antioxidante mitocondrial.^{11,19}

Efeitos colaterais

Uma série de efeitos adversos são reconhecidos ou suspeitos na presença de glicosúria e natriurese. Inicialmente em pequenos estudos com iSGLT2 observou-se aumento modesto na incidência de infecções do trato urinário, no

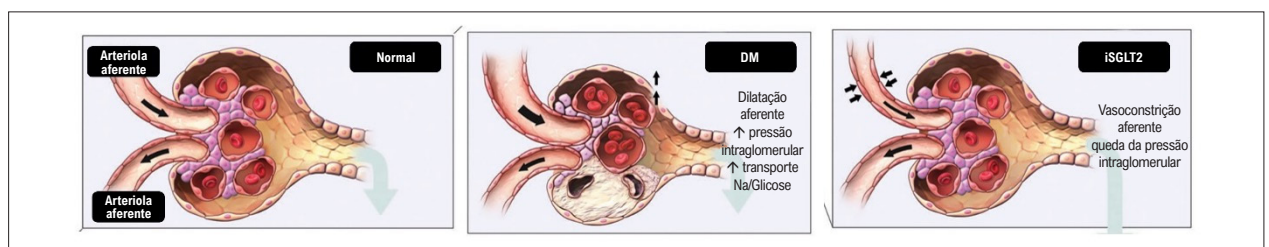


Figura 3 – Efeitos dos iSGLT2 na hemodinâmica renal de portadores de diabetes mellitus. Adaptado de Verma et al.¹⁴ DM: diabetes mellitus; iSGLT2: inibidor de co-transportador de sódio e glicose 2.

Artigo de Revisão

entanto, nos estudos de larga casuística não foi observada diferença estatística entre os grupos placebo e iSGLT2. O efeito colateral mais comum é infecção genital, principalmente por espécies de *Candida*, com prevalência de 10% de mulheres e 5% nos homens.

Devido à diurese osmótica e à natriurese promovida pelos iSGLT2, existe risco potencial de depleção de volume e hipotensão. Este evento adverso é incomum nos grandes ensaios clínicos, sendo mais presente em idosos e em uso associado de diurético de alça. Por outro lado, destaca-se que a natriurese e a redução de volume apresentam efeito positivo com ação protetiva no desenvolvimento de sintomas clínicos de IC, o que poderia explicar parcialmente a rápida redução de taxa de hospitalização por IC nos grandes ensaios clínicos. Considera-se também que a diurese osmótica promovida pelos iSGLT2 resulta em um maior clearance de água livre do espaço intersticial do que do espaço intravascular.¹⁹ A elevação de cetonas pode ocorrer durante uso de iSGLT2 e requer atenção. Casos de cetoacidose diabética euglicêmica foram encontrados em portadores de DM tipo 1 em uso *off label*. Raramente, a cetoacidose está associada ao uso de iSGLT2 em portadores de DM tipo 2, sendo mais comumente precipitada em usuários de insulina com omissão de dose ou redução de dose, em presença de doença aguda severa, desidratação, exercício intenso, cirurgias de grande porte, uso excessivo de álcool ou dieta com baixa taxa de carboidratos.²⁰

Ensaios clínicos de segurança cardiovascular com iSGLT2

O primeiro grande ensaio clínico que avaliou segurança cardiovascular de iSGLT2 em pacientes com diabetes tipo 2 foi o EMPA-REG OUTCOME Trial. Neste estudo foram avaliados 7.020 pacientes portadores de DCV. O desfecho primário foi taxa de MACE compreendendo morte de causa cardiovascular, infarto não fatal ou acidente cardiovascular não fatal. Empagliflozina apresentou-se não apenas segura, mas de modo surpreendente mostrou efetiva cardioproteção. Houve redução de 16% de MACE, 38% de morte cardiovascular, 35% de internações por IC e 32% de mortalidade por todas as causas. Os benefícios na redução de desfechos em IC foram observados muito precocemente com 2 a 3 semanas após o início da terapia com empagliflozina.¹⁶

Na sequência o CANVAS PROGRAM, composto por 2 estudos CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) e CANVAS-R (CANVAS-renal) avaliou 10.142 portadores de diabetes sendo que dois terços da população avaliada apresentavam histórico de DCV. Houve redução de 14% de MACE e 33% de redução de internações por IC.^{21,22}

