

O Estudo EMPEROR-Preserved: Resultados que Inovam o Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

The EMPEROR-Preserved Trial: Results that Innovate the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Ricardo Mourilhe-Rocha,^{1,2} Marcelo Imbroinise Bittencourt,^{1,3} Felipe Neves de Albuquerque,^{1,4} Ana Luiza Ferreira Salles,^{1,2} Pedro Pimenta de Mello Spinetti,^{1,5} Denilson Campos de Albuquerque^{1,6}

Universidade do Estado do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco – Américas Serviços Médicos,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Grupo DASA,³ Centro, RJ – Brasil

Hospital Samaritano Botafogo – Américas Serviços Médicos,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Unimed Rio,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR),⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) vem se aprimorando com inúmeras alternativas farmacológicas e não farmacológicas, conforme descritas em diretrizes nacionais e internacionais. Entretanto, para o cenário de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep), nenhuma atualização terapêutica ocorreu até a última diretriz publicada.¹⁻⁴

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) são terapias hipoglicemiantes eficazes no diabetes melito tipo 2 (DM2) e estão associados a melhor controle glicêmico e reduções na massa corporal e na pressão arterial. Em grandes estudos randomizados em pacientes com diabetes, os iSGLT2 melhoraram desfechos cardiovasculares (DCV) e renais – incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC). Esse benefício também foi reproduzido nos pacientes não diabéticos com ICFEr,⁵ ou seja, DM2 não é necessário para certificar benefício clínico dos iSGLT2 na ICFEr.⁵

Recentemente, houve uma redefinição da classificação das formas de insuficiência cardíaca (IC) conforme a fração de ejeção (FE), e foi mantida a definição de FE maior ou igual a 50% para a ICFep.⁶ Esse é um ponto crucial, uma vez que o estudo EMPEROR-Preserved usou o corte de FE maior que 40% para inclusão de pacientes – isto é, incluiu pacientes com FE de 41 a 50% classificados como IC com FE levemente reduzida.⁶ No entanto, os autores tiveram o cuidado de preestabelecer subgrupos de acordo com FE, e isso permitiu a interpretação de resultados específicos para cada faixa de FE, reforçando o valor dessa análise estatística.⁷

Os resultados do EMPEROR-Preserved publicados recentemente demonstram, de forma inédita, benefícios concretos da empagliflozina em pacientes com ICFep. Ela reduziu o risco

combinado de morte cardiovascular (MCV), HIC ou visita à emergência por IC. Esse benefício se iniciou a partir do 18º dia pós-randomização. Também houve redução no número total de HIC (primeira e recorrente), assim como internações por qualquer causa. Demonstraram-se benefícios em todos os espectros de gravidade da IC: em relação aos mais graves, diminuição do número de HIC em terapia intensiva, menor necessidade de vasopressor ou inotrópico positivo. Em pacientes ambulatoriais, menos pacientes em uso de empagliflozina necessitaram de aumento de diuréticos e chance superior (1,2 a 1,5x) de melhora de classe funcional da New York Heart Association (NYHA).⁷ Apesar da consistência desse efeito na redução de HIC nesses cenários, não houve impacto sobre MCV isoladamente ou sobre morte total. Assim, o desfecho primário combinado se mostrou estatisticamente significativo às custas do impacto nas internações, o que não subestima o efeito benéfico da droga para ICFep.⁷

Como mencionado anteriormente, para estudar o impacto sobre as diferentes faixas de FE, os autores analisaram três subgrupos de FE. O benefício na redução de HIC foi semelhante entre as faixas menos elevadas de FE (de 40 a 50% e entre 51 a 60%), mas foi atenuado no subgrupo com FE mais altas (acima de 60%).⁷⁻¹⁰

