

Novas Perspectivas no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada com os Inibidores de SGLT-2

New Perspectives in the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with SGLT-2 Inhibitors

José Natthananel de Aquino Gomes,¹ Milena dos Santos Barros Campos,^{1,2,3} Carlos Aurélio Santos Aragão,^{1,4} Antonio Carlos Sousa^{2,3,5}

Universidade Tiradentes,¹ Aracaju, SE – Brasil

Hospital São Lucas Sergipe,² Aracaju, SE – Brasil

Unidade do Sistema Cardiovascular do Hospital Universitário da UFS,³ Aracaju, SE – Brasil

Fundação Beneficência Hospital Cirurgia Insuficiência Cardíaca e Transplante,⁴ Aracaju, SE – Brasil

Universidade Federal de Sergipe (UFS),⁵ Aracaju, SE – Brasil

Figura Central: Novas Perspectivas no Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada com os Inibidores de SGLT-2



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy

OS iSGLT2 NA ICFEP

1. TEMA

A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) é, atualmente, pauta de uma série de discussões acerca do seu manejo clínico, principalmente no tocante ao uso dos iSGLT2.

2. ESTUDOS

Os estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER foram essenciais para a consolidação dos iSGLT2 no tratamento da ICFEP.

3. REVISÃO

A revisão de literatura integrativa proposta objetiva esclarecer os reais desfechos resultantes do uso dos iSGLT2 na síndrome estudada.

4. A CONCLUSÃO

Os iSGLT2 mostram-se superiores a outras medicações utilizadas empiricamente no tratamento da ICFEP, diminuindo risco de internações por IC e disfunção diastólica de ventrículo esquerdo, mas sem impactar no risco de morte cardíaca.

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2025; (5)1:e20240032

Novas perspectivas no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada com os inibidores de SGLT-2.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca Diastólica; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Tratamento Farmacológico; Eficácia

Correspondência: José Natthananel de Aquino Gomes •

Universidade Tiradentes – Medicina Av. Murilo Dantas, 300. CEP 49032-490, Bairro Farolândia, Aracaju, SE – Brasil

E-mail: natthanaelaquinog@gmail.com

Artigo recebido em 16/05/2024, revisado em 08/11/2024, aceito em 15/01/2025

Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240032>

Resumo

O tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) sempre representou um desafio no manejo clínico. A descoberta dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) como eficientes protetores cardíacos trouxe à possibilidade de tratamento da ICFEP, tema impulsionado por estudos robustos como o EMPEROR-Preserved e DELIVER. O presente trabalho objetiva identificar os principais estudos sobre os iSGLT2 e os desfechos primários na ICFEP

A pesquisa qualificada foi realizada nas bases de dados indexados BVS e Pubmed, tendo como critérios de inclusão

ensaios clínicos randomizados, metanálises e análises de ensaios clínicos, texto completo disponível e publicação nos últimos 5 anos.

Foram selecionados 11 artigos para compor a revisão.

Os iSGLT2 mostram eficácia no tratamento da ICfEP, reduzindo a internação por insuficiência cardíaca nesta população e melhorando a função diastólica ventricular, mas não alterando risco de morte cardíaca isoladamente.

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica, caracterizada por sintomas e/ou sinais causados por anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por níveis elevados de peptídeos natriuréticos e/ou evidência de congestão pulmonar ou sistêmica.¹ A classificação da IC refere-se à fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE). Quando esta é inferior a 40%, é categorizada como IC com FE reduzida (ICFER) e quando a FE se encontra acima de 50%, é classificada como IC com FE preservada (ICFEP). Por outro lado, uma vez que a FE tem seu valor entre 40% e 50%, caracteriza a IC com FE levemente reduzida (ICFELR).²

A terapia padrão para ICFEP inclui controle das comorbidades, educação sobre autocuidado, exercícios físicos regulares, perda de peso e diuréticos (geralmente diurético de alça) para aqueles com sintomas de congestão pulmonar e/ou sistêmica evidentes.³ Mas o tratamento da ICFEP demonstrava lacunas, haja vista que estudos revelavam o arsenal medicamentoso sem resultados significativos na redução de mortalidade.⁴

Os iSGLT2 têm efeito hipoglicemiante mediado pela glicosúria, impedindo a reabsorção tubular de glicose nos néfrons; mecanismo que desencadeia poucos efeitos colaterais e mostra-se bastante efetivo no controle glicêmico. Antes restritos à sua função como antidiabetogênicos, demonstraram efeitos positivos no manejo clínico da IC.^{2,5}

A introdução dessa classe como cardioprotetora foi impulsionada pelo ensaio clínico randomizado EMPA-REG OUTCOME, em 2015, no qual a empagliflozina mostrou redução de 14% do risco de morte cardiovascular em pacientes com mais de 18 anos, portadores de Diabetes Mellitus (DM) e com doença cardiovascular aterosclerótica, em comparação ao grupo placebo.⁶ Posteriormente, os estudos EMPEROR-Reduced e DAPA-HF tornaram clara a função dos iSGLT2 como úteis e seguros no manejo clínico da ICfEP independente da presença de DM, sedimentando, assim, a recomendação desse medicamento nas últimas diretrizes.⁷

A presente revisão tem como objetivo identificar os principais estudos sobre os iSGLT2 e os desfechos primários na ICfEP.

Métodos

O presente trabalho consiste na elaboração de uma revisão integrativa da literatura, cuja busca qualificada foi realizada somente pelo autor principal nas bases de dados indexadas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed.

Os descritores utilizados para a busca, segundo o DeCS/MeSH, foram “Insuficiência Cardíaca Diastólica”, “Inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2”, “Tratamento Farmacológico” e “Eficácia”. Vale ressaltar que “Insuficiência Cardíaca Diastólica” foi o único descritor encontrado na busca para referir-se à entidade ICfEP.

Na busca realizada na Pubmed, os descritores supracitados foram escritos de modo que foi aplicado entre eles o operador booleano “AND”. Já na busca qualificada na BVS, foram também incluídos os descritores nas línguas inglesa e espanhola. Os descritores traduzidos para língua inglesa e contemplados no DeCS/MeSH foram: “Heart Failure, Diastolic”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors”, “Drug Therapy” e Efficacy. Já os descritores na língua espanhola foram: “Insuficiencia Cardíaca Diastólica”, “Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2”, Quimioterapia e Eficacia. Para a busca, os descritores equivalentes foram digitados separados pelo operador booleano “OR”, enquanto os quatro trios de descritores diferentes foram separados pelo operador booleano “AND”.

Como critérios de inclusão para seleção dos estudos, foram utilizados: texto completo disponível, artigos em inglês, ensaios clínicos randomizados, metanálises e análises de ensaios clínicos publicados nos últimos 5 anos. Foram encontrados 70 artigos, sendo excluído 1 duplicado. A partir da leitura dos títulos e resumos, restaram 11 artigos para composição da revisão. A avaliação dos artigos, assim como a busca, foi realizada somente pelo autor principal. A Figura 1, apresentada logo a seguir, sintetiza as etapas da busca dos artigos.

Resultados

A amostra final do presente estudo foi composta por 11 artigos, dentre eles 2 metanálises, 3 ensaios clínicos randomizados e 6 análises de ensaios clínicos. Todos os participantes eram portadores de IC e se contemplava indivíduos com FE preservada, portadores ou não de DM tipo 2. Os medicamentos utilizados nas intervenções foram dapagliflozina, empagliflozina, luseogliflozina, canagliflozina, ertugliflozina e sotagliflozina. A Tabela 1 resume a análise dos resultados dos estudos.

Discussão

Os estudos da presente revisão apontam, em sua maioria, efeitos benéficos dos iSGLT2 no manejo clínico de pacientes com ICfEP, corroborando, assim, o seu uso nesta síndrome clínica, avaliados principalmente pelos estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER (Figura Central). O EMPEROR-Preserved consistiu num ensaio clínico com 5.988 indivíduos que exibiam FEVE $\geq 40\%$, submetendo indivíduos randomizados à intervenção com empagliflozina, demonstrou redução de 21% no desfecho primário composto por morte cardiovascular e primeira hospitalização por IC no grupo que recebeu a medicação.¹⁷ Já o DELIVER, avaliando a dapagliflozina, incluiu 6.263 indivíduos com FEVE $\geq 40\%$ e demonstrou redução de 18% em seu desfecho primário composto por morte cardiovascular, hospitalização por

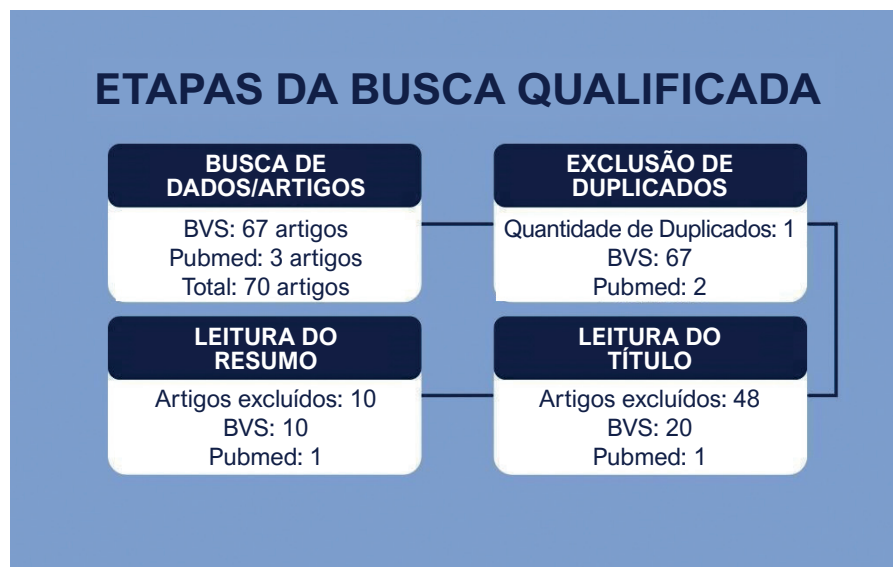


Figura 1 – Fluxo das Etapas de Busca. Fonte: Próprio Autor (2024).

IC ou visita urgente por IC através da intervenção.¹⁸ Esses resultados permitiram a atualização das diretrizes no tocante ao manejo clínico da ICFEF. Em 2022, a atualização da Diretriz Americana de Insuficiência Cardíaca abordou, pela primeira vez, o uso da dapagliflozina e empagliflozina no tratamento da ICFEF como recomendação classe IIa.¹⁹ No ano seguinte, a atualização da diretriz europeia estabeleceu os iSGLT2 com recomendação classe I no tratamento da ICFEF.³ Na Figura 2, está o fluxograma explicitando a linha temporal dos trabalhos que constituíram a validação dos iSGLT2 como úteis no tratamento da IC.

Vale ressaltar, que os estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER, contemplaram indivíduos com IC FELR e ICFEF. Análise pré-especificada do EMPEROR-Preserved comparou os efeitos da empagliflozina em indivíduos com FE preservada e intermediária do estudo, obtendo como resultado redução de 17% no desfecho primário composto por morte cardiovascular e hospitalização por IC nos pacientes com ICFEF (os quais somavam 4005 entre os 5988 do estudo), havendo redução de 22% em hospitalização por IC isoladamente nesse grupo. Tais estudos endossam as atualizações nas últimas diretrizes sobre manejo clínico da ICFEF.⁷

Foi feito Subanálise do Programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), a qual envolveu pacientes com DM2 e Doença Arterial Coronariana (DAC), identificando aqueles que tinham ICFEF e IC FER, objetivando definir efeitos da canagliflozina entre tais indivíduos. Foi descrito que, dentre as 10.142 pessoas envolvidas no CANVAS, 101 pacientes tiveram eventos relacionados à ICFEF e, ao final do programa, houve redução da taxa de risco de eventos de IC fatal ou hospitalização por IC bastante similar entre os indivíduos com ICFEF e IC FER.⁸

A ICFEF pode, também, causar outras repercussões cardiovasculares, dentre elas o desenvolvimento de arritmias

atriais. Estudo com ratos obesos submetidos à intervenção com sotagliflozina, demonstrou melhora da remodelação do átrio esquerdo, avaliado por meio da ecocardiografia, e do quadro de ICFEF metabólica, além da redução da intensidade dos eventos arritmicos, porém sem influenciar na sua frequência. Ademais, a sotagliflozina é inibidor de SGLT1 e SGLT2 porém é importante salientar que, majoritariamente, não há drogas inibidoras de SGLT1 pois reduzem a absorção de carboidratos, elevando o risco de diarreia.¹¹

Além dos resultados de desfechos primários dos principais estudos elucidados, outras variáveis foram analisadas, como foi realizado em um subestudo do EMPEROR-Preserved, o qual avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde, utilizando o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ). Dividiram-se os pacientes em tercís iniciais do KCCQ Clinical Summary Score (CSS; as pontuações variam de 0 a 100, com as mais altas indicando menos sintomas e limitações físicas) em indivíduos com ICFEF submetidos à intervenção com empagliflozina. Houve melhora clínica em todos os tercís de indivíduos em 12 semanas, o que foi sustentado por pelo menos um ano.¹⁴

A análise pré-especificada buscou avaliar diferenças no efeito dos iSGLT2 em homens e mulheres, fazendo análise agrupada dos estudos DAPA-HF e do DELIVER. Não foi encontrada diferença significativa no efeito dessa classe farmacológica quanto ao sexo.¹² As variáveis descritas entre os indivíduos pelos autores, como gênero, não pareceram enviesar o resultado. Observa-se, por exemplo, que apesar de as mulheres terem maior FEVE no início do estudo, apresentavam piores pontuações no KCCQ-CSS do que os homens.¹⁴

Propõe-se que a disfunção diastólica do VE seja um quadro subjacente em indivíduos portadores de ICFEF.¹⁰ Análise do estudo EmDia, contemplando 144 pacientes diabéticos com relação E/E' ventricular esquerda elevada

Tabela 1 – Sínteses dos Resultados

Título	Autores	Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Objetivos	Resultados
Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus.	Figtree et al. ⁸	2019	Análise de ensaio clínico randomizado	Esclarecer possíveis efeitos distintos da canagliflozina em eventos na ICFER versus ICER na população do CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study).	Dentre os 10.142 participantes do estudo CANVAS, 1.461 apresentavam história prévia de IC. Durante as 188,2 semanas do estudo, 101 pacientes apresentaram primeiro evento de ICFER, 122 de ICER e 61 não tinham fração de ejeção conhecida. A canagliflozina em comparação ao placebo, reduziu eventos fatais de IC ou hospitalização em pacientes com DM e alto risco cardiovascular, sem nenhuma diferença clara nos efeitos sobre eventos de ICFER versus ICER.
Effect of Luseogliflozin on Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients With Diabetes Mellitus.	Ejiri et al. ⁹	2020	Ensaio multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Avaliar efetividade da luseogliflozina no tratamento de ICFER de indivíduos portadores de DM2.	A partir da randomização de 169 indivíduos, 86 receberam intervenção com luseogliflozina e 83 com voglibose, não houve redução significativa da concentração de BNP entre os pacientes tratados com os dois fármacos em 12 semanas.
Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetic mellitus patients with chronic heart failure.	Tanaka et al. ¹⁰	2020	Análise de estudo multicêntrico prospectivo	Investigar efeito da dapagliflozina na função diastólica de VE em pacientes com DM2 e IC estável.	Em um estudo contemplando 53 indivíduos, a dapagliflozina promoveu melhora da função miocárdica longitudinal do VE e, por conseguinte, melhora da função diastólica do VE. Houve diminuição do E/e' significativamente de 9,3 para 8,5 cm/s em 6 meses após a administração de dapagliflozina (p = 0,020),
Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF.	Bode et al. ¹¹	2021	Ensaio clínico	Elucidar efeitos do tratamento com sotagliflozina no remodelamento do átrio esquerdo e na arritmogênese celular a partir de estudo com ratos portadores de ICFER.	O volume do átrio esquerdo dos ratos, obtido por ecocardiografia, era aumentado. A sotagliflozina conteve o aumento atrial e diminuiu intensidade dos eventos arritmogênicos dos animais.
Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial.	Kusunose et al. ¹²	2021	Análise de ensaio clínico randomizado	Avaliar os efeitos da canagliflozina e da glimepirida nos níveis de NT-pró BNP nos indivíduos que participaram do estudo CANDLE.	Dentre os 233 indivíduos do estudo CANDLE, 133 foram randomizados para intervenção medicamentosa com canagliflozina e 120 para glimepirida. No grupo com maior comprometimento da função diastólica, a canagliflozina pareceu reduzir mais o nível de NT-proBNP em comparação com aqueles observados no grupo glimepirida, apesar de não ter apresentado significância estatística.
Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: A meta-analysis.	Zhao et al. ¹³	2022	Metanálise	Avaliar a eficácia dos iSGLT2 em todo o espectro de frações de ejeção da IC a partir de 13 estudos.	Dentre os estudos, sete tinham desfecho primário composto de morte cardíaca ou internação por IC, oito relatavam desfecho de morte cardíaca e 9 tinham como desfecho primário internação por IC. Dois estudos incluíam indivíduos com ICFER, seis trabalhos com ICER, enquanto quatro contemplavam ICFER e ICER. Os iSGLT2, nos pacientes com ICFER, reduziram o desfecho composto de morte cardíaca ou reinternação por IC, mas não em morte cardíaca isoladamente, resultado encontrado apenas em pacientes com ICER.

Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved.	Anker et al. ⁴	2022	Análise pré-especificada de ensaio clínico randomizado	Avaliar efeito da empagliflozina nos indivíduos do ensaio EMPEROR-Preserved (n= 5988) de acordo com divisão em duas categorias: fração de ejeção preservada (≥ 50%) e fração de ejeção intermediária (41-49%).	Dentre os indivíduos envolvidos, 4005 indivíduos (66,9%) eram portadores de ICFCP, enquanto 1983 deles (33,1%) possuíam IC com fração de ejeção intermediária. Houve redução do desfecho primário composto de risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC de forma similar nas duas categorias de fração de ejeção avaliadas. A empagliflozina reduziu o desfecho primário de morte cardíaca e primeira hospitalização por IC em 22% em comparação com o grupo placebo analisando o subgrupo com ICFCP separadamente, enquanto a redução do mesmo desfecho foi de 29% para os pacientes com FEVE intermediária. Em ambos os grupos, a empagliflozina não promoveu redução em morte cardíaca isoladamente.
Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial.	Butler et al. ¹⁴	2022	Análise de ensaio clínico randomizado	Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde dos indivíduos envolvidos no estudo EMPEROR-Preserved através do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ).	Os 5942 indivíduos envolvidos foram divididos em três grupos de acordo com o escore inicial do KCCQA: <62,5, 62,5-83,3 e ≥ 83,3. A empagliflozina melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde, o qual foi sustentado por pelo menos 1 ano.
Effects of empagliflozin on left ventricular diastolic function in addition to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus-results from the randomized, double-blind, placebo-controlled EmDia trial.	Prochaska et al. ⁶	2023	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	Avaliação da efetividade da empagliflozina em comparação com grupo placebo na função diastólica do ventrículo esquerdo em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevada contemplados pelo ensaio clínico EmDia.	Um total de 144 pacientes com DM2 e uma razão E/e' ventricular esquerda elevada. Após 12 semanas de intervenção, a empagliflozina resultou em uma diminuição significativamente maior da razão E/e' em relação ao placebo.
Efficacy of SGLT2-inhibitors across different definitions of heart failure with preserved ejection fraction.	De Marzo et al. ¹⁵	2023	Metanálise	Avaliar eficácia de iSGLT2 em pacientes que integraram ensaios clínicos randomizados de fase 3 com ICFCP (FE>40%), com base em critérios clínicos, bioquímicos e ecocardiográficos.	Os estudos contemplados foram: EMPEROR-Preserved, DELIVER, SOLOIST-WHF e quatro CVOTs, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV e SCORED, sendo assim incluídos 14034 indivíduos. O iSGLT2 reduziu o risco de morte cardiovascular e de hospitalização por IC em todos os ensaios clínicos randomizados, independentemente de como a ICFCP fora diagnosticada.
Sex Differences in Characteristics, Outcomes, and Treatment Response With Dapagliflozin Across the Range of Ejection Fraction in Patients With Heart Failure: Insights From DAPA-HF and DELIVER.	Wang et al. ¹⁶	2023	Análise agrupada pré-especificada	Elucidar possíveis diferenças em relação à segurança e eficácia dos iSGLT2 em cada sexo na ICFCP e ICFCR.	Nos ensaios DAPA-HF (n= 4744) e DELIVER (n= 6263) o sexo não modificou o efeito da dapagliflozina em todo o espectro de fração de ejeção.

Fonte: Próprio Autor (2024). ICFCP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFCR: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; VE: ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo



Figura 2 – Linha temporal dos principais trabalhos que constituíram a validação dos iSGLT2 como úteis no tratamento da IC. Fonte: Próprio Autor (2024). IC FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IC FEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

(preditor de remodelação cardíaca), sendo 21 deles portadores de IC FEP; demonstrou resultado positivo em seu desfecho primário, o qual consistia em alteração desse preditor em 12 semanas de intervenção com empagliflozina, configurando melhora da função diastólica.⁵ De modo similar, análise de estudo multicêntrico prospectivo, abrangendo indivíduos com IC FEP e IC FEP demonstrou a eficácia da dapagliflozina na diminuição do preditor de função miocárdica E/e', o qual consiste na razão entre o fluxo mitral e as velocidades anulares mitrais. O resultado foi mais significativo nos pacientes com IC FEP.¹⁰

Outrossim, o conhecimento sobre o efeito dos iSGLT2 nos níveis de peptídeos natriuréticos, como NT-proBNP e BNP, é também importante para o esclarecimento dos mecanismos desses antidiabéticos na síndrome estudada. O peptídeo natriurético cerebral (BNP) é produzido como resultado de altas pressões e volumes nas câmaras cardíacas, sendo padrão-ouro para o diagnóstico e o prognóstico da IC, enquanto o NT-proBNP é um peptídeo inativo, formado pela porção N-terminal do pró-hormônio proBNP, originando também o

BNP.²⁰ Um subestudo do CANVAS, considerando pacientes diabéticos e com disfunção diastólica, demonstrou tendência à redução dos níveis de NT-proBNP com o uso de canagliflozina em 12 semanas. Os autores trouxeram ainda que o efeito desse iSGLT2 sobre o marcador bioquímico em pauta é mais evidente em indivíduos com níveis maiores de disfunção diastólica.¹² Em contrapartida, outro ensaio multicêntrico randomizado, contemplando pacientes com IC FEP e diabéticos, demonstrou ausência de diferenças significativas nos níveis de BNP com uso de luseogliflozina ou voglibose em 12 semanas.⁹

Ademais, existem algumas lacunas em relação ao uso dos iSGLT2 na IC FEP. Os estudos EMPEROR-Reduced e DELIVER tiveram resultados positivos para desfechos compostos mas não isolados. Uma metanálise que contemplou 7 estudos robustos com o uso de iSGLT2 mostrou que a empagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina e ertugliflozina reduziram o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em ensaios clínicos randomizados de IC e ensaios de resultados cardiovasculares. Entretanto, os iSGLT2 não foram superiores ao placebo para morte cardiovascular ou morte por todas

as causas em todos esses estudos.¹⁵ De forma similar, outra metanálise, por meio da análise agrupada de 13 ensaios clínicos randomizados, objetivou esclarecer o real impacto dos iSGLT2 em morte cardiovascular em indivíduos com ICPEP e ICFER. Os autores abordaram o fato de grande parte dos estudos sobre iSGLT2 selecionarem morte cardíaca como desfecho secundário e diminuir o potencial estatístico dessa análise. Entre os componentes do estudo, 8 trabalhos abordaram morte cardíaca como desfecho primário simples, enquanto 7 deles definiriam desfecho primário composto por morte cardíaca ou internação por IC. Como resultado, foi observado que o grupo de indivíduos com ICPEP submetidos à intervenção com iSGLT2 não tiveram redução do risco de morte cardíaca em comparação ao placebo.¹³

Salienta-se que os estudos com inibidores de SGLT2 no contexto da ICPEP demonstraram redução de hospitalização por IC assim como melhoria de qualidade de vida, não havendo redução de mortalidade. Porém, analisando os subgrupos, o benefício preponderante dos estudos ocorreu no grupo de pacientes com FE entre 40 e 50%, ou seja, grupo com FE levemente reduzida.²¹

Ainda não há dados claros na literatura mostrando o mecanismo responsável pelo benefício no coração, porém estudos, como o EMPA VISION, geram a hipótese de que o aumento dos corpos cetônicos pela droga provoca o aumento do inotropismo, assim como melhora a função mitocondrial pela otimização do ATP intramiocárdico.²² É importante salientar o papel dos iSGLT2 no atual manejo clínico da Doença Renal Crônica (DRC), condição que compartilha fatores de risco com a ICPEP; destacando, assim, o grande estudo EMPA-KIDNEY, o qual mostrou que a empagliflozina foi capaz de retardar o declínio da taxa de filtração glomerular em 50% num período de 2 anos.²³

Referências

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80. doi: 10.1002/ehfj.2115.
2. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
3. 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.
4. Anker SD, Butler J, Usman MS, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Efficacy of Empagliflozin in Heart Failure with Preserved versus Mid-Range Ejection Fraction: A Pre-Specified Analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med.* 2022;28(12):2512-20. doi: 10.1038/s41591-022-02041-5.
5. Issa VS. Is There Room for New Drugs in the Treatment of Advanced Heart Failure: SGLT2? *ABC Heart Fail Cardiol.* 2022;2(2):195-7. doi: 10.36660/abchf.20220030.

Conclusão

Pacientes portadores de ICPEP são beneficiados pela integração dos iSGLT2 no manejo clínico, apresentando resultados positivos em relação às outras medicações utilizadas empiricamente. Houve redução do risco de internação por IC e melhora da função diastólica ventricular esquerda, mas não apresentou desfecho significativo em risco de morte cardíaca de forma isolada.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Gomes JNA; Análise e interpretação dos dados: Gomes JNA, Campos MSB; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Gomes JNA, Campos MSB, Aragão CAS, Sousa AC.

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.

6. Prochaska JH, Jünger C, Schulz A, Arnold N, Müller F, Heidorn MW, et al. Effects of Empagliflozin on Left Ventricular Diastolic Function in Addition to Usual Care in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus-Results from the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EmDia Trial. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(7):911-22. doi: 10.1007/s00392-023-02164-w.
7. Verma S, McGuire DK, Kosiborod MN. Two Tales: One Story: EMPEROR-Reduced and DAPA-HF. *Circulation.* 2020;142(23):2201-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051122.
8. Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, Perkovic V, Mahaffey KW, Zeeuw D, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019;139(22):2591-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040057.
9. Ejiri K, Miyoshi T, Kihara H, Hata Y, Nagano T, Takaishi A, et al. Effect of Luseogliflozin on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e015103. doi: 10.1161/JAHA.119.015103.
10. Tanaka H, Soga F, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Positive Effect of Dapagliflozin on Left Ventricular Longitudinal Function for Type 2 Diabetic Mellitus Patients with Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):6. doi: 10.1186/s12933-019-0985-z.
11. Bode D, Semmler L, Wakula P, Hegemann N, Primessnig U, Beindorff N, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 Inhibition Improves Left Atrial

- Dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):7. doi: 10.1186/s12933-020-01208-z.
12. Kusunose K, Imai T, Tanaka A, Dohi K, Shiina K, Yamada T, et al. Effects of Canagliflozin on NT-proBNP Stratified by Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: A Sub Analysis of the CANDLE Trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):186. doi: 10.1186/s12933-021-01380-w.
 13. Zhao L, Guo W, Huang W, Wang L, Huang S. Benefit of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Survival Outcome is Related to the Type of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;187:109871. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.
 14. 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.
 15. De Marzo V, Savarese G, Porto I, Metra M, Ameri P. Efficacy of SGLT2-Inhibitors Across Different Definitions of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Med.* 2023;24(8):537-43. doi: 10.2459/JCM.0000000000001504.
 16. Wang X, Vaduganathan M, Claggett BL, Hegde SM, Pabon M, Kulac JJ, et al. Sex Differences in Characteristics, Outcomes, and Treatment Response with Dapagliflozin Across the Range of Ejection Fraction in Patients with Heart Failure: Insights from DAPA-HF and DELIVER. *Circulation.* 2023;147(8):624-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062832.
 17. 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/ehf.2064.
 18. Bayes-Genis A. The DELIVER Trial: The Beginning of the End of Ejection Fraction Tyranny. *Eur Cardiol.* 2022;17:e30. doi: 10.15420/ecr.2022.44.
 19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1757-80. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.011.
 20. Ávila DX, Lira MTSS, Motta D, Villacorta H. How Can Biomarkers Be Useful in the Management of Acute Heart Failure? *ABC Heart Fail Cardiomyop.* 2023;3(2): e20230072. doi: 10.36660/abchf.20230072.
 21. 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.
 22. Hundertmark MJ, Agbaje OF, Coleman R, George JT, Grempler R, Holman RR, et al. Design and Rationale of the EMPA-VISION Trial: Investigating the Metabolic Effects of Empagliflozin in Patients with Heart Failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2580-90. doi: 10.1002/ehf2.13406.
 23. Herrington WC, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.