O estudo DECLARE (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) avaliou o efeito da dapagliflozina em 17.160 diabéticos, sendo incluídos indivíduos com DCV aterosclerótica estabelecida (59% da amostra) e indivíduos sem DCV, mas com múltiplos fatores de risco (41% da amostra). Nesta população com menor gravidade, não houve redução de MACE, mortalidade cardiovascular ou mortalidade por todas as causas, mas manteve-se efetiva a redução na taxa de hospitalização por IC, na ordem de 27%.²³ Subanálise do estudo DECLARE

identificou redução de morte cardiovascular no grupo de pacientes com histórico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) ou infarto.²⁴ O estudo VERTIS avaliou ertugliflozina em 8.246 pacientes portadores de DM tipo 2 e de DCV aterosclerótica, não sendo verificada redução de morte cardiovascular, mas com redução significativa de primeira internação por IC.²⁵ Mais recentemente, o SCORED Trial, estudo de segurança cardiovascular com sotagliflozina em portadores de diabetes e disfunção renal, apresentou redução de desfecho primário composto por morte cardiovascular, internações por IC e visita em sala de urgência por IC.²⁶

Estes 6 grandes ensaios avaliaram indivíduos com diferentes espectros de gravidade, desde portadores de DCV a pacientes com múltiplos fatores de risco. Em conjunto estes ensaios mostram consistente redução de internação por IC na população com DM tipo 2, mesmo em indivíduos sem diagnóstico prévio de DCV aterosclerótica e sem diagnóstico prévio de IC, destacando-se que nestes ensaios clínicos a taxa de diagnóstico de IC previamente à randomização foi de 10% a 14%. Os benefícios cardiovasculares não aparentam ser secundários ao melhor controle glicêmico, destacando-se que a diferença de hemoglobina glicada entre os grupos é discreta. Metanálise destes estudos revelou fortes evidências de redução da morte cardiovascular em pacientes com DCV e uma possível tendência de redução da morte cardiovascular nos indivíduos com alto risco de DCV. Foi observada principalmente uma robusta redução do risco de hospitalização por IC em todos os grupos, independente do histórico de DCV aterosclerótica ou da função renal (Figura 5).²⁷

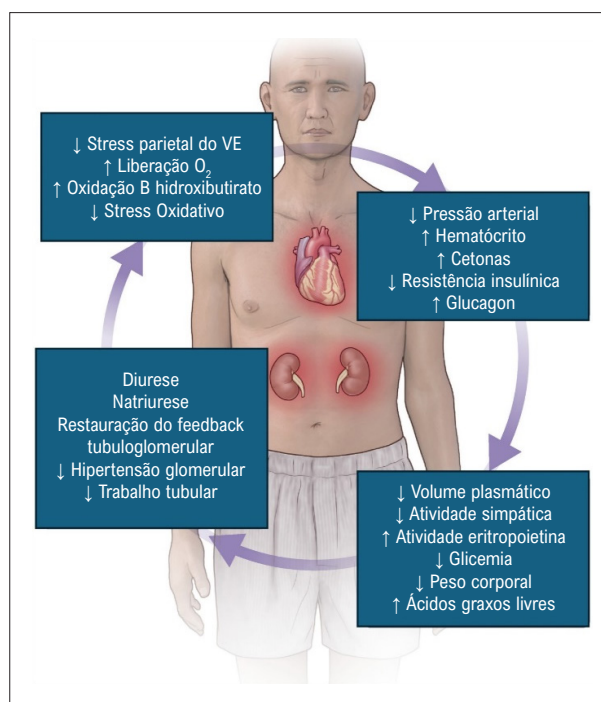


Figura 4 – Benefícios cardíaco e renal dos iSGLT2. Adaptado de Braunwald.¹ VE: ventrículo esquerdo.

