

## Lições do EMPEROR Preserved

### Lessons from the EMPEROR Preserved

Ivna Girard Cunha Vieira Lima<sup>1</sup> e Edimar Alcides Bocchi<sup>1</sup>

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (UNTCL – InCor – HC-FMUSP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Em ensaios clínicos randomizados, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2) se mostraram eficazes em reduzir o risco de morte cardiovascular (CV) e hospitalização por insuficiência cardíaca crônica (ICC), além de desfechos renais, independente da presença de diabetes. Apesar desses achados em pacientes com fração de ejeção (FE) reduzida (ICFEr), subanálises realizadas retrospectivamente em pacientes com diabetes tipo 2 sugerem que muitos dos eventos prevenidos aconteceram em pacientes com FE ventricular esquerda (FEVE) maior que 40%.<sup>1</sup> Nesse sentido, foi publicado o EMPEROR-Preserved que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da empagliflozina na população com ICFEp. Um total de 5988 pacientes com FEVE > 40% foram randomizados (empagliflozina ou placebo) e acompanhados por 26,2 meses; 45% dos participantes eram mulheres, sintomáticas com classe funcional de NYHA II a IV, uma hospitalização no último ano e com N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-PRO-BNP) acima de 300 pg/mL se em ritmo sinusal ou acima de 900 pg/mL se em FA. Os resultados encontrados para o desfecho combinado de morte CV ou internação por IC, para empagliflozina vs. placebo, foi de 13,8% vs. 17,1% com um hazard-ratio (HR) de 0,79 e intervalo de confiança de 95% (IC) de 0,69-0,90,  $p < 0,001$ . Não houve diferença significativa em morte CV, com HR de 0,91 (IC 95% 0,76-1,09), mas se observou significativa diferença em internação por IC com HR 0,71 (IC 95% 0,60-0,83), independente da presença de diabetes. Porém, esse efeito benéfico da empagliflozina não foi detectado nos pacientes com FE > 60% com HR de 0,87 (IC 95% 0,69-1,1), em análise de subgrupos com suas limitações.<sup>2</sup>

Quando estratificamos os desfechos por FE, vemos que 33% dos pacientes tinham FE entre 41 e 49% e o restante tinha FE > 50%. Não houve modificação do efeito da medicação quando comparamos pacientes com fração de ejeção maior que 50% e menor que 60% ou entre 41 e 49%, conforme mostrado na tabela 1. A empagliflozina foi superior ao placebo na melhoria do desfecho combinado independentemente da presença de diabetes em pacientes com ICFEp. O benefício foi

impulsionado principalmente pela redução na hospitalização por ICC e não pela mortalidade CV, o que parece ser independente da FE de base, inclusive entre pacientes com FE entre 50% e 60%.<sup>2</sup> Com esses resultados, a empagliflozina foi aprovada para o tratamento de pacientes com esse perfil e gerou entusiasmo na comunidade científica. Medicamentos usados previamente, como candesartana, espirolactona e sacubitril-valsartana, quando tiveram algum benefício, esse foi modesto e predominante em populações com FE menores.<sup>3</sup>

Apesar de o mecanismo de ação da droga não ser bem entendido, uma redução importante em hospitalização devido a uma causa com incidência crescente no mundo e que gera altos custos aos serviços de saúde públicos e privados parece ser relevante. Outro ponto a ser discutido é o da classificação histórica da ICC conforme cortes de FEVE. A comparação de trabalhos com as medicações utilizadas para o seu tratamento sugere que em diferentes espectros de FE temos diferentes tipos de resposta às drogas usadas. Nos estratos mais baixos (ICFEr), observa-se um benefício em relação à mortalidade e nos estratos mais altos (ICFEp), melhorias na redução de hospitalização.