Outro aspecto relevante do EMPEROR-Preserved foi a utilização do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) para avaliação no impacto sobre a qualidade de vida (QdV). Dois resultados se destacam: primeiro, o benefício na redução de desfechos cardiovasculares foi independente da gravidade dos sintomas apresentados no início do acompanhamento (ou seja, com menor pontuação no KCCQ). Além disso, a média na pontuação do KCCQ foi melhor no grupo intervenção ao longo dos 26,2 meses de *follow-up*, refletindo um ganho na QdV – um efeito que apareceu precocemente e se manteve no mínimo até 12 meses. Essa vantagem foi observada para todos os pacientes, independentemente de como estavam no início do acompanhamento em relação ao KCCQ ou NYHA. Esses achados reforçam a importância do início precoce da empagliflozina na ICFep.^{11,12}

Esse tipo de achado é semelhante aos de outros estudos randomizados em ICFep (como TOPCAT e PARAGON-HF). É importante destacar, no entanto, que esse padrão sobre QdV também foi atenuado naqueles com FE $\geq$ 60% a 65% (assim como para HIC).¹¹

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Terapêutica; Fração de Ejeção Preservada

Correspondência: Ricardo Mourilhe-Rocha

Rua Voluntários da Pátria, 445/1402. CEP 22270-000, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: ricardomourilhe@gmail.com

Artigo recebido em 21/01/2022, revisado em 01/02/2022, aceito em 16/02/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20220012>

Em contraste com esses efeitos favoráveis, a empagliflozina não reproduziu esse padrão sobre desfechos renais principais – definidos como redução sustentada $\geq 40\%$ na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) (não foi incluído morte renal nesse desfecho no EMPEROR). Essas discordâncias foram intrigantes uma vez que, em ensaios clínicos prévios, o efeito dos iSGLT2 na IC e nos desfechos renais foi consistente.¹¹

Uma explicação para a ausência de “proteção renal” no EMPEROR-Preserved pode ter sido a definição de desfecho renal. Uma metanálise demonstrou concordância dos efeitos dos iSGLT2 nos desfechos de IC e renais quando utilizada uma definição mais convencional dos desfechos renais, achado que se alinha com observações dos efeitos dessa classe de medicamentos em outros estudos de larga escala em pacientes com DM2.¹³

Um fator de confusão na interpretação dos estudos em ICFeP é a heterogeneidade nos limiares de FE adotados para defini-la. Os critérios de inclusão variaram de $\geq 40\%$ no PEP-CHF; $> 40\%$ no CHARM-Preserved; e $\geq 45\%$ no I-PRESERVED, TOPCAT e PARAGON-HF. Nota-se que, assim como no EMPEROR-Preserved, todos incluíram pacientes com FE levemente reduzida, e não apenas aqueles com diagnóstico de ICFeP segundo a última classificação universal (FE $\geq 50\%$). Esse parece ser um ponto relevante e frágil, pois os maiores benefícios nos desfechos primários desses estudos foram registrados para FEVE entre 40% e 50%, enquanto os mesmos tratamentos foram ineficazes para pacientes com FE $> 60\%$. Esse padrão se repetiu na análise de subgrupo no EMPEROR-Preserved.¹⁴

Quando analisadas as características da população do EMPEROR-Preserved, havia maior percentual de pacientes com DM2 no EMPEROR-Preserved (49% vs. 33% no TOPCAT vs. 43% no PARAGON-HF), e isso pode ter contribuído para os benefícios gerais da empagliflozina além da terapia padrão. Além disso, apenas 2% dos pacientes receberam sacubitril/valsartana, e a combinação dessas drogas no manejo da ICFeP merece maior investigação.¹⁴

Uma comparação dos efeitos em dois estudos randomizados em pacientes com ICFeP avaliando os benefícios da inibição da neprilisina e da inibição do cotransportador sódio-glicose 2 usando os mesmos cortes de FE em populações de pacientes comparáveis seria o ideal. Por enquanto, podemos usar comparações indiretas entre os estudos PARAGON-HF (sacubitril-valsartana) e EMPEROR-Preserved (empagliflozina) para inferir qual droga de maior benefício clínico na ICFeP. Assim, nos desfechos que incluíram HIC, o tamanho do efeito parece ser maior para empagliflozina na maioria dos subgrupos de FE. Destacamos a *odds ratio* (OR) de um desses desfechos – o tempo até a primeira HIC – para ilustrar esses achados na Tabela 1.¹⁵