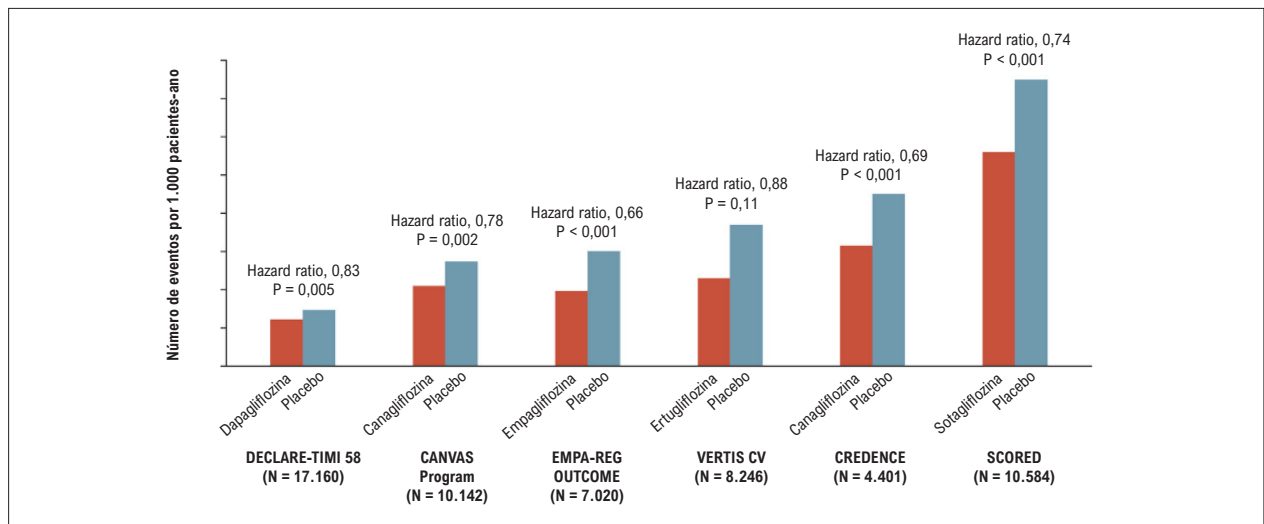


Figura 5 – Impacto sobre morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca de 6 grandes ensaios de tratamento de diabetes mellitus com iSGLT2. Adaptado de Braunwald.²

Benefícios clínicos dos iSGLT2 no tratamento da ICFER

Pacientes com ICFER apresentam um risco muito elevado de eventos desfavoráveis, como morte e hospitalização por IC, mesmo quando medicados com doses máximas toleradas dos bloqueadores neuro-hormonais, enfatizando a necessidade de busca de novas terapias para essa condição.²⁸ Neste sentido considerando-se os benefícios dos iSGLT2 verificados nos ensaios de tratamento de DM endereçando a segurança e monitorando desfechos cardiovasculares, iniciou-se a investigação da sua aplicabilidade clínica no tratamento de pacientes com IC, independentemente da presença de DM.

Em 2019 foi publicado o estudo DAPA-HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) com 4.744 pacientes com ICFER sintomática, recebendo a terapia padrão, que foram randomizados para receber dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo, sendo que somente 41,8% desta população era portadora de diabetes. Após um seguimento mediano de 18,2 meses, este ensaio mostrou uma redução de 26% no desfecho primário combinado de morte cardiovascular ou piora da IC (hospitalização por IC ou visita urgente resultando em terapia endovenosa para IC). Quando analisados estes desfechos de forma isolada, verificou-se uma redução de 18% em morte cardiovascular e de 30% em piora da IC, independente da presença de diabetes. É importante ressaltar que também houve uma redução de 17% de morte por qualquer causa, com bom perfil de segurança, sem eventos adversos significativos (Figura 6).²⁹

No ano seguinte foram publicados os resultados do estudo EMPEROR-Reduced (Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure), que avaliou o benefício da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia contra placebo em 3.730 pacientes com ICFER sintomáticos e medicados com a terapia padrão. Neste estudo, os pacientes com diabetes correspondiam a 50,2% da população. Com relação ao desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por piora da IC, observou-

se uma redução de 35%, favorecendo o grupo empagliflozina. Quando analisados de forma isolada, houve uma redução de 31% em hospitalização por IC, independente da presença de diabetes, entretanto, não se verificou benefício na redução isolada de morte cardiovascular ou morte por qualquer causa. Assim como no DAPA-HF, não houve eventos adversos relevantes, com bom perfil de segurança.³⁰

Uma análise de dados agrupados envolvendo ambos estudos, perfazendo uma população de 8.474 pacientes, mostrou redução de 13% na mortalidade geral, de 14% na mortalidade cardiovascular e de 31% no risco de hospitalização por IC, estabelecendo um novo e importante pilar na terapia para o tratamento da ICFER, já aprovada e recomendada por diretrizes nacionais e internacionais.³¹

Benefícios clínicos dos iSGLT2 no tratamento da ICPEP

Nos últimos anos, diversos ensaios clínicos testando o efeito de bloqueadores neuro-hormonais falharam em demonstrar redução de eventos cardiovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICPEP). Com as publicações dos estudos de segurança cardiovascular dos iSGLT2, vislumbrou-se uma “luz no fim do túnel” com a possibilidade de um tratamento que atingisse esse objetivo nessa grande população de pacientes.

