

Avanços na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP): O uso de inibidores de SGLT-2

Advances in the therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF): The use of SGLT-2 inhibitors

DOI:10.34119/bjhrv6n1-024

Recebimento dos originais: 05/12/2022

Aceitação para publicação: 04/01/2023

Francisco de Souza Arnaud Júnior

Mestre em Ensino de Química pela Universidade Federal do Ceará (UFC)

Instituição: Faculdade Princesa do Oeste (FPO)

Endereço: Rua Zacarias Carlos de Melo, 1000, São Vicente, Crateús - CE

E-mail: arnaud.junior@fpo.edu.br

Renan Daniel de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidad Privada del Este - Paraguay

Endereço: Km 6 1/2, Ñasaindy, Ciudad del Este, Alto Paraná - Paraguay

E-mail: renan.daniel@outlook.com

Rafaella de Abreu Cândido

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Santa Maria

Endereço: Br 230, km 504, Cristo Rei

E-mail: rafaabreuc21@gmail.com

Ananda Jéssica Gonçalves Maia

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidad Autónoma San Sebastián (UASS – PJC)

Endereço: Alejo García con cerro León y tenente Herrero - Pedro Juan Caballero PY

E-mail: anandajessica@gmail.com

Felipe Lamas Peixoto

Graduação em Medicina

Instituição: Prefeitura Municipal de Inhapi

Endereço: Av. Moacir de Matos, 49, Centro Caratinga - MG

E-mail: felipelamaspeixoto@hotmail.com

Lucas Arruda de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Ceuma

Endereço: Rua Anapurus, 01, Renascença 2, São Luís – MA, CEP: 65075-120

E-mail: l.arruda.s@hotmail.com

Alexandre Apolo Silva Coelho

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará

Endereço: R. Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA

E-mail: alexandre.apolo.coelho@gmail.com

Fabrcia Batista e Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: Rua Líbano, 66, Itapoã, Belo Horizonte - MG

E-mail: fabriciabatista27@hotmail.com

Juliana Paolla Silva Mansur

Graduação em Medicina

Instituição: Prefeitura de Belo Horizonte

Endereço: Centro de Saúde Vale do Jatobá, Rua Luiz Leite de Faria, 171,
Belo Horizonte - MG

E-mail: julianapaolla@gmail.com

Ana Paula Sales de Araújo

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA)

Endereço: Avenida Almirante Barroso, 3775, Souza, Belém - PA

E-mail: paulasalesaraujo@gmail.com

Helene Ribeiro

Graduação em Medicina

Instituição: Instituto Master de ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: heleneribeiro06@gmail.com

George Júlio Dantas Martins

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Av. dos Portugueses, 1966, Vila Bacanga, São Luís - MA

E-mail: juliодantas246@gmail.com

Andrew Pereira da Silva

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Avenida Marielle Franco, S/N, Km 59, Nova, Caruaru - PE

E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

Vitor Hugo Auzier Lima

Doutorando em Biotecnologia com ênfase em Saúde

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Rua Augusto Corrêa, 01, Guamá, Belém - PA

E-mail: vitorauzier@hotmail.com

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais prevalente de IC em pacientes com mais de 65 anos e representa mais de 50% dos casos prevalentes de IC na população. As intervenções terapêuticas da ICFEP ainda estão sendo exploradas e pesquisadas, como o uso de inibidores de SGLT-2. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos avanços na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) a partir do uso de inibidores de SGLT-2, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios; artigos publicados no último ano; que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do uso de inibidores de SGLT-2 na ICFEP. Ficou constatado que a dapagliflozina resultou em melhora dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e limitações físicas nesses pacientes, bem como a canagliflozina, a qual trouxe resultados de melhora rápida e clinicamente significativa dos sintomas de IC. Já a empagliflozina demonstrou uma redução significativa no risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. Por fim, verificou-se que a ipragliflozina pode contribuir, em determinados subgrupos, reduzindo o índice de massa ventricular esquerda e, ainda, uma redução dos níveis de NT-proBNP, um marcador de disfunção ventricular. Dessa forma, os inibidores de SGLT-2 se fazem importantes medicações para a terapêutica efetiva da ICFEP atualmente.

Palavras-chave: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, tratamento, inibidores do transportador 2 de sódio-glicose, ensaio clínico, medicina baseada em evidências.

ABSTRACT

Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFPEF) is the most prevalent form of HF in patients over 65 years of age and represents more than 50% of the prevalent cases of HF in the population. Therapeutic interventions of HFPEF are still being explored and researched, such as the use of SGLT-2 inhibitors. The present review study sought to evaluate new advances in the therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) from the use of SGLT-2 inhibitors, documented through clinical and randomized studies. This is an integrative review research carried out through the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials and controlled and randomized tests; articles published in the last year; that had the full text available and addressed the use of SGLT-2 inhibitors in HFPEF. It was found that dapagliflozin resulted in improvement of symptoms related to heart failure and physical limitations in these patients, as well as canagliflozin, which brought results of rapid and clinically significant improvement in HF symptoms. Empagliflozin, on the other hand, demonstrated a significant reduction in the risk of cardiovascular death or hospitalizations for heart failure. Finally, it was found that ipragliflozin may contribute, in certain subgroups, to reducing the left ventricular mass index and also to a reduction in NT-proBNP levels, a marker of ventricular dysfunction. Thus, SGLT-2 inhibitors are currently important medications for the effective therapy of HFPEF.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, treatment, sodium-glucose transporter 2 inhibitors, clinical trial, evidence based medicine.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção preservada (ICFEP) é a forma mais prevalente de IC em pacientes com mais de 65 anos e representa mais de 50% dos casos prevalentes de IC na população. Estima-se que aproximadamente 50% dos 6,5 milhões de indivíduos com IC sejam pacientes com ICFEP. Ademais, o risco de morte em pacientes com ICFEP aumenta conforme se eleva as comorbidades, sendo que as taxas de mortalidade são mais altas do que nos controles pareados por idade da população em geral (MA et al., 2020; NAIR, 2020; PFEFFER; SHAH; BORLAUG, 2019; UPADHYA; KITZMAN, 2020).

As intervenções terapêuticas que buscam mudar esse cenário na ICFEP ainda estão sendo exploradas e pesquisadas. Os antagonistas de receptores mineralocorticoides e os inibidores de neprilisina, por exemplo, demonstraram resultados favoráveis na estrutura e função cardíaca, podendo diminuir o risco de eventos cardíacos graves em tais indivíduos, porém com evidências ainda inconclusivas (EDELHANN et al., 2013; PFEFFER et al., 2015; SOLOMON et al., 2012).

Nesse contexto, destacam-se os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), os quais foram desenvolvidos para atuarem como medicamentos anti-hiperglicêmicos. Entretanto, verificou-se que tais drogas acabam exercendo uma ampla gama de efeitos biológicos que se mostram capazes de interferir nos principais distúrbios gerados pela ICFEP, dentre os quais se destacam ações para inibir a inflamação e fibrose cardíacas, além de antagonizar a retenção de sódio e melhorar a função glomerular. Assim, os inibidores de SGLT-2 podem representar um importante avanço na terapêutica da ICFEP (PACKER; KITZMAN, 2018; UTHMAN et al., 2018; WIVIOTT et al., 2019).

Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar novos avanços na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) a partir do uso de inibidores de SGLT-2, documentados por meio de estudos clínicos e randomizados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em novembro de 2022, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment”, “Heart Failure with Preserved Ejection Fraction” e “SGLT-2 Inhibitors”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento”,

“Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada” e “Inibidores de SGLT-2”. Tais descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

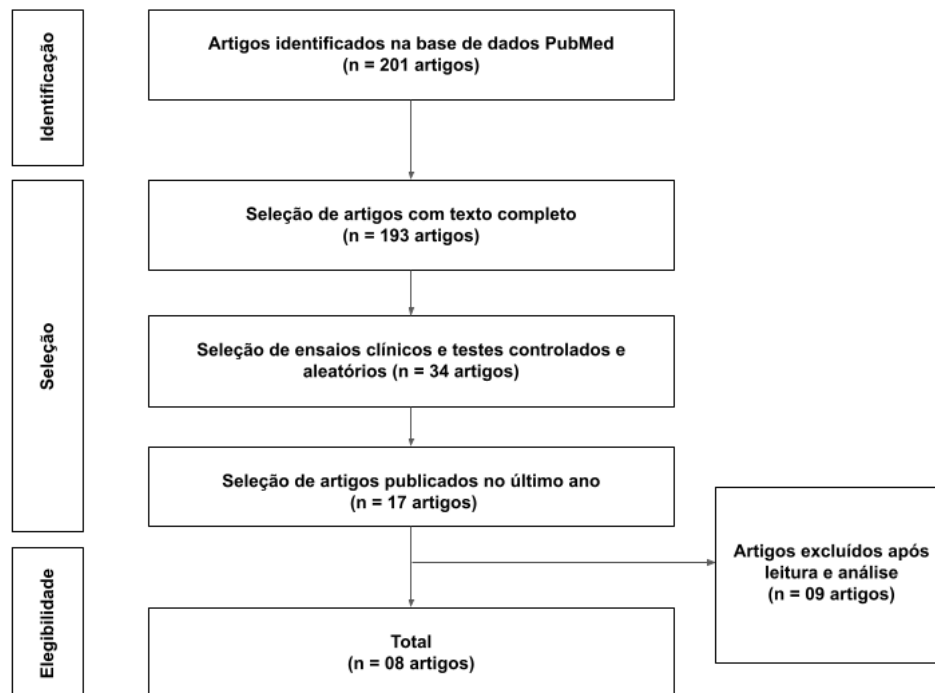
Tal método de estudo exploratório e descritivo dos dados, ao assumir uma gama de fenômenos, conhecimentos e problemas, apresenta como objetivo principal descrever e quantificar a natureza das variáveis. Nesse contexto, foram seguidas as seguintes etapas de pesquisa para realização deste estudo: 1º - delimitação das principais questões da pesquisa; 2º - realização de busca avançada na base de dados PubMed, a partir de critérios de inclusão bem estabelecidos; 3º - extração de informações-chave, a partir do tipo de estudo, sujeitos envolvidos na pesquisa, o cenário e o curso onde foi realizado cada estudo selecionado, com elaboração de tabela dos dados; 4º - análise dos estudos que foram incluídos; 5º - interpretação dos resultados com síntese dos conhecimentos obtidos (KOCHE, 2011; WHITTEMORE, 2005).

Os critérios de inclusão da pesquisa são descritos a seguir: ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, em inglês “Clinical Trial” e “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2021-2022) com o intuito de se analisar as novas evidências publicadas nesse período; que possuam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca da terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada a partir do uso de inibidores de SGLT-2. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 201 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo, foram encontrados 193 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos e testes controlados e aleatórios, encontraram-se como resultado 34 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2021-2022), foram encontrados 17 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 08 artigos, como esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
AKASAKA et al., 2022	<i>Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study</i>	Testar a hipótese de que a ipragliflozina melhora a função diastólica do ventrículo esquerdo, a hipertrofia ventricular esquerda e o grau de insuficiência cardíaca em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP).	Estudo multicêntrico, prospectivo, aberto, randomizado e controlado.	Um total de 68 participantes elegíveis foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos (grupo ipragliflozina n = 36; grupo de tratamento convencional n = 32). Os critérios de inclusão foram: pacientes com DM2 com ICFEP; nenhum uso de SGLT2i nos últimos 3 meses; e hemoglobina glicada $\geq 7,0\%$.	Verificou-se que o tratamento de 24 semanas com ipragliflozina não melhorou a função diastólica do ventrículo esquerdo comparado ao tratamento convencional. Entretanto, o tratamento com ipragliflozina diminuiu o índice de massa ventricular esquerda em participantes com idade igual ou superior a 70 anos.
BOHM et al., 2022	<i>Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age</i>	Avaliar a interação entre a idade e os efeitos da empagliflozina no EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial em pacientes com insuficiência cardíaca crônica com fração de ejeção preservada).	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram randomizados de forma duplo-cega, 1:1. O EMPEROR-Preserved randomizou 5.988 pacientes com IC classe funcional II-IV da New York Heart Association e fração de ejeção maior que 40% para receber empagliflozina 10 mg uma vez ao dia ou placebo além da terapia padrão.	Foi constatado que a empagliflozina reduziu os desfechos primários e as internações por IC e melhorou os sintomas em um amplo espectro etário. A idade avançada não foi associada com eficácia diminuída ou intolerabilidade significativa.
BUTLER et al., 2022a	<i>Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial</i>	Avaliar a eficácia da empagliflozina na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com ICFEP e se o benefício clínico observado com empagliflozina varia de acordo com o estado de saúde inicial.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo.	A qualidade de vida relacionada à saúde foi medida com o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ) no início e após 12, 32 e 52 semanas. Os pacientes foram divididos por tercís de pontuação de resumo clínico KCCQ (CSS) de base, e o efeito da empagliflozina nos resultados foi examinado.	Em pacientes com ICFEP, a empagliflozina reduziu o risco de desfechos graves de insuficiência cardíaca em toda a faixa basal do escore analisado. Ademais, a empagliflozina melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde, um efeito que surgiu precocemente e se manteve por pelo menos 1 ano.
BUTLER et al., 2022b	<i>Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and</i>	Avaliar a influência do sexo nos efeitos da empagliflozina em pacientes com ICFEP	Estudo multicêntrico, randomizado,	Os participantes eram homens ou mulheres ≥ 18 anos de idade com insuficiência cardíaca crônica com	Em comparação ao placebo, a empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC de

	<i>Preserved Ejection Fraction</i>	inscritos no estudo EMPEROR-Preserved.	duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo.	sintomas de classe funcional II a IV da New York Heart Association e fração de ejeção > 40% sem medida anterior ≤ 40%. Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou empagliflozina 10 mg por dia, por uma média de 26 meses.	forma semelhante em ambos os sexos. O sexo não modificou a relação entre a empagliflozina e os resultados nos grupos de fração de ejeção, demonstrando benefícios semelhantes nos resultados e estado de saúde em mulheres e homens com ICfEP.
FILIPPATOS et al., 2022	<i>Empagliflozin for Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction With and Without Diabetes</i>	Avaliar os efeitos da empagliflozina em pacientes com ICfEP de acordo com seu status de diabetes no início do estudo.	Estudo internacional, fase III, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo.	Pacientes com insuficiência cardíaca classe II a IV e fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 40% foram randomizados para receber empagliflozina 10 mg ou placebo, além da terapia usual. Realizou-se uma análise pré-especificada comparando os efeitos da empagliflozina versus placebo em pacientes com e sem diabetes.	A empagliflozina reduziu a taxa de primeira internação por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular, independentemente do status do diabetes. Seu efeito na redução do total de hospitalizações por IC também foi consistente em pacientes com e sem diabetes, além do efeito para atenuar o declínio estimado da taxa de filtração glomerular durante o tratamento, embora mais pronunciado em pacientes com diabetes.
NASSIF et al., 2021	<i>The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial</i>	Avaliar se o inibidor de SGLT2 dapagliflozina melhora o desfecho primário do KCCQ-CS, um escore de medida do estado de saúde relacionado à insuficiência cardíaca, 12 semanas após o início do tratamento.	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo.	324 pacientes foram qualificados e randomizados: 162 para dapagliflozina e 162 para placebo. Os endpoints secundários incluíram o teste de caminhada de 6 minutos (TC6), alterações clinicamente significativas no KCCQ-CS e -OS e alterações no peso, peptídeos natriuréticos, hemoglobina glicada e pressão arterial sistólica.	O tratamento com dapagliflozina melhorou os sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e as limitações físicas conforme medidos pelo KCCQ-CS após apenas 12 semanas de tratamento.
PEIKERT et al., 2022	<i>Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial</i>	Comparar a dapagliflozina com placebo em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (fração de ejeção maior que 40%), analisando em profundidade a eficácia e a segurança da dapagliflozina em todo o espectro etário no estudo	Estudo internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	O estudo DELIVER randomizou pacientes com classe funcional II-IV da New York Heart Association e fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior que 40% para dapagliflozina ou placebo para um acompanhamento no período de 2,3 anos. Examinou-se os resultados de eficácia e segurança por categorias de idade e por idade como uma medida	Em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada inscritos no DELIVER, a dapagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou agravamento de eventos de insuficiência cardíaca em todo o espectro de idade, com um perfil de segurança consistente.

		DELIVER.		contínua.	
SPERTUS et al., 2022	<i>The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial</i>	Testar a hipótese primária de que a canagliflozina, em comparação com o placebo, melhoraria o KCCQ Total Symptom Score (TSS) em 12 semanas.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	476 participantes com insuficiência cardíaca, independentemente do estado de fração de ejeção ou diabetes, foram randomizados para 100 mg de canagliflozina ou placebo.	A canagliflozina resultou em uma melhora rápida e clinicamente significativa dos sintomas de pacientes com IC, conforme quantificado pelo KCCQ. Este benefício foi consistente em toda a gama de fração de ejeção e em pacientes com e sem diabetes tipo 2.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes estudos clínicos e randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca de novos avanços na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP): uso da Dapagliflozina, uso da Canagliflozina, uso da Empagliflozina e uso da Ipragliflozina. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

4.1 USO DA DAPAGLIFLOZINA

Verifica-se que os principais objetivos do tratamento da ICFEP são a melhora dos sintomas e da função física, visto que a população acometida apresenta condições de saúde, em especial, precárias. Por mais que os inibidores de SGLT-2 tenham sido comprovados para a melhora dos sintomas em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), os efeitos de tais medicações sobre o estado de saúde de pacientes acometidos pela ICFEP ainda estão sendo estabelecidos (NASSIF et al., 2021).

Nesse sentido, o estudo PRESERVED-HF, o qual avaliou os efeitos da dapagliflozina nos sintomas e estado funcional em pacientes com ICFEP, foi projetado para tratar justamente de tal lacuna na abordagem terapêutica analisada, verificando se a dapagliflozina melhoraria os sintomas, as limitações físicas e a função de exercício em pacientes com ICFEP bem fenotipada, seja na presença ou ausência de diabetes tipo 2 (NASSIF et al., 2021).

Constatou-se que a terapêutica com a dapagliflozina resultou em melhora dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e limitações físicas nesses pacientes, conforme mensurados pelo escore de medida do estado de saúde relacionado à insuficiência cardíaca (KCCQ-CS), após 12 semanas de tratamento. Além disso, a magnitude dos benefícios encontrados se faz clinicamente e estatisticamente significativa, incluindo os pacientes com e sem diabetes tipo 2 e, ainda, os pacientes que apresentam fração de ejeção acima e abaixo de 60% (NASSIF et al., 2021).

Outro estudo importante em relação à abordagem terapêutica da ICFEP foi o estudo DELIVER, um estudo de avaliação da dapagliflozina para melhorar a vida de pacientes com ICFEP, e que comparou a dapagliflozina com o placebo em pacientes que possuíam fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (fração de ejeção maior que 40%), envolvendo pacientes na faixa etária de 40 a 99 anos (PEIKERT et al., 2022).

Neste estudo, ficou constatado que a dapagliflozina reduziu a mortalidade cardiovascular ou o agravamento de eventos de insuficiência cardíaca em pacientes de toda a faixa etária analisada. Por mais que eventos adversos tenham ocorrido com maior frequência

em pacientes mais velhos, os resultados de segurança não variaram a partir das diferentes idades, inclusive em pacientes com mais de 75 anos, fazendo com que seus resultados sejam consistentes com aqueles demonstrados entre pacientes com ICFEP no estudo PRESERVED-HF (PEIKERT et al., 2022).

4.2 USO DA CANAGLIFLOZINA

O estudo CHIEF-HF, randomizado e controlado por placebo, demonstrou que a canagliflozina trouxe resultados de melhora rápida e clinicamente significativa dos sintomas de insuficiência cardíaca, de acordo com o escore KCCQ. Tal benefício se mostrou consistente entre pacientes com qualquer nível de fração de ejeção, bem como em pacientes que apresentavam ou não diabetes tipo 2. Tais fatos se fazem importantes evidências de suporte sobre os efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na melhoria dos sintomas de IC nos pacientes acometidos (SPERTUS et al., 2022).

4.3 USO DA EMPAGLIFLOZINA

O estudo EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) foi um importante marco para a terapêutica da ICFEP, uma vez que demonstrou uma redução significativa no risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC). Isso se comprovou a partir do uso do inibidor do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 empagliflozina, que se mostrou capaz de reduzir o risco de desfechos de IC em pacientes com ICFEP com ou sem diabetes, independente do seu grau, além de promover melhora na qualidade de vida relacionada à saúde desses pacientes (BUTLER et al., 2022a; FILIPPATOS et al., 2022).

A eficácia clinicamente significativa da empagliflozina por sua vez, para morte cardiovascular e hospitalizações por IC, bem como uma melhora do KCCQ-CS e uma desaceleração da queda da taxa de filtração glomerular (TFG), podem ser vistos em todas as faixas etárias. Apesar disso, foi observado que em idades mais avançadas ocorre aumento da taxa de eventos adversos sem alteração significativa em decorrência do uso de empagliflozina (BOHM et al., 2022).

Quanto aos pacientes com Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), o uso de empagliflozina demonstrou redução significativa do risco de morte cardiovascular e hospitalização por IC. Em idosos e em pacientes com idade mais avançada e ICFEP, especificamente existe a preocupação de que os efeitos do tratamento sejam

diminuídos, mesmo que ainda não tenham sido observados declínios da eficácia da empaglifozina em pacientes com idades superiores a 75-85 anos (BOHM et al., 2022).

Além disso, a ICFEP é uma doença com domínio maior em pacientes do sexo feminino, sendo o sexo um determinante na história dessa doença, além das diversas distinções fisiopatológicas entre os sexos como desproporções nos estresses hemodinâmicos e nas inflamações de caráter sistêmico. Determinar o nível de influência do sexo em pacientes com ICFEP, portanto, se torna necessário para melhor entender as respostas ao tratamento nesse grupo (BUTLER et al., 2022b).

Nesse sentido, os resultados do EMPEROR-Preserved se mostram distintos dos resultados do estudo PRESERVED-HF quanto à influência do sexo. O estudo EMPEROR-Preserved avaliou que o sexo não se mostra influente no efeito da empaglifozina e seus desfechos relacionados com morte cardiovascular ou hospitalizações por IC, o que merece destaque tendo em vista que nos escores do KCCQ foi constatado que os homens responderam de forma mais favorável que as mulheres em relação ao uso da dapaglifozina em pacientes com ICFEP (BUTLER et al., 2022b).

A explicação para esse fármaco, em específico, ser menos eficaz em mulheres idosas passa pelo reconhecimento de que a amiloidose cardíaca na ICFEP é uma doença com predominância maior no sexo masculino. Dessa forma, como os participantes do estudo não foram rastreados prospectivamente quanto à presença de amiloidose cardíaca, é possível que essa condição possa ter influenciado na resposta da empaglifozina em pacientes do sexo masculino no estudo EMPEROR-Preserved (BUTLER et al., 2022b).

4.4 USO DA IPRAGLIFLOZINA

Sabe-se que a insuficiência cardíaca (IC) é uma complicação significativa do diabetes mellitus, sendo que os casos de IC associados ao diabetes apresentam uma expectativa de vida ainda pior quando comparados aos casos não complicados. Nesse contexto, insere-se o estudo de Akasaka e colaboradores, o qual buscou analisar se a ipragliflozina melhoraria a função diastólica do ventrículo esquerdo, a hipertrofia ventricular esquerda e o grau de insuficiência cardíaca em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) (AKASAKA et al., 2022).

Ficou constatado que a ipragliflozina não melhorou o desfecho primário da função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) ou os desfechos secundários analisados na ecocardiografia, além dos níveis plasmáticos de NT-proBNP, classificação NYHA, níveis de hemoglobina glicada e pressão arterial em comparação com a terapêutica convencional. Porém,

um ponto importante analisado foi a redução, em determinados subgrupos, do índice de massa ventricular esquerda em pacientes com 70 anos ou mais e, ainda, uma redução dos níveis de NT-proBNP, um marcador de disfunção ventricular, em pacientes que apresentavam níveis de tal marcador acima de 400 pg/mL. Dessa forma, verifica-se que a ipragliflozina se torna uma medicação que pode auxiliar na regressão da hipertrofia do VE ou diminuição do NT-proBNP em determinados casos (AKASAKA et al., 2022).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, é notória a constante busca por novas evidências que possibilitem a terapêutica efetiva da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) a partir do uso dos inibidores de SGLT-2, uma vez que tais drogas acabam exercendo uma ampla gama de efeitos biológicos que se mostram capazes de interferir nos principais distúrbios gerados pela ICFEP. Ficou constatado que a dapagliflozina resultou em melhora dos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e limitações físicas nesses pacientes, bem como a canagliflozina, a qual trouxe resultados de melhora rápida e clinicamente significativa dos sintomas de IC.

Já a empagliflozina demonstrou uma redução significativa no risco de morte cardiovascular ou hospitalizações por insuficiência cardíaca. Por fim, verificou-se que a ipragliflozina pode contribuir, em determinados subgrupos, reduzindo o índice de massa ventricular esquerda em pacientes com 70 anos ou mais e, ainda, uma redução dos níveis de NT-proBNP, um marcador de disfunção ventricular. Dessa forma, os inibidores de SGLT-2 se fazem importantes medicações para a terapêutica efetiva da ICFEP atualmente.

REFERÊNCIAS

- AKASAKA, H. et al. Effects of ipragliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: The EXCEED randomized controlled multicenter study. **Geriatrics & Gerontology International**, v. 22, n. 4, p. 298-304, 2022.
- BOHM, M. et al. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 80, n. 1, p. 1-18, 2022.
- BUTLER, J. et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved trial. **Circulation**, v. 145, n. 3, p. 184-193, 2022a.
- BUTLER, J. et al. Effects of Empagliflozin in Women and Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. **Circulation**, v. 146, n. 14, p. 1046-1055, 2022b.
- EDELMANN, F. et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. **JAMA**, v. 309, n. 8, p. 781-791, 2013.
- FILIPPATOS, G. et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. **Circulation**, v. 146, n. 9, p. 676-686, 2022.
- KOCHE, J. C. **Fundamentos de Metodologia Científica - Teoria da Ciência e Iniciação à Pesquisa**. 1ª ed. Petrópolis: Vozes Ltda, 2011.
- MA, C. et al. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 53, n. 7, p. e9646, 2020.
- NAIR, N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, v. 21, n. 4, p. 531-540, 2020.
- NASSIF, M. E. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. **Nature Medicine**, v. 27, n. 11, p. 1954-1960, 2021.
- PACKER, M.; KITZMAN, D. W. Obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction: the mechanistic rationale for combining inhibitors of aldosterone, neprilysin, and sodium-glucose cotransporter-2. **JACC: Heart Failure**, v. 6, n. 8, p. 633-639, 2018.
- PEIKERT, A. et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. **Circulation: Heart Failure**, v. 15, n. 10, p. e010080, 2022.
- PFEFFER, M. A. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. **Circulation**, v. 131, n. 1, p. 34-42, 2015.
- PFEFFER, M. A.; SHAH, A. M.; BORLAUG, B. A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. **Circulation Research**, v. 124, n. 11, p. 1598-1617, 2019.

SOLOMON, S. D. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9851, p. 1387-1395, 2012.

SPERTUS, J. A. et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. **Nature Medicine**, v. 28, n. 4, p. 809-813, 2022.

UPADHYA, B.; KITZMAN, D. W. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management. **Clinical Cardiology**, v. 43, n. 2, p. 145-155, 2020.

UTHMAN, L. et al. Direct cardiac actions of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors target pathogenic mechanisms underlying heart failure in diabetic patients. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 1575, 2018.

WHITTEMORE, R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. **Nursing Research**, v. 54, n. 1, p. 56-62, 2005.

WIVIOTT, S. D. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 4, p. 347-357, 2019.