A magnitude da redução no risco de desfechos graves de IC parece ser maior com a inibição do cotransportador sódio-glicose 2 do que com a inibição da neprilisina para a maioria dos pacientes com ICFeP.¹⁵

Embora os resultados do EMPEROR-Preserved possam representar um avanço há muito esperado na abordagem da ICFeP, o perfil heterogêneo desses pacientes motiva o desenho de estudos baseados em uma caracterização fenotípica mais acurada. Nesse cenário, seria possível aproveitar o mecanismo de ação predominante dos diferentes agentes disponíveis em fenótipos clínicos apropriados individualmente.

Além disso, ainda não existem evidências de como tratar os pacientes com FE > 60 a 65%, e precisamos aguardar os resultados de outros estudos em curso com iSGLT2 na ICFeP para sabermos como atuar nesse cenário.

Por fim, podemos dizer que saímos da estaca zero, e, no atual contexto do conhecimento científico, a utilização dos iSGLT2 na ICFeP parece ser a melhor alternativa terapêutica para esses indivíduos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Mourilhe-Rocha R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mourilhe-Rocha R, Albuquerque DC.

Potencial conflito de interesse

Dr. Ricardo Mourilhe-Rocha - consultoria e palestras para: Boehringer-Lilly, Astrazeneca, Novartis, Bayer, Servier, Daichi Sankyo, Pfizer, Proadi-SUS.

Dr. Marcelo Imbroinise Bittencourt - consultoria e palestras para: Bristol-Myers Squibb e Sanofi Genzyme.

Dr. Felipe Neves de Albuquerque - consultoria e palestras para: Novartis e Boehringer-Lilly.

Dr. Pedro Pimenta de Mello Spinetti - pesquisa clínica: Boehringer e Proadi-SUS.

Dr. Denilson Campos de Albuquerque - consultoria e palestras para: Boehringer-Lilly, Astrazeneca, Novartis, Bayer, Pfizer.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Tabela 1 – Odds ratio para tempo até primeira hospitalização por insuficiência cardíaca: comparação entre os estudos PARAGON-HF x EMPEROR-Preserved segundo os subgrupos de fração de ejeção

Subgrupo de FE	PARAGON-HF	EMPEROR-Preserved
42,5 a 52,5%	0,83 (0,65-1,06*)	0,65 (0,50-0,85*)
52,5 a 62,5%	0,87 (0,71-1,07*)	0,68 (0,51-0,89*)

FE: Fração de ejeção. *Intervalo de confiança de 95%.

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.

Referências

1. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
2. 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):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
4. Fernandes-Silva MM, Mourilhe-Rocha R, Brito FS, Jorge AJL, Issa VS, Danzmann LC. Emerging Topics in Heart Failure: Heart Failure with Preserved and Mid-Range Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):949-52. doi: 10.36660/abc.20201105.
5. 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.
6. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
7. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline Characteristics of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(12):2383-92. doi: 10.1002/ejhf.2064.
8. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the Effects of Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibition with Empagliflozin on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: Rationale for and Design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1279-87. doi: 10.1002/ejhf.1596.
9. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
10. Huynh K. Empagliflozin Improves Clinical Outcomes for HFpEF in EMPEROR-Preserved. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(11):737. doi: 10.1038/s41569-021-00627-z.
11. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, Brueckmann M, Böhm M, Chopra VK, et al. Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2022;145(3):184-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.
12. Butler J, Siddiqi TJ, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Zannad F, et al. Early Benefit with Empagliflozin in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 [ahead of print]. doi: 10.1002/ejhf.2420.
13. Packer M, Zannad F, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Influence of Endpoint Definitions on the Effect of Empagliflozin on Major Renal Outcomes in the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(10):1798-9. doi: 10.1002/ejhf.2334.
14. Volpe M, Patrono C. The EMPEROR-Preserved Study: End of the Search for the "Phoenix" or Beginning of a New Season for Trials in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(45):4621-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehab715.
15. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation.* 2021;144(15):1193-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657.



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