Em 2021 foi publicado os resultados do EMPEROR-Preserved (Empagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) com 5.988 pacientes portadores de IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) maior que 40%, em classe funcional II-IV da New York Heart Association, que foram randomizados para empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo. Após um seguimento mediano de 26,2 meses houve uma redução de 21% no desfecho primário de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, favorecendo o uso da empagliflozina. Reduziu-se as hospitalizações por

Artigo de Revisão

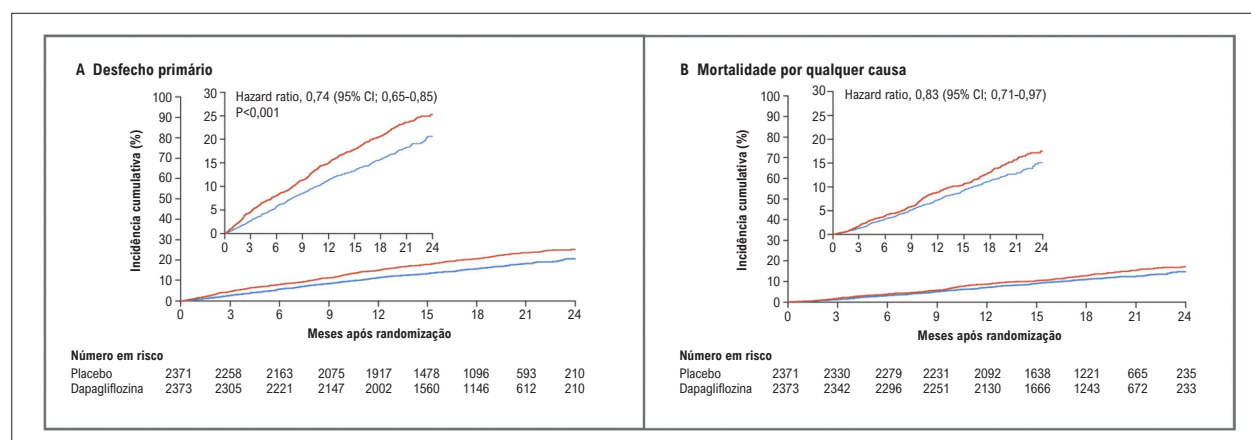


Figura 6 – Curvas cumulativas de eventos observados nos resultados do estudo DAPA-HF. A – Desfecho primário (morte cardiovascular ou evento de insuficiência cardíaca), com redução relativa de risco de 26%; B – mortalidade por qualquer causa, com redução de risco relativo de 17%. Essa pesquisa foi originalmente publicada no *The New England Journal of Medicine* (NEJM). McMurray et al.²⁹

IC em 29%, mas sem redução no desfecho isolado de morte cardiovascular e sem evidência de benefício no desfecho de redução de morte por qualquer causa. Os resultados foram consistentes tanto em pacientes com diabetes quanto em pacientes sem diabetes, e não houve relato de eventos adversos graves significativos.³²

No ano seguinte, o estudo DELIVER (Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction) apresentou resultados muito semelhantes ao EMPEROR-Preserved, com 6.263 pacientes com IC e FEVE maior que 40%, randomizados para dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo. Após um seguimento mediano de 2,3 anos, houve uma redução de 18% no desfecho primário de piora da IC (constituído de hospitalização não planejada por IC ou visita urgente a emergência por IC) ou morte cardiovascular. Entretanto, não houve redução de morte cardiovascular ou morte por qualquer causa, apresentando redução de 23% nas hospitalizações por IC. Os resultados foram similares entre os diversos subgrupos, incluindo pacientes com FEVE maior ou igual a 60% e menor que 60%, e pacientes com e sem diabetes. Os eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos, sem evento grave significativo. Um detalhe relevante é a participação de 18,4% de pacientes com IC com fração de ejeção melhorada, uma população que geralmente não é incluída nos ensaios de IC.³³

Ao avaliar estes dois ensaios clínicos associados, totalizando 12.251 pacientes, o uso de iSGLT2 mostrou redução de 20% na morte cardiovascular ou primeira hospitalização por IC. Estes resultados foram consistentes em ambos os componentes deste desfecho, com redução de 12% em morte cardiovascular e de 26% na primeira hospitalização por IC, mas sem impacto em morte por qualquer causa.³⁴

Assim, empagliflozina e dapagliflozina mostram benefícios significativos no tratamento de pacientes crônicos ambulatoriais em todo o espectro de FEVE, sendo aplicável para pacientes com ICFER, ICFEP e IC com fração de ejeção levemente reduzida, incluindo pacientes com

FEVE melhorada. Essa é a primeira classe de drogas a demonstrar tal amplitude de benefício clínico.