Colocando esses resultados em perspectiva, a despeito das potenciais diferenças entre as populações e desfechos analisados, temos três principais *trials* que testaram as classes de remédios para o tratamento de ICFEp: o PARAGON-HF<sup>4</sup> (inibidores de neprilisina), o EMPEROR-Preserved<sup>2</sup> (iSGLT2) e o TOPCAT<sup>5</sup> (antagonistas dos receptores de mineralocorticoides). No estudo PARAGON-HF<sup>4</sup> (pacientes com FE > 45%) não houve benefício nem para desfecho combinado, nem para hospitalização ou morte CV. Realizando uma análise de subgrupos, gerou-se a hipótese a ser confirmada de que o desfecho combinado de hospitalização e morte CV seria reduzido com sacubitril-valsartana para o estrato de FE < 57% e em mulheres. Uma análise exploratória do “pool” de pacientes dos estudos PARAGON-HF e PARADIGM-HF também sugerem esta hipótese. No estudo TOPCAT (pacientes com FE > 45%) a espirolactona mostrou ter efeito modesto nas hospitalizações por IC, que era um componente do desfecho primário juntamente com morte CV e parada cardíaca abortada. Houve maior incidência de hiperpotassemia e aumento dos níveis de creatinina. Uma análise de subgrupo sem interação, sugeriu que pacientes com FE menor que a mediana (mas não menor que 50%) poderiam se beneficiar mais da medicação.

Apesar das diferenças para o desfecho de hospitalização por IC, análises exploratórias/subgrupos a serem comprovadas sugerem a hipótese que pacientes com FE entre 40% e 60% poderiam se beneficiar com sacubitril-valsartana, ou espirolactona. Entretanto, a empagliflozina foi a única medicação que até o momento mostrou benefício na hospitalização por IC tanto em pacientes com FE ≤ 40%

### Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Insuficiência Cardíaca Diastólica; Doenças Cardiovasculares

**Correspondência:** Ivna Girard Cunha Vieira Lima •  
HCFMUSP – UNTCL – Av. Dr. Enéas de Carvalho, 44. CEP 05403-000,  
Cerqueira Cesar, São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: ivna\_cunha@hotmail.com  
Artigo recebido em 06/07/2022, revisado em 26/08/2022,  
aceito em 26/08/2022

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abchf.20220072>

**Tabela 1 – Resultados da empagliflozina para diferentes estratos de fração de ejeção**

Desfecho	% de eventos empagliflozina FE ≥50%	% de eventos placebo FE ≥50%	p	% de eventos empagliflozina FE 41 e 49%	% de eventos placebo FE 41 e 49%	p	p da interação
Combinado	6,7%	8,0%	0,02	7,2%	10%	0.002	0,27
Morte por todas as causas	6,1%	6,1%	0,84	7,7%	8,0%	0,72	> 0,05
Internação total	4,5%	5,7%	0.013	3,8%	6,5%	<0,001	0,06
Qualidade de vida (KCCQ)	4,24	2,78	0,006	4,86	3,3	0,043	0,92

FE: fração de ejeção; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; dados retirados do estudo Emperor-Preserved.<sup>2</sup>

ou FE >40% conforme os estudos EMPEROR-REDUCED e EMPEROR-PRESERVED respectivamente. Esses resultados colocam em discussão o uso de pontos de corte para FE na classificação dos pacientes e abrem um gap na evidência sobre o que acontece na população com FE maior que 60%, onde os benefícios conseguidos e avaliados por análises de subgrupo não se mantêm.<sup>6,7</sup>

Em conclusão, apesar de o mecanismo de ação dos iSGLT2 não ser totalmente esclarecido, essas medicações têm efeito em reduzir hospitalização por ICC, independente da presença de diabetes e aparentemente a despeito da FE. Dentre as possibilidades terapêuticas disponíveis, essa classe de drogas parece ter o maior benefício encontrado até então. Entretanto, ainda existem questionamentos não solucionados, como o de como e quando efetivamente conseguiremos medicações que atuam na mortalidade CV ou de qualquer causa em pacientes com ICfEp e por que nenhuma das drogas parece ser efetiva na população com FE maior que 60%.

## Referências

- 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 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183.
- 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.
- Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical Phenotypes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-184. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
- Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation.* 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Spironolactone in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
- 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):1193-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima IGC

## 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.



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