

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Gustavo Erse Marcos**

**Israel Almeida Amorim**

**Marco Túlio Freire de Souza**

**Marcus Vinicius Barros Quaresma**

**USO DOS INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR  
SÓDIO-GLICOSE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE  
FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: revisão de  
literatura**

**IPATINGA**

**2023**

**Gustavo Erse Marcos**  
**Israel Almeida Amorim**  
**Marco Túlio Freire de Souza**  
**Marcus Vinicius Barros Quaresma**

**USO DOS INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR  
SÓDIO-GLICOSE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE  
FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: revisão de  
literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Profa. orientadora: Jamille Hemétrio Salles Martins Costa

**IPATINGA**  
**2023**

# USO DOS INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: revisão de literatura

Gustavo Erse Marcos<sup>1</sup>; Israel Almeida Amorim<sup>1</sup>, Marco Túlio Freire de Souza<sup>1</sup>; Marcus Vinicius Barros Quaresma<sup>1</sup>; **Jamille Hemétrio Salles Martins Costa<sup>2</sup>**

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

## Resumo

**Introdução:** A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica grave, com sintomas e/ou sinais causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por níveis elevados de peptídeos natriuréticos e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica. A classificação de IC em fração de ejeção preservada (ICFEP) tem sido alvo de estudos para melhor diagnóstico e manejo. Epidemiologia: Estima-se que até 2030 64 milhões de pessoas tenham IC no mundo. Cerca de 50% dos pacientes de IC possuem ICFEP também devido ao reconhecimento aprimorado da doença. Uma das terapias inovadoras à luz da atualidade para o tratamento da ICFEP são os ISGLT2, que demonstraram resultados promissores em estudos recentes. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura a respeito das atualizações no diagnóstico e manejo da ICFEP nos dias atuais. **Método:** revisão de literatura, realizada através de pesquisa em diretrizes cardiológicas como American Heart Association, Cardiol, European Society of Cardiology, The New England Journal of Medicine, além de bancos de dados relacionados à área da saúde como PubMed, Medline, Lilacs e Scielo. Serão incluídos artigos científicos que contemplem os seguintes descritores: Insuficiência Cardíaca, Empaglifozina e Dapaglifozina dos anos de 2018 até 2023. **Desenvolvimento:** A insuficiência cardíaca é uma síndrome desafiadora caracterizada pela incapacidade do coração em suprir as necessidades orgânicas, com distintas causas e classificações, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Gera ônus significativo para os sistemas de saúde, sendo particularmente custoso no Brasil, com despesas hospitalares e afastamentos associados. Recentemente, houve um aumento no diagnóstico da ICFEP, impulsionado por fatores como o envelhecimento da população e fatores de risco cardiovasculares. A fisiopatologia da ICFEP envolve mecanismos complexos, o que faz de seu tratamento desafiador, tendo nos inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (ISGLT2) resultados promissores. **Conclusão:** a IC é uma síndrome diversa, cujos avanços na classificação associados a terapias inovadoras, como os ISGLT2, prometem melhorias no manejo. A identificação precoce, estratificação de riscos e a individualização do tratamento são cruciais. Além disso, pelo impacto econômico no sistema de saúde, são necessárias abordagens mais eficazes na redução de morbimortalidade. A pesquisa e a inovação contínuas são essenciais para melhorar desfechos clínicos e econômicos, tornando a insuficiência cardíaca um campo em constante evolução.

**Palavras-chave:** ICFEP. Insuficiência cardíaca. Dapaglifozina. Empaglifozina.

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica de grande relevância no contexto da saúde pública, caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue de forma

adequada para suprir as necessidades metabólicas do organismo. Essa condição pode surgir devido a diversas causas, incluindo disfunção sistólica, disfunção diastólica e doenças valvares cardíacas. Os sintomas comuns englobam dispneia, fadiga, edema periférico e limitação funcional (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018).

A IC não é uma entidade única e pode manifestar-se de formas distintas, baseadas na etiopatogenia e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). O estabelecimento de categorias, como a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr) e fração de ejeção reduzida (ICFEr) é de fundamental importância no entendimento e manejo dessa síndrome (CORREIA, 2022). Além disso, afeta diretamente o sistema de saúde e a economia do país (por hospitalizações e afastamento profissional), o que torna essencial a busca por terapias eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os impactos financeiros (SOUZA et al., 2022).

Nos dias atuais, é observado aumento no diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), impulsionado por avanços na tecnologia médica, envelhecimento da população e uma maior conscientização sobre a doença. O reconhecimento precoce e a intervenção adequada são cruciais para gerenciar a condição e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o que justifica o interesse crescente na epidemiologia da ICFEp (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018).

A suspeita da doença começa a partir de sinais e sintomas clínicos de insuficiência cardíaca, juntamente com fatores de risco como obesidade, idade avançada, arritmias cardíacas, hipertensão arterial e diabetes mellitus. A dosagem de biomarcadores, como BNP ou NT-proBNP, e a realização do ecocardiograma transtorácico são ferramentas que corroboram no diagnóstico. De forma adicional, recentemente foi proposto a aplicação do escore H2FPEF na estratificação dos pacientes e reconhecimento dessa entidade com confiança razoavelmente alta (REDFIELD, 2023).

A classificação da insuficiência cardíaca em estágios, de acordo com o Colégio Americano de Cardiologia e a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), permite a avaliação da progressão da doença e orienta o manejo clínico. No entanto, as diferenças entre os tipos de insuficiência cardíaca, especialmente em relação à fração de ejeção, mortalidade, etiologia e tratamento, destacam a necessidade de terapias específicas para a ICFEp (CORREIA, 2022; ANKER, 2021).

Neste contexto, este artigo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as atualizações no diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção

preservada (ICFEp). Vamos descrever os novos métodos de diagnóstico, incluindo biomarcadores e escores clínicos, bem como as terapias emergentes, em particular os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2, que mostraram impacto significativo na qualidade de vida e no prognóstico dos pacientes com ICFEp. De forma adicional, investigaremos a atuação dessas novas terapias e seus resultados em estudos clínicos recentes, evidenciando a importância de seu uso no manejo da ICFEp. (SOLOMUN, 2022; SCOTT et al., 2022; PEIKERT et al., 2022; BUTT, 2022). A compreensão desses avanços é essencial para a melhoria do cuidado clínico e a otimização dos resultados clínicos em pacientes com ICFEp.

## **Método**

A presente seção consistiu em uma revisão de literatura, marcada por uma trajetória metodológica que foi executada, fundamentada em leituras exploratórias e narrativas relacionadas ao tema em questão. O processo da revisão visou a síntese do conhecimento produzido por meio da leitura de artigos acadêmicos atuais a respeito dos novos métodos de tratamento e critérios diagnósticos de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

A seleção bibliográfica foi realizada em diretrizes de cardiologia, tais como American Heart Association, Cardiol, European Society of Cardiology, The New England Journal of Medicine, além de bancos de dados relacionados à área da saúde, como MEDLINE, SciELO, PubMed, LILACS, entre outros. A releitura bibliográfica foi composta por artigos de revistas científicas, relatórios técnicos e sites oficiais disponibilizados pelo Ministério da Saúde. Foram utilizados como descritores, mediante consulta ao DECS (descritores de assuntos em ciências da saúde), os seguintes termos: 'insuficiência cardíaca', 'fração de ejeção preservada', 'tratamento da insuficiência cardíaca', 'dapaglifozina', 'empaglifozina', 'ICFEp'.

As fontes utilizadas tiveram como critério de seleção os artigos em língua portuguesa e inglesa, que incluíram revisão bibliográfica e levantamentos de dados sobre o tema proposto, em diretrizes de cardiologia nacionais e internacionais, no período do ano de 2018 até 2023. Para confiabilidade e segurança das informações, foram avaliados os QUALIS dos periódicos e foram selecionados preferencialmente os trabalhos classificados entre A1 e B3 (Apêndice A).

## **Desenvolvimento**

A insuficiência cardíaca é um problema de saúde pública que representa uma síndrome clínica desafiadora para médicos e pesquisadores. Essa condição é caracterizada pela incapacidade do coração em bombear sangue suficiente para suprir as demandas metabólicas do organismo. Pode resultar de diferentes condições, como disfunção sistólica, disfunção diastólica ou doenças valvares cardíacas, sendo uma causa comum de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A abordagem da insuficiência cardíaca tem evoluído significativamente ao longo dos anos, à medida que novos conceitos, classificações e terapias vêm à tona. Neste desenvolvimento, exploraremos essa condição sob diversas perspectivas, desde sua classificação até as terapias inovadoras e suas implicações econômicas (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018).

## **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Implicitamente na definição da insuficiência cardíaca está a distinção entre dois principais mecanismos subjacentes: a disfunção sistólica, que resulta na redução do volume sistólico, e a disfunção diastólica, que leva a defeitos no enchimento ventricular. Em muitos casos, essas disfunções coexistem, tornando a classificação da insuficiência cardíaca um desafio. Uma das abordagens mais utilizadas é baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), definindo três categorias: insuficiência cardíaca com FEVE preservada (ICFE<sub>p</sub>: FE  $\geq$  50%), insuficiência cardíaca com FEVE levemente reduzida (ICFE<sub>lr</sub>; FE 41-49%) e insuficiência cardíaca com FEVE reduzida (ICFE<sub>r</sub>; FE  $\leq$  40%). Além disso, há a insuficiência cardíaca com FEVE melhorada (ICFE<sub>m</sub>), que considera pacientes que apresentam IC sintomática e FEVE basal  $\leq$  40%, mas que apresenta no curso da doença um aumento  $\geq$  10% na FEVE basal ou uma segunda medida de FEVE  $>$  40%. Essa classificação, estabelecida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, ajuda a orientar o tratamento e a estratificação de riscos dos pacientes. (CORREIA, 2022).

A insuficiência cardíaca impõe um fardo significativo aos sistemas de saúde, sendo um problema de custo substancial no Brasil. Estudos epidemiológicos revelam que o custo médio hospitalar por paciente com insuficiência cardíaca chega a R\$ 1.725,27, projetando um gasto total de mais de R\$ 1 bilhão em hospitalizações anualmente. Além disso, os afastamentos relacionados à insuficiência cardíaca podem gerar custos que chegam a R\$ 6 bilhões por ano. Portanto, a utilização de terapias medicamentosas atualizadas se torna crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o ônus econômico

associado a hospitalizações e afastamentos não planejados (SOUZA et al., 2022).

## EPIDEMIOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICFEP)

Estima-se que até 2030, 64 milhões de pessoas tenham IC globalmente. Cerca de 50% dos pacientes de IC possuem ICFEP, aumentando a taxa de internação de 38% em 1987 para 54% em 2001, as vezes devido ao reconhecimento aprimorado da doença. A incidência da patologia é cerca de 1 a 4 em 1000 pessoas/ano, sendo esses de 55% a 65% mulheres. É notado que os fatores de risco possuem um risco relativo que incluíam idade avançada (risco relativo [RR], 2,0 por incremento de 10 anos), hipertensão (RR, 1,7), obesidade (RR, 1,3 por aumento de 4 unidades no índice de massa corporal), diabetes (RR, 1,8) e doença arterial coronariana (RR, 1,6) (taxas absolutas não fornecidas) (REDFIELD, 2023).

Nos dias atuais, observamos um aumento no diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), o que pode ser atribuído a avanços na tecnologia médica, o envelhecimento da população e a maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares. O reconhecimento precoce da ICFEP e a intervenção adequada são fundamentais para gerenciar a condição e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a suspeita da doença muitas vezes surge a partir de sinais e sintomas clínicos, combinados com fatores de risco como obesidade, idade avançada, arritmias cardíacas, hipertensão arterial e diabetes mellitus (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018).

A despeito de avanços na terapêutica da IC, a síndrome se mantém como patologia grave, afetando mais de 23 milhões de pessoas no mundo. A sobrevivência após 5 anos de diagnóstico pode chegar a apenas 35% e sua prevalência aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos). Dados recentes distinguem a mortalidade tardia (1 ano) entre portadores de IC crônica, de acordo com a classificação por fração de ejeção, atingindo maior taxa para portadores da ICFEr (8,8%), seguida da ICFEi (7,6%) e da ICFEP (6,3%). De acordo com publicações internacionais, o perfil clínico da IC crônica envolve indivíduos idosos portadores de etiologias diversas, sendo a isquêmica a mais prevalente, com alta frequência de comorbidades associadas. (Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2018).

## FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

A fisiopatologia da ICFEp ainda não é claramente compreendida, mas envolve múltiplos mecanismos, incluindo rigidez miocárdica, disfunção diastólica, disfunção endotelial, fibrose cardíaca, inflamação sistêmica e disfunção neuro-hormonal. Esses fatores contribuem para a incapacidade do coração de relaxar adequadamente durante a diástole, resultando em um enchimento ventricular inadequado (REDFIELD, 2023).

## CLASSIFICAÇÕES E ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

É possível categorizar a insuficiência cardíaca de acordo com estágios, como proposto pelo Colégio Americano de Cardiologia onde há a percepção da progressão da doença: estágio A compreende pacientes com fatores de risco para desenvolver IC, estágio B aqueles com lesão estrutural cardíaca e assintomáticos, estágio C são aqueles com lesão e já sintomáticos e estágio D onde há IC avançada. No sentido de corroborar no manejo clínico da doença, é possível ainda a classificação de acordo com os sintomas, nomeada classificação funcional da New York Heart Association (NYHA): O paciente NYHA I é assintomático em suas atividades cotidianas e esforços maiores; em NYHA II há dispneia leve em atividades cotidianas e aos esforços; em NYHA III há sintomas com pequenos esforços e NYHA IV sintomático em repouso. Essas classificações são essenciais para orientar o manejo clínico da doença e a estratificação de riscos (CORREIA, 2022).

## DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

A suspeita para elucidação da doença vem a partir de sinais e sintomas clínicos de IC somados a fatores de risco, como obesidade, idade avançada, arritmia cardíaca, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Na propedêutica inicial podem ser dosados biomarcadores (BNP ou NT-proBNP), bem como realizado o ecocardiograma transtorácico (ETT) – revela fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\geq 50\%$ . O escore H2FPEF pode ser empregado de forma eficaz para descartar a doença em pacientes com escores baixos (por exemplo, 0 ou 1), identificar pacientes que requerem testes adicionais quando apresentam pontuações intermediárias (por exemplo, 2 a 5) e estabelecer o diagnóstico com confiança



razoavelmente alta em escores mais elevados (por exemplo, 6 a 9). São avaliados seis critérios de pontuação clínicos e ecocardiográficos: idade superior a 60 anos (01 ponto), índice de massa corporal (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup> (02 pontos), hipertensão tratada com pelo menos dois medicamentos anti-hipertensivos (01 ponto), fibrilação atrial (03 pontos), relação E/e' superior a 9 (01 ponto) e pressão sistólica da artéria pulmonar acima de 35 mmHg (medido por parâmetros ecocardiográficos) (01 ponto) (REDFIELD, 2023).

## TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA (ICFEP)

As diferenças entre os tipos de insuficiência cardíaca estão relacionadas à fração de ejeção, mortalidade, etiologia e tratamento. Enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida tem diretrizes e pilares de tratamento bem estabelecidas, o mesmo não se aplica à ICFEP. No entanto, é importante ressaltar que ambas as condições estão associadas a uma alta morbimortalidade, devido às comorbidades e complicações cardiovasculares frequentes. Uma das terapias inovadoras à luz da atualidade para o tratamento da ICFEP são os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2, que demonstraram resultados promissores em estudos recentes. (SOLOMUN, 2022).

## TERAPIAS INOVADORAS: INIBIDORES DO CO-TRANSPORTADOR SÓDIO-GLICOSE 2 (ISGLT2)

Os ISGLT2 são uma classe de medicamentos que inicialmente foram desenvolvidos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, devido à sua capacidade de inibir a reabsorção de glicose nos túbulos contorcidos proximais dos rins, resultando em glicosúria e, conseqüentemente, uma redução nos níveis de glicose no sangue. Embora a redução dos níveis glicêmicos pela inibição do ISGLT2 seja um efeito importante desses medicamentos, não se tem como o principal mecanismo responsável pelos benefícios observados na IC. Em vez disso, diversos mecanismos têm sido propostos para explicar este funcionamento, mas nenhum ainda é tido como definitivo. (BOCCHI, 2021)

Um dos mecanismos mais aceitos é a melhora na tensão parietal do ventrículo esquerdo devido à diminuição da pré-carga, que é consequência da natriurese e da diurese osmótica induzidas pelos ISGLT2. Com menos volume sanguíneo circulante, a pressão nas paredes do ventrículo esquerdo diminui, aliviando o estresse no músculo cardíaco. Além

disso, os SGLT2 reduzem a pós-carga, promovendo melhorias na função endotelial e na redução da pressão arterial, sendo essencial para aliviar a carga imposta ao coração e melhorar seu desempenho. (BOCCHI, 2021)

Neste viés, é possível observar também que os medicamentos promovem a cetogênese, levando a um aumento na oferta de  $\beta$ -hidroxibutirato, que é uma fonte alternativa de energia para o coração. Além disso, os ISGLT2 inibem a bomba sódio-hidrogênio no miocárdio, resultando em maior concentração de cálcio na mitocôndria, o que aprimora a função contrátil do músculo cardíaco. Outros efeitos benéficos incluem a redução da necrose e fibrose cardíacas, graças à inibição da síntese de colágeno, o que ajuda a preservar a integridade do tecido cardíaco. Ademais os ISGLT2 têm um impacto positivo nas citocinas e no tecido gorduroso epicárdico, reduzindo a inflamação e os fatores de risco cardiovascular. (BOCCHI, 2021)

Recentes estudos têm focado os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 como uma abordagem eficaz no tratamento da ICfEP. Nesse contexto, o estudo PRESERVED-HF foi concebido, investigando os efeitos da dapagliflozina sobre os sintomas, as limitações físicas e a capacidade de exercício em pacientes com ICfEP, independentemente da presença de diabetes tipo 2. Os resultados demonstraram que o tratamento com dapagliflozina conduziu a melhorias significativas nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e nas limitações físicas, conforme avaliado pelo escore de medição do estado de saúde relacionado à insuficiência cardíaca Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ-CS) após 12 semanas de terapia. Importante destacar que os benefícios foram clinicamente e estatisticamente relevantes, abrangendo pacientes com ou sem diabetes tipo 2, bem como aqueles com frações de ejeção cardíaca superiores e inferiores a 60% (NASSIF et al., 2021).

Além disso, o estudo DELIVER avaliou o uso da dapagliflozina no tratamento da ICfEP e como desfecho primário avaliado a combinação de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca. Foram envolvidos 6.263 pacientes com ICfEP, sintomas persistentes e elevação do Peptídeo Natriurético Cerebral (BNP) que é produzido primordialmente pelos ventrículos cardíacos em contexto de pressão de enchimento elevada, randomizados para receber dapagliflozina ou placebo. Após um acompanhamento médio de 2,3 anos, a dapagliflozina demonstrou uma redução significativa no desfecho primário em comparação com o grupo que recebeu placebo (16,4% versus 19,5% de pacientes com eventos; hazard ratio [HR] 0,82; IC 95% 0,73-0,92; P < 0,001) (SCOTT et al., 2022). Esse resultado foi principalmente atribuído à uma redução na piora dos sintomas

de insuficiência cardíaca entre os pacientes tratados com dapagliflozina. Além disso, a medicação resultou em melhorias na qualidade de vida dos pacientes, conforme avaliado pelo KCCQ. É relevante destacar que a droga foi bem tolerada, sem aumento significativo na incidência de eventos adversos, como insuficiência renal aguda, hipoglicemia ou depleção de volume. Esses resultados sugerem que a dapagliflozina pode ser uma opção eficaz no tratamento da ICfEP, trazendo benefícios significativos na redução da piora dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, independentemente da presença de diabetes, alinhando-se com os resultados observados no estudo PRESERVED-HF (PEIKERT et al., 2022).

## EVIDÊNCIAS ADICIONAIS

Para reforçar a importância dos ISGLT2 no tratamento da ICfEP, o estudo EMPEROR-Preserved 2021 foi publicado na revista *New England Journal of Medicine*. O artigo concluiu que em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada, a inibição do SGLT2 com empagliflozina levou a um risco relativo 21% menor no composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Esse resultado foi relacionado principalmente a um risco 29% menor de hospitalização por insuficiência cardíaca e observados de forma consistente em todos os subgrupos pré-especificados, incluindo pacientes com ou sem diabetes. (BUTT, 2022). Durante uma média de 26,2 meses, o desfecho primário - redução de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visita em emergência por descompensação clínica - ocorreu em 415 de 2.997 pacientes (13,8%) no grupo de empagliflozina e em 511 de 2.991 pacientes (17,1%) no grupo de placebo (taxa de risco, 0,79; intervalo de confiança de 95% [CI], 0,69 a 0,90;  $P < 0,001$ ). O número total de internações por insuficiência cardíaca foi menor no grupo empagliflozina do que no grupo placebo (407 com empagliflozina e 541 com placebo; taxa de risco, 0,73; IC 95%, 0,61 a 0,88;  $P < 0,001$ ) (SOLOMUN, 2022).

## Conclusão

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A evolução das classificações, tratamentos e terapias inovadoras, como os inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (ISGLT2), está transformando a abordagem a essa condição. A identificação precoce, a estratificação de riscos e a individualização do tratamento são essenciais para melhorar a qualidade de vida

dos pacientes com insuficiência cardíaca, especialmente aqueles com ICFEp. Além disso, o impacto econômico considerável dessa condição no sistema de saúde exige uma abordagem mais eficaz para reduzir os custos relacionados a hospitalizações e afastamentos. A pesquisa e a inovação contínuas desempenham um papel fundamental na melhoria dos desfechos clínicos e econômicos associados à insuficiência cardíaca, tornando esse um campo de estudo em constante evolução.

## **Agradecimentos**

Agradecemos a todos que auxiliaram na estruturação deste trabalho de forma direta ou indireta, nos ajudando a aprimorar nosso conhecimento para uma melhor atividade profissional, agradecendo principalmente a nossa orientadora.

## USE OF SODIUM-GLUCOSE CO-TRANSPORTER INHIBITORS IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: A literature review

### Abstract

**Introduction:** Heart failure (HF) is a severe clinical syndrome, presenting symptoms and/or signs caused by structural and/or functional cardiac abnormalities, confirmed by elevated levels of natriuretic peptides and/or objective evidence of pulmonary or systemic congestion. The classification of HF into preserved ejection fraction (HFpEF) has been the focus of studies for improved diagnosis and management. **Epidemiology:** It is estimated that by 2030, 64 million people worldwide will have HF. Approximately 50% of HF patients also have HFpEF, partly due to enhanced disease recognition. One of the innovative therapies in the current scenario for HFpEF treatment is sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2), which have shown promising results in recent studies. **Objective:** To conduct a literature review on updates in the diagnosis and management of HFpEF in current times. **Method:** Literature review conducted through research in cardiology guidelines such as the American Heart Association, Cardiol, European Society of Cardiology, The New England Journal of Medicine, as well as health-related databases such as PubMed, Medline, Lilacs, and Scielo. Scientific articles covering the following descriptors will be included: Heart Failure, Empagliflozin, and Dapagliflozin from the years 2018 to 2023. **Development:** Heart failure is a challenging syndrome characterized by the heart's inability to meet organic needs, with diverse causes and classifications, such as left ventricular ejection fraction (LVEF). It imposes a significant burden on healthcare systems, particularly costly in Brazil, with associated hospital expenses and absences. Recently, there has been an increase in HFpEF diagnoses driven by factors such as aging populations and cardiovascular risk factors. The pathophysiology of HFpEF involves complex mechanisms, making its treatment challenging, with promising results from SGLT2 inhibitors. **Conclusion:** HF is a diverse syndrome, and advances in classification, coupled with innovative therapies like SGLT2 inhibitors, promise improvements in management. Early identification, risk stratification, and personalized treatment are crucial. Additionally, due to the economic impact on the healthcare system, more effective approaches are needed to reduce morbidity and mortality. Continuous research and innovation are essential for improving clinical and economic outcomes, making heart failure a constantly evolving field.

**Keywords:** HFpEF. Heart Failure. Dapagliflozin. Empagliflozin.

## Referências

ANKER, Stefan D.; BUTLER, Javed; FILIPPATOS, Gerasimos; FERREIRA, João P.; BOCCHI, Edimar; BÖHM, Michael; ROCCA, Hans-Peter Brunner-La; CHOI, Dong-Ju; CHOPRA, Vijay; CHUQUIURE-VALENZUELA, Eduardo. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 385, n. 16, p. 1451-1461, 14 out. 2021. Massachusetts Medical Society.

BOCCHI, Edimar Alcides; BILOLO, Andréa; MOURA, Lidia Zytynski; FIGUEIREDO, José Albuquerque; MONTENEGRO, Carlos Eduardo Lucena; ALBUQUERQUE, Denilson Campos de. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (sGLT2) na ic. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 116, n. 2, p. 355-358, fev. 2021.

Borlaug, Barry A MD. Colucci, Wilson S MD. Treatment and prognosis of heart failure with preserved ejection fraction. **Uptodate**, maio 2023.

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, 2022

Butt, Jawad H., Kondo, Toru. Jhund, Pardeep S. Comin-Colet, Josep. Boer Rudolf A. Desai, Akshai S. et al. Atrial Fibrillation and Dapagliflozi Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. **Journal of The American College of Cardiology**, [S. l.], p. 22-25, 8 nov. 2022.

CLAUSELL, Nadine Oliveira; ALBUQUERQUE, Denilson Campos de; RASSI, Salvador; COLAFRANCESCHI, Alexandre Siciliano; FREITAS JUNIOR, Aguinaldo Figueiredo de; FERRAZ, Almir Sergio; BILOLO, Andreia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 3, n. 111, p. 436-539, 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

CORREIA, Eduardo Thadeu de Oliveira; MESQUITA, Evandro Tinoco. Novidades e Reflexões sobre o Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 119, n. 4, p. 627-630, set. 2022.

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.

Redfield, Margaret MD. Borlaug, Barry A MD. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*, 329, 10, 827-838, 2023.

ROHDE, Luis Eduardo Paim; MONTERA, Marcelo Westerlund; BOCCHI, Edimar Alcides; CLAUSELL, Nadine Oliveira; ALBUQUERQUE, Denilson Campos de; RASSI, Salvador; COLAFRANCESCHI, Alexandre Siciliano; FREITAS JUNIOR, Aguinaldo Figueiredo de; FERRAZ, Almir Sergio; BILOLO, Andreia. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 3, n. 111, p. 436-539, 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia.

SOLOMON, Scott. Dapagliflozin benefits patients with mildly reduced and preserved ejection fraction. **European Society of Cardiology**, [S. l.], p. 1-2, 27 ago. 2022.

SOLOMON, Scott D; ZILE, Michael; PIESKE, Burkert; VOORS, Adriaan; SHAH, Amil; KRAIGHER-KRAINER, Elisabeth; SHI, Victor; BRANSFORD, Toni; TAKEUCHI, Madoka; GONG, Jianjian. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 380, n. 9851, p. 1387-1395, out. 2012. Elsevier BV.

SOUZA, Mônica; NASCIMENTO, Leon; KOZLOWSKY, Iury; FARJUN, Bruna; FRANÇA, Karina; KURIYAMA, Sergio; FIDALGO, Antônio. Impactos da insuficiência cardíaca no sistema de saúde e previdenciário brasileiro: qual é o custo da doença?. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 149-161, ago. 2022. *Jornal Brasileiro de Economia da Saude*.



## APÊNDICE

### APÊNDICE A

**Quadro 1: Classificação das revistas utilizadas para a elaboração do artigo:**

Periódico	Qualis
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	A1
ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA	B1
JORNAL BRASILEIRO DE ECONOMIA DA SAÚDE	B3
JAMA - Journal of the American Medical Association	A1

Fonte: Plataforma Sucupira – Qualis Periódicos, Fator de Impacto ou Base de dados de Indexação