Benefícios clínicos dos iSGLT2 no tratamento da IC aguda

A IC aguda refere-se ao rápido ou gradual início dos sinais e sintomas de IC, graves o suficiente para fazer o paciente procurar um serviço médico de urgência, levando a uma hospitalização não planejada ou visita ao departamento de emergência. A IC aguda pode ser a primeira manifestação clínica de IC ou secundária a uma IC crônica agudamente descompensada. Este é um momento crucial para iniciar e/ou intensificar o tratamento da IC com medicações que trazem impacto na sobrevida destes pacientes.³⁵

Neste sentido, o ensaio clínico EMPA-RESPONSE-AHF (Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure) randomizou 80 pacientes com IC aguda, com ou sem diabetes, para receber dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo, com objetivo de avaliar a variação no escore de dispneia através de uma escala visual, resposta ao diurético (definida como perda de peso para cada 40 mg de furosemida), mudança no NT-proBNP e tempo de hospitalização. A primeira descompensação por IC (IC de novo) esteve presente em 47% destes pacientes. Empagliflozina reduziu o desfecho combinado de piora de IC intra-hospitalar, rehospitalização por IC ou morte em 60 dias de forma significativa, mas sem impacto nos outros desfechos avaliados. O débito urinário até o 4º dia foi substancialmente maior no grupo empagliflozina. Ela foi bem tolerada, segura e sem efeitos na pressão arterial ou na função renal.³⁶

Posteriormente, estudo EMPULSE (Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure) avaliou o efeito da empagliflozina 10 mg uma vez ao dia contra placebo nos desfechos relacionados à descongestão em 530 pacientes hospitalizados por IC aguda. Os desfechos avaliados foram perda de peso, perda de peso ajustado para a dose diária de diurético de alça, níveis séricos de NT-proBNP, hemoconcentração e escore clínico de congestão após 15, 30

e 90 dias do início do tratamento. Pacientes que receberam empagliflozina demonstraram uma redução significativa nos marcadores de descongestão em todos esses momentos de avaliação. A eficácia foi independente da fração de ejeção e da presença de diabetes, com taxa de eventos adversos similares entre os dois grupos.³⁷

O ensaio clínico DICTATE-AHF (Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure) está avaliando a eficácia e segurança de iniciar dapagliflozina 10 mg uma vez ao dia nas primeiras 24 horas de hospitalização em pacientes com DM tipo 2 com IC aguda hipervolêmica e com TFG estimada de pelo menos 30 mL/min/1,73 m². O desfecho primário foi a resposta diurética expressa em perda de peso cumulativa por dose cumulativa de diurético de alça equivalente a 40 mg de furosemida endovenosa.³⁸

O estudo SOLOIST-WHF (Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure) com a sotagliflozina, um inibidor dos receptores SGLT1 e SGLT2, evidenciou uma redução de eventos entre 1.222 indivíduos com DM tipo 2 hospitalizados por IC que receberam esta medicação durante a internação ou logo após a alta hospitalar. A sotagliflozina associou-se a uma redução de 29% de morte cardiovascular ou piora da IC em um seguimento médio de 18 meses.²⁶

Recomendações para uso dos iSGLT2 na prática clínica

Diante destas evidências, uma análise do impacto da associação dos iSGLT2 ao tratamento da ICFER com betabloqueador, antagonista do receptor mineralocorticoide

e inibidores do receptor da angiotensina e neprilisina mostrou uma redução de 62% em morte cardiovascular ou hospitalização por IC, com redução de 50% em morte cardiovascular, de 68% em hospitalização por IC e de 47% em morte por qualquer causa, quando comparado ao tratamento com betabloqueador e inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador do receptor de angiotensina II. Além disso, essas quatro classes de medicamentos proporcionaram 2,7 anos e 8,3 anos livres de morte cardiovascular ou hospitalização por IC e aumentou a sobrevida em 1,4 anos e 6,3 anos, respectivamente para pacientes com 80 anos e 55 anos.³⁹

Estes resultados consagraram os iSGLT2 como um novo pilar no tratamento da IC, recebendo classe de recomendação I nível de evidência A para o tratamento da ICFER nas últimas atualizações das diretrizes europeia e americana para o tratamento da ICFER crônica, ao lado do betabloqueador sacubitril/valsartana e antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (Figura 7).^{40,41}

Para o tratamento da ICFER e IC com fração de ejeção levemente reduzida, a última diretriz europeia recomenda o uso de dapagliflozina ou empagliflozina também com classe de recomendação I nível de evidência A, para reduzir o risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular. Além disso, o uso destes fármacos também apresenta o mesmo grau de recomendação para a prevenção de IC em pacientes com diabetes e doença renal crônica para reduzir os riscos de hospitalização por IC ou morte cardiovascular.⁴⁰

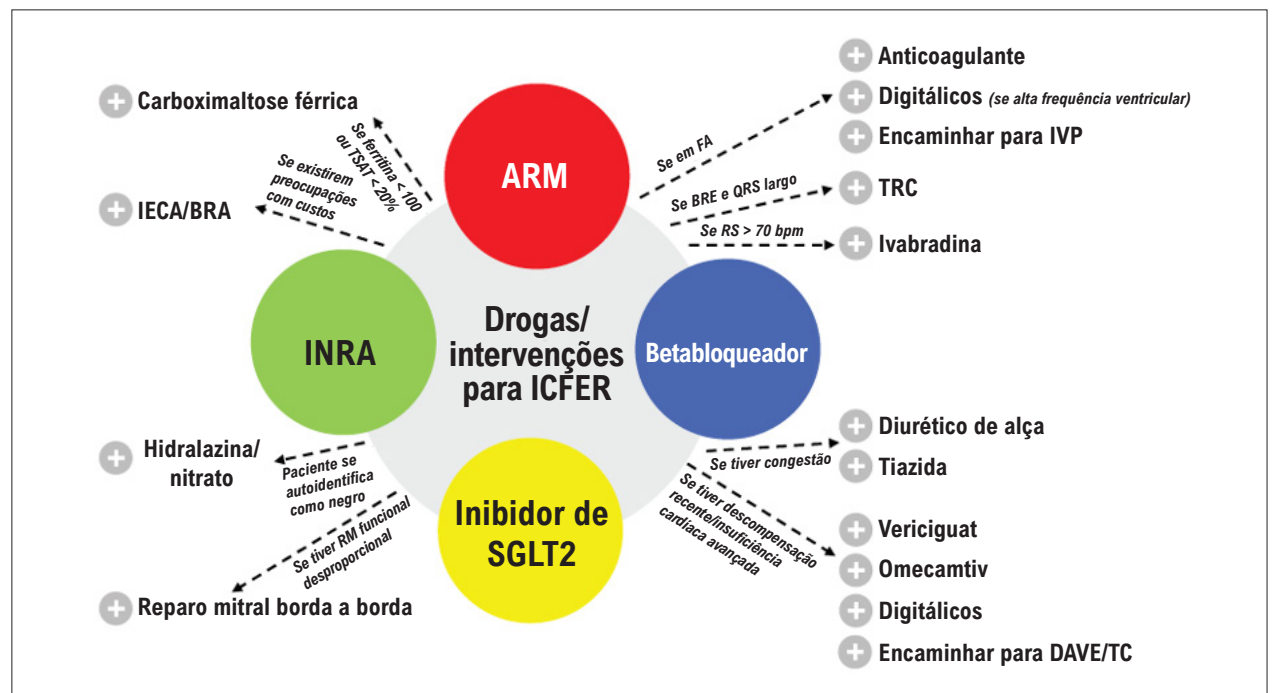


Figura 7 – Cenário atual para o tratamento da ICFER, destacando-se as 4 drogas fundamentais visando redução da mortalidade. Essa pesquisa foi originalmente publicada no European Heart Journal. Bauersachs J.42 ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; ICFER: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; INRA: inibidor da neprilisina e do receptor de angiotensina-neprilisina; IVP: isolamento das veias pulmonares; FA: fibrilação atrial; RM: regurgitação mitral; RS: ritmo sinusal; SGLT2: co-transportador de sódio e glicose 2; TC: transplante cardíaco; TRC: terapia de ressincronização cardíaca; TSAT: saturação de transferrina.

Conclusões

A história de sucesso dos iSGLT2 se estende desde a prevenção de desenvolvimento de IC em pacientes diabéticos até a redução de mortalidade geral em pacientes com IC. Trata-se da primeira classe de drogas com demonstração de benefício palpável em todas as faixas de FEVE tanto no cenário de IC crônica ambulatorial como na IC aguda em pacientes hospitalizados. Essa trajetória de sucesso rendeu às gliflozinas o status de medicação de uso recomendado com alto nível de evidência científica nas diretrizes internacionais para tratamento da IC.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Marques F, Valicelli FH, Simões MV; Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Marques F, Valicelli FH, Tanaka DM, Simões MV.

Referências

1. Braunwald E. SGLT2 Inhibitors: The Statins of the 21st Century. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1029-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehab765.
2. Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-34. doi: 10.1056/NEJMra2115011.
3. Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2018;61(10):2079-86. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7.
4. Tsujihara K, Hongu M, Saito K, Inamasu M, Arakawa K, Oku A, et al. Na(+)-Glucose Cotransporter Inhibitors as Antidiabetics. I. Synthesis and Pharmacological Properties of 4'-Dehydroxyphlorizin Derivatives Based on a New Concept. *Chem Pharm Bull*. 1996;44(6):1174-80. doi: 10.1248/cpb.44.1174.
5. Adachi T, Yasuda K, Okamoto Y, Shihara N, Oku A, Ueta K, et al. T-1095, a Renal Na+-glucose Transporter Inhibitor, Improves Hyperglycemia in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Metabolism*. 2000;49(8):990-5. doi: 10.1053/meta.2000.7729.
6. Hiatt WR, Kaul S, Smith RJ. The Cardiovascular Safety of Diabetes Drugs--insights from the Rosiglitazone Experience. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1285-7. doi: 10.1056/NEJMp1309610.
7. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal Sodium-glucose Transport: Role in Diabetes Mellitus and Potential Clinical Implications. *Kidney Int*. 2009;75(12):1272-77. doi: 10.1038/ki.2009.87.
8. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F10-18. 2001/01/03. DOI: 10.1152/ajprenal.2001.280.1.F10.
9. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14(6):782-90. doi: 10.4158/EP.14.6.782.
10. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-34. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
11. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 Inhibitors: Mechanisms of Cardiovascular Benefit Beyond Glycaemic Control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
12. Heerspink HJL, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a Glucose-regulating Drug with Diuretic Properties in Subjects with Type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(9):853-62. doi: 10.1111/dom.12127.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

13. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
14. Verma S, McMurray JJV and Cherney DZL. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 939-940. 2017/06/22. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1891.
15. Škrčić M, Cherney DZ. Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Potential for Renal Protection in Diabetic Nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):96-103. doi: 10.1097/MNH.0000000000000084.
16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
17. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. Efficacy and Safety of Empagliflozin Added to Existing Antidiabetes Treatment in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
18. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 Inhibitors for the Prevention of Kidney Failure in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):845-54. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6.
19. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
20. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-64. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.002.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
22. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.

23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
24. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(22):2528-36. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130.
25. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1425-35. doi: 10.1056/NEJMoa2004967.
26. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021;384(2):117-28. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
27. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Cardiovascular Outcome Trials. *Lancet*. 2019;393(10166):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
28. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e007132. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132.
29. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
30. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
31. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF Trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
32. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
33. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
34. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure: A Comprehensive Meta-analysis of Five Randomised Controlled Trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-67. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
35. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
36. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Pilot Study on the Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. doi: 10.1002/ehf.1713.
37. Biegus J, Voors AA, Collins SP, Kosiborod MN, Teerlink JR, Angermann CE, et al. Impact of Empagliflozin on Decongestion in Acute Heart Failure: The EMPULSE Trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehac530.
38. Cox ZL, Collins SP, Aaron M, Hernandez GA, Iii ATM, Davidson BT, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure: Rationale and Design of the DICTATE-AHF Trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-24. doi: 10.1016/j.ahj.2020.10.071.
39. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Ferreira JP, Zannad F, 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. *Lancet*. 2020;396(10244):121-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30748-0.
40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
41. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. doi: 10.1016/j.jacc.2023.12.024.
42. Bauersachs J. Heart Failure Drug Treatment: The Fantastic Four. *Eur Heart J*. 2021;42(6):681-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1012.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons