



Universidade Federal de Ouro Preto  
Escola de Farmácia



Giovana Silvestrin Poletto

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS DO USO DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO  
DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Ouro Preto  
Fevereiro de 2024

Giovana Silvestrin Poletto

AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS DO USO DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO  
DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia pela Escola de  
Farmácia da Universidade Federal de Ouro  
Preto (UFOP).

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Nancy Scardua Binda

Ouro Preto  
Fevereiro de 2024



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Giovana Silvestrin Poletto

Avaliação dos estudos do uso da Dapaglifozina no tratamento da Insuficiência Cardíaca

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal  
de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 29 de fevereiro de 2024

### Membros da banca

Dra Nancy Scardua Binda - Universidade Federal de Ouro Preto  
Ms. Gustavo Oliveira Gonçalves - Faculdade de Minas - Faminas BH  
Dra Juliana Figueira da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Nancy Scardua Binda, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 05 de março de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Nancy Scardua Binda**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 06/03/2024, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0678909** e o código CRC **82608CCA**.

## **AGRADECIMENTOS**

Mami, Pai, Pluie e Gui, vocês me inspiram, motivam e orgulham como nada nesse mundo, agradeço a toda minha família pelo apoio sempre.

Aos meus amigos que fazem todos os dias serem mais leves mesmo nas horas mais difíceis, em especial Ana, Nat, Riely, Vitor, Aline, Gabriel e Nic, muito obrigada.

Agradeço à Universidade Federal de Ouro Preto pelos anos de muito aprendizado; a Rosana e Fabrício, aos professores Laser, Cláudia e Saul por terem me guiado tão bem no meu sonho e à orientadora Nancy por me fazer me apaixonar ainda mais pela Farmácia e tornar esse sonho realidade.

“Só se vê bem com o coração.  
O essencial é invisível aos olhos”

(Antoine de Saint-Exupéry)

## RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC), síndrome predominante em pessoas acima de 70 anos, afeta a capacidade do coração de bombear ou encher-se de sangue e resulta em sintomas como falta de ar, fadiga e cansaço. Entre 2015 e 2020, o Brasil registrou mais de 1 milhão de internações e 134 mil óbitos relacionados à IC. Recentemente, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (ISGLT2), como a Dapagliflozina, originalmente pensados para Diabetes *Mellitus* tipo 2, têm ganhado destaque como alternativas para tratar a IC, especialmente sua forma com fração de ejeção reduzida (ICFEr). Esta revisão bibliográfica integrativa selecionou 8 artigos científicos na plataforma *PubMed* sobre a efetividade da Dapagliflozina no tratamento da IC com o objetivo de avaliá-los. Todos os artigos analisados foram baseados em dois estudos principais, o DELIVER (Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar a Vida dos Pacientes com insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, tradução nossa) e o DAPA-HF (Avaliação do Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Agravamento da insuficiência cardíaca ou Morte Cardiovascular em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crônica, tradução nossa). Como resultado, obtêve-se que todos os artigos analisados demonstraram que a Dapagliflozina reduziu significativamente eventos de agravamento da IC (hospitalização não planejada, consulta urgente de IC que requer terapia intravenosa, e/ou morte cardiovascular); número total de eventos de IC (primeira hospitalização por IC ou uma visita urgente por agravamento da IC), morte por causas cardiovasculares e morte por qualquer causa; além de apresentar melhora nos sintomas de IC após 8 meses de tratamento. Não houve aumento da ocorrência de eventos adversos graves (EAs) e EAs que levaram à descontinuação do tratamento da Dapagliflozina em comparação com o placebo em nenhum dos estudos, apenas um deles sinalizou para uma maior ocorrência de hipovolemia em um dos grupos avaliados e uma menor ocorrência deste EA para outro grupo, em comparação com o placebo. Estes resultados evidenciam o benefício do uso da Dapagliflozina na IC, entretanto, novas pesquisas para avaliar com mais detalhes os mecanismos pelos quais o medicamento enriquece o tratamento da doença se tornam essenciais para o sucesso dessa soma.

Palavras-Chave: Dapagliflozina, Insuficiência Cardíaca; ISGLT2.

## ABSTRACT

Heart failure (HF), a syndrome predominant in people over the age of 70, affects the heart's ability to pump or fill with blood and results in symptoms such as shortness of breath, fatigue and tiredness. Between 2015 and 2020, Brazil recorded more than 1 million hospitalisations and 134 thousand deaths related to HF. Recently, Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors, including Dapagliflozin, originally designed for type 2 Diabetes *Mellitus*, have been recognised as alternatives for treating HF, especially its form with reduced ejection fraction (HFrEF). This integrative literature review selected 8 scientific articles from the PubMed platform about the effectiveness of Dapagliflozin in the treatment of HF in order to evaluate them. All the articles analysed were based on two main studies, DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure) and DAPA-HF (Evaluation of the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure). As a result, all the articles analysed showed that Dapagliflozin significantly reduced events of worsening HF (unplanned hospitalisation, urgent HF visit requiring intravenous therapy, and/or cardiovascular death); total number of HF events (first hospitalisation for HF or an urgent visit for worsening HF), death from cardiovascular causes and death from any cause; as well as showing an improvement in HF symptoms after 8 months of treatment. There was no increase in the occurrence of serious adverse events (AEs) and AEs leading to discontinuation of Dapagliflozin treatment compared to placebo in any of the studies, only one of which signalled a higher occurrence of hypovolaemia in one of the groups evaluated and a lower occurrence of this AE for another group compared to placebo. These results show the benefit of using Dapagliflozin in HF; however, further research to assess, with more detail, through which mechanisms the drug enriches the treatment of the disease is essential for the success of this combination.

Keywords: Dapagliflozin, Heart Failure; SGLT2.

## LISTA DE SIGLAS

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>BBs</b>	Betabloqueadores
<b>BNP</b>	Peptídeo Natriurético tipo B
<b>BRAs</b>	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II
<b>DC</b>	Débito Cardíaco
<b>DELIVER</b>	Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar a Vida dos Pacientes com insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (tradução nossa)
<b>DAPA-HF</b>	Avaliação do Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Agravamento da insuficiência cardíaca ou Morte Cardiovascular em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crônica (tradução nossa)
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo 2
<b>EA</b>	Eventos Adversos
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FA</b>	Fibrilação Atrial
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FEVE</b>	Fração de Ejeção Ventricular Esquerda
<b>HFC</b>	Colaborador para a Insuficiência Cardíaca (tradução nossa)
<b>IC</b>	Insuficiência Cardíaca
<b>ICFEi</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária
<b>ICFEp</b>	Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada
<b>ICFEr</b>	Insuficiência Cardíaca com a Fração de Ejeção Reduzida
<b>IECAs</b>	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INRAs</b>	Inibidores da Neprilisina e dos Receptores da Angiotensina
<b>ISGLT2</b>	Inibidores do Cotransportador de Sódio e Glicose 2
<b>JVP</b>	Pressão Venosa Jugular
<b>KCCQ-TTS</b>	Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (tradução nossa)

<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>NT-proBNP</b>	Peptídeo Natriurético Pró-B N-terminal
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>SBC</b>	Sociedade Brasileira de Cardiologia
<b>SECTICS</b>	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
<b>SGLT2</b>	Co-Transportador de Sódio e Glicose 2
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>VE</b>	Ventrículo Esquerdo
<b>VSF</b>	Volume Sistólico Final

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

- QUADRO 1** Estratégia de busca definida para o *PubMed* (p. 25)
- QUADRO 2** Relação de artigos selecionados após a pesquisa (p.27)
- QUADRO 3** Principais informações de cada estudo (p.28)
- QUADRO 4** Principais resultados de cada estudo (p.29)
- 
- FIGURA 1** Seleção dos artigos para composição da revisão (p.26)

## SUMÁRIO

1.	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2.	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
2.1.	Insuficiência Cardíaca (IC).....	14
2.2.	Classificações da IC.....	15
2.3.	Diagnóstico.....	16
2.4.	Epidemiologia.....	17
2.5.	Fisiopatologia da Doença.....	18
2.6.	Condições Importantes Relacionadas à IC.....	19
2.6.1.	Fragilidade.....	19
2.6.2.	Fibrilação Atrial (FA).....	19
2.7.	Mecanismos Moleculares Relacionados à IC.....	19
2.8.	Tratamento Medicamentoso da IC.....	20
2.9.	Farmacologia da Dapagliflozina.....	21
2.10.	Prejuízos Clínicos Relacionados à Dapagliflozina.....	23
3.	<b>OBJETIVOS</b> .....	24
3.1.	Objetivos Gerais.....	24
3.2.	Objetivos Específicos.....	24
4.	<b>METODOLOGIA</b> .....	25
5.	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	26
5.1.	Seleção dos estudos.....	26
5.2.	Quadros de Apresentação dos Estudos.....	26
5.3.	Discussão.....	30
6.	<b>CONCLUSÃO</b> .....	38
7.	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome caracterizada pela incapacidade do coração de bombear ou encher-se de sangue de maneira adequada, conforme a definição do Ministério da Saúde do Brasil (2022). Essa condição emerge de alterações estruturais ou funcionais cardíacas, sendo a via final de todas as cardiopatias (KAUFMAN *et al.*, 2015). Seus sintomas predominantes, identificados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2018), são falta de ar, fadiga e cansaço. No Brasil, a IC possui maior prevalência em indivíduos com mais de 70 anos (ALEXSANDER *et al.*, 2022).

No período entre 2015 e 2020 o Brasil teve números expressivos relacionados à IC, com 1.212.249 internações e 134.703 óbitos registrados em função da síndrome, de acordo com o relato de ALEXSANDER *et al.* (2022). Nos países ocidentais, a IC é a principal causa de hospitalização em indivíduos com mais de 65 anos, contribuindo significativamente para 1-2% de todas as hospitalizações de pacientes nessa faixa etária, conforme apontado por SAVARESE *et al.* (2023).

Atualmente, o tratamento farmacológico preconizado para a IC possui diversas intervenções farmacológicas disponíveis de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018), entre elas, estão as classes dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs), bloqueadores dos receptores da angiotensina 2 (BRAs), betabloqueadores (BBs) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides.

Em estudos recentes realizados nos Estados Unidos, os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (ISGLT2), como a Dapagliflozina, até então adotados no tratamento do Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), ganharam destaque como alternativa para o tratamento de IC (PEIKERT *et al.*, 2022). Além disso, observa-se que a última atualização da bula do medicamento Dapagliflozina (2023), apresenta a utilização do fármaco no tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr).

Em 2020, o Ministério da Saúde incorporou o uso da Dapagliflozina no tratamento do DM2 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Conforme estipulado pela Portaria SECTICS/MS Nº 9, de 4 de abril de 2023, essa inclusão permite a retirada do medicamento, com coparticipação pelo programa Farmácia Popular, para pacientes com 40 anos ou mais, que tenham DM2 e apresentem alto risco de desenvolver doença cardiovascular ou já tenham a doença cardiovascular estabelecida. Essa medida ressalta a relevância clínica e social do tratamento

Diante das evidências apresentadas pelas pesquisas, conduzir estudos aprofundados que não apenas ampliem a compreensão dos efeitos terapêuticos, mas também forneçam fundamentos robustos para respaldar a escolha desse tratamento para a IC, entram para a ordem do dia. Essa investigação é essencial para aprimorar a tomada de decisão clínica, contribuindo para o manejo eficaz da insuficiência cardíaca e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Insuficiência Cardíaca (IC)

A insuficiência cardíaca é uma condição caracterizada pelo comprometimento da ejeção de sangue pelo coração ou do enchimento dos ventrículos, manifestando-se por sintomas como fadiga, dispneia e edema periférico (SNIPELISKY, CHAUDHRY e STEWART, 2019). De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a insuficiência cardíaca (IC) é definida por:

Uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. Tal síndrome pode ser causada por alterações estruturais ou funcionais cardíacas e caracteriza-se por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço. O termo “insuficiência cardíaca crônica” reflete a natureza progressiva e persistente da doença, enquanto o termo “insuficiência cardíaca aguda” fica reservado para alterações rápidas ou graduais de sinais e sintomas resultando em necessidade de terapia urgente. (SBC, 2018, p.442).

Em 2021, órgãos internacionais de relevância na área propuseram uma classificação e definição universal para a doença. Esta nova perspectiva define a insuficiência cardíaca como uma síndrome clínica com sinais e/ou sintomas resultantes de anormalidades na função e/ou estrutura cardíaca, reforçados por pelo menos um dos seguintes fatores: valores elevados do peptídeo natriurético tipo B (BNP, um neuro-hormônio secretado pelos ventrículos em resposta ao aumento do estresse nas paredes cardíacas), a distensão de suas fibras (ARAÚJO e SOUZA, 2008), ou a evidência de congestão cardiogênica pulmonar ou sistêmica (BOZKURT, *et al.*, 2021).

Conforme destacado por BOZKURT *et al.* (2021), os sintomas característicos da IC abrangem uma variedade de manifestações. Incluem-se a dispneia, caracterizada pela sensação de falta de ar; a ortopneia, que se refere à dificuldade respiratória ao deitar-se; a dispneia paroxística noturna, manifestada como falta de ar súbita durante o sono; a bendopneia, caracterizada pela dificuldade respiratória

ao inclinar-se para frente; a redução da tolerância ao exercício ou até a incapacidade de realizar atividades físicas; a fadiga; o cansaço; e o edema nos tornozelos e outras partes do corpo.

Os sintomas menos frequentes descritos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018) englobam tosse noturna, ganho de peso, dor abdominal, perda de apetite e consequente perda de peso, noctúria (necessidade frequente de urinar durante a noite) e oligúria (produção de urina abaixo do normal). Estes indicadores clínicos, quando presentes, são cruciais para uma abordagem abrangente e precisa no diagnóstico e tratamento da IC.

Os sinais frequentemente observados na IC, conforme descrito pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018), englobam indicadores clínicos como a elevação da pressão venosa jugular (JVP), o refluxo hepatojugular, a presença da terceira bulha cardíaca e o desvio do impulso apical para a esquerda. Além desses sinais mais comuns, há características específicas que incluem crepitações pulmonares, taquicardia, hepatomegalia e ascite. Completando o quadro, observam-se extremidades frias e edema periférico.

## **2.2. Classificações da IC**

Há diferentes parâmetros que permitem a classificação da IC em níveis. Um deles leva em consideração a Fração de Ejeção Ventricular Esquerda (FEVE), medindo então a capacidade do coração de ejetar sangue para os demais órgãos do corpo. Dessa forma, os pacientes são classificados com IC como fração de ejeção preservada (ICFEp) quando a FEVE é normal ( $\geq 50\%$ ); quando a FEVE se encontra reduzida ( $< 40\%$ ), a denominação é IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr); por fim, os pacientes com a FEVE entre 40 e 49%, são definidos como tendo IC de fração de ejeção intermediária (ICFEi), de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é utilizada para descrever e categorizar a gravidade dos sintomas. Os pacientes de classe I são os assintomáticos; os que possuem uma leve limitação sintomática à atividade física são os de classe II; os de classe III apresentam uma limitação importante ao exercício, que melhora em repouso; e os classificados em IV são os pacientes que possuem sintomas inclusive em repouso, além de serem incapazes de realizar qualquer atividade sem desconforto (SBC, 2018).

Por último, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018) também traz a classificação da IC quanto ao estágio da doença, uma divisão proposta pela *American College of Cardiology/American Heart Association ACC/AHA*. O primeiro estágio é denominado A, quando o paciente possui apenas o risco de desenvolver a IC baseado nos fatores de risco: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade, sendo o controle desses fatores, a principal abordagem nesse momento. O estágio B se estabelece quando o paciente não possui sintomas, mas apresenta disfunção estrutural cardíaca, nessa condição, o início do tratamento farmacológico já pode ser considerado. O paciente sintomático ou com histórico de sintomas e doença estrutural cardíaca presente, será enquadrado no estágio C, a essa altura já poderá ser necessária a intervenção cirúrgica. Por fim, no estágio D, o paciente apresenta resistência ao tratamento clínico, e as alternativas de conduta podem contemplar dispositivos de assistência ventricular e até mesmo o transplante cardíaco.

### **2.3. Diagnóstico**

De acordo com MONTERA *et al.* (2009), o diagnóstico da IC é feito baseado em sinais e sintomas clínicos e amparado por exames complementares. Conforme estabelecido pela Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca da SBC (2018), o ecocardiograma transtorácico é indicado como o exame de eleição para diagnosticar pacientes com suspeita de insuficiência cardíaca. Esse procedimento possibilita a avaliação da função ventricular sistólica e diastólica, espessuras das paredes

cardíacas, dimensões das cavidades, função valvar, presença de doenças pericárdicas, além de oferecer uma estimativa hemodinâmica não invasiva.

Em situações em que a janela ecocardiográfica não proporciona resultados adequados, outras modalidades diagnósticas podem ser empregadas, tais como a ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética e tomografia computadorizada. Quanto aos biomarcadores, os peptídeos natriuréticos BNP e NT-proBNP, desempenham um papel fundamental no diagnóstico de insuficiência cardíaca. Esses biomarcadores são especialmente valiosos para descartar o diagnóstico quando há incerteza. Contudo, é importante considerar que certas condições, como anemias, insuficiência renal crônica, idade avançada e obesidade, podem influenciar os níveis desses marcadores, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018).

#### 2.4. Epidemiologia

A insuficiência cardíaca (IC) apresentava uma prevalência de cerca de 64,3 milhões de pessoas em todo o mundo em 2017 (GBD, 2017), e cerca de 6 milhões de americanos maiores de 20 anos, possuíam IC entre 2015 e 2018, de acordo com os dados levantados por OSENEKO *et al.* (2022). SAVARESE *et al.* (2023) também relata que a prevalência da IC é estimada entre 1% e 3% na população maior de 18 anos nos países industrializados, e a tendência é que esse número aumente, considerando as inovações nas ferramentas de diagnóstico e possibilidades de tratamento da doença.

Segundo CESTARI *et al.* (2022), a insuficiência cardíaca é uma das principais causas de mortes no mundo e está associada a um alto gasto financeiro investido na saúde. No Brasil, a taxa de Prevalência é de aproximadamente 2 milhões de pessoas diagnosticadas com IC e a incidência de 240 mil casos novos todos os anos.

Um estudo revelou que as faixas etárias entre 30-59 anos houve predomínio dos óbitos no sexo masculino (SANTOS *et al.*, 2021). Para BATISTA *et al.*, (2019) revela-se a predominância do sexo masculino (54,7%), com idade média 72 anos, raça/cor parda (54,7%) e baixa escolaridade (32,1%). Em contrapartida, ADAMES, BARBOSA e MOREIRA (2023) destacaram que o perfil demográfico dos pacientes internados na pesquisa realizada, foi o de extremos de idade, sexo feminino e cor/raça branca.

## 2.5. Fisiopatologia da Doença

A IC possui como característica principal a possibilidade de haver um decaimento no abastecimento de sangue para os demais órgãos do corpo, essa condição pode ser reflexo de disfunções distintas. Para NOWELL (2022) tais comprometimentos estão diretamente relacionados à FEVE, sendo a ICFe a considerada sistólica; a ICFeD, diastólica; e a ICFeI uma combinação das anteriores. No entanto, Fernandes *et al.* (2019) relata que esta associação caiu por terra com a percepção de que o acometimento sistólico e diastólico pode acontecer concomitantemente nos diferentes níveis da IC.

A IC sistólica é marcada pela incapacidade do ventrículo esquerdo (VE) de se contrair completamente, causando um acúmulo de sangue maior que o previsto no volume sistólico final (VSF). Essa condição leva a um aumento do volume e da pressão diastólica, podendo ocasionar o comprometimento de ambos os ventrículos, sendo que, normalmente, a insuficiência do VE resulta na insuficiência do ventrículo direito (NOWELL, 2022). A IC diastólica pode ser definida pela alteração no relaxamento, complacência ventricular ou mesmo a soma dos dois acometimentos (BOCCHI *et al.*, 2005).

A IC é normalmente iniciada com algum acometimento ou estresse gerado sobre o miocárdio. Essa situação gera, mesmo que isolada, uma mudança gradual no coração, e será manifestada através da alteração da geometria e da estrutura do ventrículo esquerdo para uma forma mais esférica. A denominação dessa

modificação é remodelamento cardíaco e está relacionada às alterações da pré e pós-carga; e aumento do VSF (HUNT *et al.*, 2005).

## **2.6. Condições importantes relacionadas à IC**

### **2.6.1. Fragilidade**

A Síndrome da Fragilidade, conforme definida pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (2020), é uma condição de origem genética e neuroendócrina que aumenta a susceptibilidade dos idosos a doenças ou estresses agudos. Essa síndrome se manifesta pela diminuição da massa e força muscular, além da baixa energia para realizar as atividades cotidianas. VITALE *et al.* (2019) afirma que a interseção entre fragilidade e insuficiência cardíaca é complicada, e cada síndrome pode apresentar semelhanças, tornando a distinção entre elas desafiadora.

### **2.6.2. Fibrilação Atrial (FA)**

A fibrilação atrial (FA) foi definida por NETO, MOREIRA e MIRANDA (2016) como uma arritmia supraventricular que se caracteriza por atividade elétrica atrial desorganizada, resultante de múltiplos focos de despolarização atrial. Esta condição clínica é notável por apresentar manifestações graves, incluindo episódios de tromboembolismo e instabilidade hemodinâmica. Segundo a SBC (2018) é a arritmia mais prevalente na insuficiência cardíaca, independente da função sistólica, resultando em um aumento do risco de complicações tromboembólicas, em especial o acidente vascular cerebral isquêmico, e potencialmente contribuindo para a exacerbação dos sintomas da insuficiência cardíaca.

## **2.7. Mecanismos Moleculares Relacionados à IC**

Os pacientes com IC são comumente associados a uma ativação simpática intensa. NOWELL (2022) acredita que essa atividade é causada pela baixa regulação dos receptores beta-1, encontrados em toda superfície das células do

coração e representam 70% dos beta receptores cardíacos, apresentada pelos indivíduos acometidos pela doença.

Os peptídeos natriuréticos tipo B (BNP) e peptídeo natriurético pró-B N-terminal (NT-proBNP) são secretados pelas células cardíacas ventriculares respondendo ao excesso de esforço exercido. O BNP é biologicamente ativo (CURIATI, 2013) e, segundo HALL (2004), causa a diurese, dilatação dos vasos sanguíneos, bloqueio da síntese de renina e aldosterona, e inibição do aumento de miócitos no coração e nos vasos.

O NT-proBNP possui uma meia-vida mais prolongada em comparação com o BNP (HALL, 2004), portanto possui um maior acúmulo e maior sensibilidade para possibilitar a identificação de mudanças estruturais e funcionais sutis (TIMÓTEO, 2020). O exame que detecta a quantidade de NT-proBNP e BNP é sanguíneo e níveis de BNP > 35-50 pg/mL ou NT-proBNP > 125 pg/mL são indicativos para o diagnóstico de IC segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

## **2.8. Tratamento Medicamentoso da IC**

O uso de medicamentos na IC tem dois principais objetivos, melhora do quadro a longo prazo, principalmente no uso de fármacos que impactam na função ventricular e diminuição da mortalidade, e para aliviar os sintomas (SANTOS, 2008).

O primeiro tratamento com estratégia vasodilatadora a apresentar benefícios no tratamento da IC foi a associação do Nitrato com a Hidralazina, conforme indicado na Diretriz Brasileira de Cardiologia (2018). Outra opção em destaque é a Digoxina, um glicosídeo cardíaco que tem como principal mecanismo de ação aumentar a contratilidade miocárdica e consequentemente aumentar o débito cardíaco (DC) (HILAL-DANDAN, BRUNTON, 2015). Entretanto, com as novas opções terapêuticas disponíveis e os efeitos adversos associados às classes citadas, os mesmos não se enquadram na primeira opção de tratamento para a IC.

A abordagem inicial como terapia medicamentosa atual da IC consiste na utilização concomitante de três classes medicamentosas, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs); os betabloqueadores (BBs); e os antagonistas mineralocorticoides. Caso o paciente permaneça sintomático e/ou com disfunção ventricular significativa, poderá ser necessária a utilização de outras classes, sendo elas os inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina (INRAs); Ivabradina; digitálicos; diuréticos; anticoagulantes; nitratos e Hidralazina; conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

POLÓNIA e GONÇALVES (2019) trazem como tratamento inovador da IC, a utilização dos inibidores do cotransportador de Sódio e Glicose 2 (ISGLT-2). O primeiro grande ensaio clínico de ISGLT-2 controlado por placebo foi conduzido por ZINMAN *et al.* (2015). Com o objetivo de explorar os efeitos da Empagliflozina na morbidade e mortalidade cardiovasculares em indivíduos com DM2 e elevado risco cardiovascular, o estudo relatou que os participantes que receberam Empagliflozina demonstraram taxas significativamente mais baixas de mortalidade por causas cardiovasculares e de hospitalização por insuficiência cardíaca. Esses resultados destacam o potencial promissor dos ISGLT-2 como uma alternativa terapêutica relevante no manejo da insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes com comorbidades, contribuindo para a redução de eventos adversos cardiovasculares.

Em abril de 2021 a classe dos ISGLT-2 foi adicionada à Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa lista tem como objetivo abranger as prioridades mundiais em saúde, destacando os fármacos com potencial de prover maiores benefícios e que devem estar disponíveis e acessíveis a todos. A OMS (2021) destaca também que esses medicamentos demonstraram oferecer vantagens, como um menor risco de morte, insuficiência renal e ocorrência de eventos cardiovasculares.

## **2.9. Farmacologia da Dapagliflozina**

JÖRGENS (2015) relata que Josef von Mering, um professor de medicina alemão, descobriu o efeito glicosúrico da Florizina. Proveniente da casca da raiz da macieira, a Florizina é o precursor dos atuais ISGLT2 (BRAUNWALD, 2022).

A Dapagliflozina tem como mecanismo de ação a inibição do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) nos túbulos renais proximais. Dessa forma, o medicamento causa a redução da reabsorção de glicose filtrada no lúmen tubular e, considerando que o SGLT2 é o principal local de ocorrência dessa atividade, a consequência do efeito é um aumento da excreção urinária de glicose, chamada glicosúria; e redução das concentrações plasmáticas de glicose. Concomitantemente, os ISGLT2 reduzirão a reabsorção de sódio, aumentando as suas concentrações no túbulo distal. Essa atividade tem o potencial de reduzir a pré-carga/pós-carga cardíaca, a atividade simpática e a pressão intraglomerular, conforme descrito no *UpToDate* (2024).

A farmacocinética da Dapagliflozina está descrita na plataforma *UpToDate* (2024) com as informações a seguir: após o encerramento do uso da Dapagliflozina, a excreção urinária de glicose retorna às condições de normalidade em cerca de 3 dias para a dose de 10 mg. O metabolismo do fármaco é mediado principalmente pela enzima UGT1A9 para um metabólito que é inativo, a Dapagliflozina-3-O-glucuronido. A ligação do medicamento com as proteínas plasmáticas é de aproximadamente 91%; biodisponibilidade oral de 78%; e meia-vida de aproximadamente 12,9 horas, com tempo até o pico de 2 horas.

No ano de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA) e, posteriormente, a *European Medicines Agency* (EMA), manifestaram preocupação diante do crescente risco cardiovascular associado aos novos fármacos antidiabéticos (BRAUNWALD, 2022). Felizmente, cada vez mais estudos reforçam que a Dapagliflozina não só não gera riscos cardiovasculares, como demonstra efeitos na prevenção e até melhora dessas condições.

Como destacado por MARTINS *et al.* (2021), os mecanismos pelos quais os ISGLT-2 agem na IC ainda não estão completamente descritos, mas estima-se que

os benefícios decorrem de redução da atividade simpática, a melhoria da hemodinâmica cardiovascular e a disponibilidade bioenergética. Além disso, BRAUNWALD (2022) confirma que os ISGLT-2 parecem ser benéficos nas diferentes frações de ejeção que classificam os níveis de IC, ampliando ainda mais seu campo de atuação.

### **2.10. Prejuízos Clínicos Relacionados à Dapagliflozina**

Os inibidores do SGLT2, incluindo a Dapagliflozina, demonstraram aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de infecções genitais quando comparados com outras duas classes de antidiabéticos em um estudo realizado por DAVE, SCHNEEWEISS e PATORNO (2019). A causa dessa reação pode ser justificada pela própria ação do medicamento, como apontado na plataforma *UpToDate* (2024), a indução da glicosúria pode ocasionar um aumento no crescimento bacteriano no trato urinário. A hipotensão e hipovolemia também são descritas pela ferramenta *UpToDate* (2024), como um risco no uso da Dapagliflozina. A inibição da reabsorção do sódio pode justificar a ocorrência desses episódios, uma vez que essa atividade resulta em diurese osmótica e conseqüente diminuição do volume intravascular.

A bula do medicamento Dapagliflozina (2023) apresenta as infecções do trato urinário, infecções genitais, dor nas costas, polaciúria e poliúria, como eventos comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes) ao utilizar o medicamento; a cetoacidose diabética é descrita como rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes); e erupção cutânea, fascíte necrosante do períneo ou gangrena de *Fournier* são eventos desconhecidos relacionados ao uso.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Avaliar os estudos científicos sobre a efetividade da Dapagliflozina no tratamento da insuficiência cardíaca.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- 3.2.1. Apresentar os benefícios já descobertos da Dapagliflozina como terapia complementar na insuficiência cardíaca;
- 3.2.2. Discutir o benefício da utilização da Dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca sob diferentes aspectos.

#### 4. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica integrativa foi conduzida em 6 etapas, iniciando pela busca utilizando os descritores “*heart failure Dapagliflozin efficacy*” na base de dados *PubMed*, com os critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados e estudo em humanos; e, exclusão de estudos publicados antes de 2022 e até 2023. A seleção dos estudos envolveu, primeiramente, a leitura dos títulos e posteriormente a possibilidade de acesso ao artigo completo, finalizando com 8 artigos. A última etapa foi a leitura completa destes 8 artigos restantes, e todos foram selecionados para a realização do trabalho.

Abaixo podemos observar a estratégia de busca definida para a seleção dos estudos.

Quadro 1 - Estratégia de busca definida para o *PubMed*.

Pesquisa: <i>heart failure Dapagliflozin efficacy</i>
Filtros: ensaio clínico randomizado, humanos, de 2022 a 2023
((("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) AND ("efficacies"[All Fields] OR "efficacious"[All Fields] OR "efficaciously"[All Fields] OR "efficaciousness"[All Fields] OR "efficacy"[All Fields])) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (2022:2023[pdat]))
Translations: heart failure: "heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields] dapagliflozin: "dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin's"[All Fields] efficacy: "efficacies"[All Fields] OR "efficacious"[All Fields] OR "efficaciously"[All Fields] OR "efficaciousness"[All Fields] OR "efficacy"[All Fields]

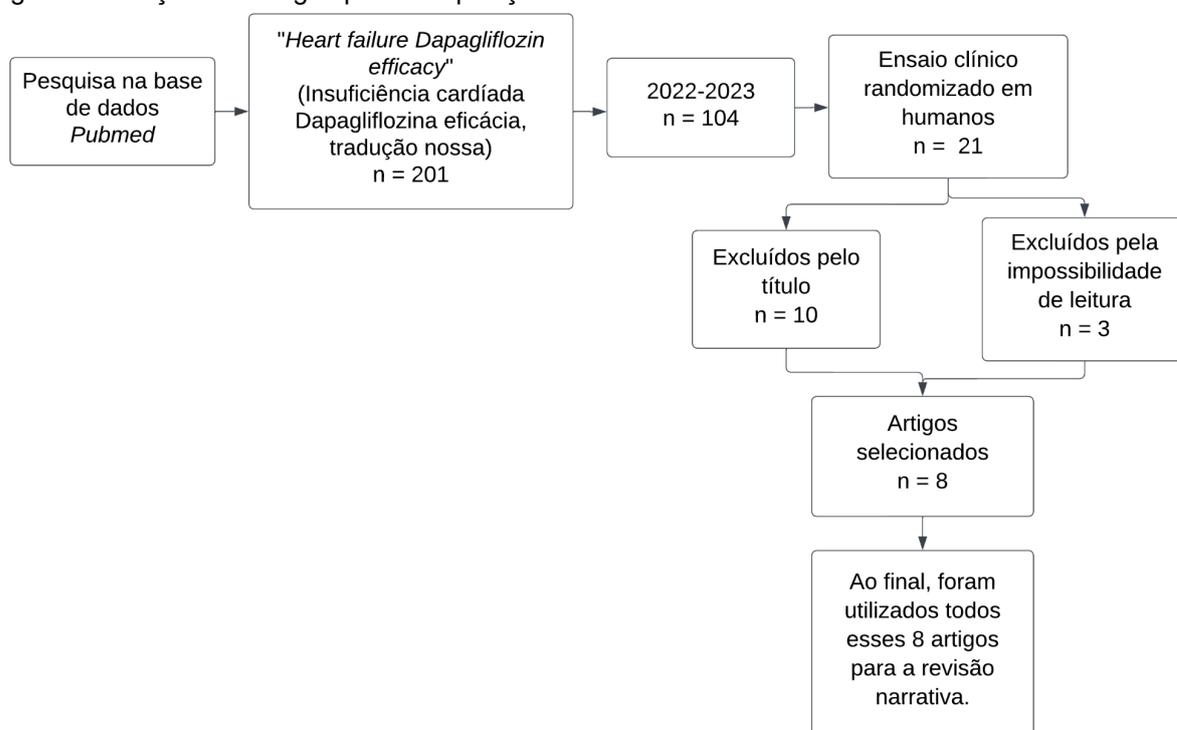
Os critérios de inclusão para a seleção por título do estudo, envolveram: (a) estudos que englobavam pacientes de IC sem DM2; (b) estudos que relacionassem diretamente o uso da Dapagliflozina em pacientes com IC.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Seleção dos Estudos

O processo de busca recuperou 21 artigos, onde 8 artigos foram selecionados para a leitura dos resumos dentro dos critérios de elegibilidade e, por fim, os 8 artigos permaneceram no estudo. Os 13 artigos que foram excluídos, referem-se a estudos clínicos realizados que não atendiam o objetivo deste estudo (10) e pela impossibilidade da leitura do texto completo (3).

Figura 1. Seleção dos artigos para composição da revisão.



Fonte: autoria própria

### 5.2. Quadros de Apresentação dos Estudos

O quadro 2 possui a síntese dos estudos selecionados para essa revisão e seu objetivo principal. Todos os artigos analisados foram baseados em dois estudos principais, o DELIVER (Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar a Vida dos Pacientes com insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, tradução nossa) e o DAPA-HF (Avaliação do Efeito da Dapagliflozina na Incidência de

Agravamento da insuficiência cardíaca ou Morte Cardiovascular em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crônica, tradução nossa).

Quadro 3- Relação de artigos selecionados após a pesquisa.

ARTIGOS SELECIONADOS						
	Artigo	Título	Ano	Autor	Principais Objetivos	FEVE dos pacientes
D E L I V E R	A1	<i>Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial.</i>	2022	PEIKERT <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC em diferentes idades	ICFEi e ICFEp
	A2	<i>Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial.</i>	2022	BUTT <i>et al.</i> (a)	Avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC e fragilidade	
	A3	<i>Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.</i>	2022	MYHRE <i>et al.</i>	Avaliar a influência das concentrações iniciais de NT-proBNP na eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC	
	A4	<i>Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction.</i>	2022	BUTT <i>et al.</i> (b)	Avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC e FA	
	A5	<i>Influence of background medical therapy on efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with improved ejection fraction in the DELIVER trial.</i>	2022	PABON <i>et al.</i>	Avaliar a influência dos outros fármacos utilizados para a doença nos pacientes com IC, na eficácia e segurança da Dapagliflozina	ICFEp
D A P A - H F	A6	<i>Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.</i>	2023	DOCHERTY <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC nos diferentes fenótipos branco e negro.	ICFEr
	A7	<i>Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.</i>	2022	BUTT <i>et al.</i> (c)	Avaliar a eficácia e segurança da Dapagliflozina em pacientes com IC e FA	
	A8	<i>Effects of Dapagliflozin According to the Heart Failure Collaboratory Medical Therapy Score: Insights From DAPA-HF.</i>	2023	BUTT <i>et al.</i> (d)	Avaliar a influência dos outros fármacos utilizados para a doença nos pacientes com IC, na eficácia e segurança da Dapagliflozina	

Fonte: autoria própria

Legenda: DELIVER - Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar a Vida dos Pacientes com insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (tradução nossa); DAPA-HF - Avaliação do Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Agravamento da insuficiência cardíaca ou Morte Cardiovascular em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crônica (tradução nossa); IC - insuficiência cardíaca; FA - Fibrilação Atrial; FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEi - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária; ICFEp - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; ICFEr - Insuficiência Cardíaca com a Fração de Ejeção Reduzida.

Complementando as informações apresentadas no quadro 1, o quadro 2 apresenta a caracterização dos estudos com o número dos pacientes envolvidos, a idade média dos participantes e o tempo do estudo. Observa-se que em todos os estudos a dose de Dapagliflozina utilizada foi de 10mg, que é a dose da apresentação do medicamento no mercado.

Quadro 3 - Principais informações de cada estudo.

Estudo	Artigo	Nº de Pacientes	Local	Idade dos Pacientes	Tempo de Estudo	Dose
<b>D E L I V E R</b>	<b>A1</b>	6263	350 instituições em 20 países	≥ 40 anos	Início 27/08/2018 Final 23/03/2022 (≅ 3 anos e 7 meses)	10mg de Dapagliflozina ou placebo
	<b>A2</b>	6258				
	<b>A3</b>	6263				
	<b>A4</b>	3552				
	<b>A5</b>	1151				
<b>D A P A - H F</b>	<b>A6</b>	1494	410 instituições em 20 países	≥ 18 anos	Início 02/08/2017 Final 17/07/2019 (≅ 2 anos)	
	<b>A7</b>	1910				
	<b>A8</b>	4744				

Fonte: autoria própria

Para sintetizar as informações encontradas em cada estudo e fazer uma associação entre elas, foi montado um quadro com os principais resultados de acordo com o parâmetro avaliado por cada um deles. Podemos perceber que o desfecho primário e secundário determinados eram os mesmos para todos os artigos e os resultados quanto a esses parâmetros foram positivos,

independentemente da variável avaliada pelos mesmos. Além disso, a segurança e tolerabilidade da Dapagliflozina também foi analisada por todos com resultados favoráveis.

Quadro 4 - Principais resultados de cada estudo.

		Desfecho primário	Desfecho secundário	Segurança e tolerabilidade	
E S T U D O	A	Redução de eventos de agravamento da IC: Hospitalização não planejada; consulta urgente de IC que requer terapia intravenosa e/ou morte cardiovascular.	Redução total de eventos de IC (primeira hospitalização por IC ou uma visita urgente por agravamento da IC), morte por causas cardiovasculares e morte por qualquer causa	Melhora nos sintomas de IC após 8 meses	Aumento da ocorrência de Eventos adversos graves (EAs) e EAs que levaram à descontinuação do tratamento em comparação com o placebo
	D E L I V E R	A1	Presente em todas as idades avaliadas		Não houve
		A2	Presente em todas as classes de fragilidade avaliadas	Presente em todas as classes de fragilidade avaliadas, de forma diretamente proporcional	
		A3	Presente nas diferentes concentrações iniciais de NT-proBNP avaliadas, de forma diretamente proporcional	Presente nas diferentes concentrações iniciais de NT-proBNP avaliadas	
		A4	Presente em todos os níveis de FA de forma diretamente proporcional	Presente em todos os níveis de FA	
		A5	Presente independentemente do uso de outros medicamentos e de forma inversamente proporcional à quantidade de medicamentos utilizados para a IC		
D A P A - H F	A6	Presente independentemente do fenótipo branco ou negro			
	A7	Presente em todos os níveis de FA			
	A8	Presente independentemente do uso de outros medicamentos		Não houve, apesar de uma maior ocorrência de hipovolemia nos grupos com pontuações mais altas, além de uma menor ocorrência desta em pontuações intermediárias	

Fonte: autoria própria

### 5.3. Discussão

O estudo DELIVER (Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar a Vida dos Pacientes com insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, tradução nossa) realizado por SOLOMON et al. (2022), foi um estudo clínico de fase 3 que contou com 6263 participantes avaliados ao longo de uma média de 2,3 anos. Para integrar o estudo, o paciente deveria apresentar, entre outros critérios, IC de FE maior que 40% e sinais e sintomas de classe funcional II a IV da *New York Heart Association*. Foi concedido a eles o tratamento com Dapagliflozina 10mg ou placebo, que seria administrado além da terapia medicamentosa já utilizada.

PEIKERT *et al.* (2022) mostra que em pacientes com IC FEi ou IC FEp, a Dapagliflozina reduziu a mortalidade cardiovascular ou o agravamento de ocorrências de IC em todas as idades avaliadas, de 40 a 99 anos, sendo que 77% dos pacientes totais tinham idade maior que 65 anos.

Além disso, PEIKERT *et al.* (2022) também cita que pacientes mais velhos com IC FEp tendem a ter tamanhos menores de VE, FE mais elevadas e padrões diferenciados de remodelamento cardíaco. Podemos notar que no próprio estudo essa tendência se afirma, uma vez que os pacientes mais velhos participantes ( $\geq 75$  anos), possuíam a maior média de FEVE ( $55.8 \pm 8.8\%$ ). Os doentes com essas características tendem a ter uma alteração na capacidade de responder às terapias farmacológicas e isso chamou a atenção dos pesquisadores quanto à possibilidade de atenuação das vantagens clínicas que a Dapagliflozina pode trazer. Entretanto, os resultados do estudo demonstraram que nem o fator da idade, nem os diferentes valores de FEVE contiveram os benefícios manifestados pela inibição do SGLT2.

O conjunto de todos os resultados do estudo de PEIKERT *et al.* (2022) demonstram que a Dapagliflozina pode ser utilizada em todos os grupos etários e em doentes com IC FEi ou IC FEp sem comprometer a segurança.

BUTT *et al.* (2022a) analisou os pacientes que apresentavam IC e a Síndrome da Fragilidade concomitantemente, e fizeram o uso da Dapagliflozina no estudo DELIVER. Como resultado, foi obtido que, mesmo que a fragilidade esteja associada a maiores taxas de ocorrência de eventos adversos e consequente descontinuação do tratamento medicamentoso, nenhuma das duas situações foi observada no grupo que utilizou a Dapagliflozina em relação ao grupo placebo.

Além disso, foi destacada por BUTT *et al.* (2022a) a maior propensão dos indivíduos com graus elevados de fragilidade, a uma intensificação dos eventos de IC. Considerando essa característica, o estudo pôde demonstrar que o benefício absoluto do uso da Dapagliflozina foi duas vezes maior para esses indivíduos (com nível de fragilidade entre 0,311 e 0,633), do que para os que não possuíam fragilidade, destacando a importância de não se deixar influenciar pela tendência à uma resposta negativa ou mesmo à falta de resposta desses pacientes, à terapia medicamentosa. No entanto, os níveis de fragilidade dos participantes do estudo DELIVER não abrangeram os patamares mais elevados, demonstrando a necessidade de estudos mais aprofundados para envolver todas as faixas de pacientes acometidos por ambas doenças.

O estudo de MYHRE *et al.* (2022) avaliou os resultados do estudo DELIVER quanto aos níveis de peptídeo natriurético pró-B N-terminal (NT-proBNP), e sua influência na eficácia da Dapagliflozina na IC FEi e IC FEp. As amostras de NT-proBNP foram coletadas entre 1 e 21 dias antes da randomização do estudo e não foram feitas amostragens em série, que possibilitaria a análise da influência da Dapagliflozina nas concentrações do peptídeo em questão. Portanto foi feita uma análise *post hoc*, que identificou que a Dapagliflozina melhorou as condições de saúde e reduziu o risco de eventos CV do paciente independente do nível de NT-proBNP iniciais, e as reduções absolutas no risco foram especialmente grandes em pacientes com NT-proBNP elevado.

Os pacientes que iniciaram o estudo com níveis do peptídeo natriurético mais altos, tiveram uma tendência maior a relatar efeitos adversos e descontinuar o uso

tanto da Dapagliflozina quanto do placebo. Em relação aos que apresentaram níveis mais baixos e a proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos foi semelhante para o medicamento e o placebo. Com isso, alinhado com as análises do estudo DELIVER até então apresentadas, a Dapagliflozina demonstra ser segura e bem tolerada também na avaliação de MYHRE *et al.* (2022).

BUTT *et al.* (2022b) também analisou os achados do estudo DELIVER, dessa vez quanto à eficácia da Dapagliflozina em pacientes de ICfEp ou ICfEi que apresentavam fibrilação atrial (FA). 56,7% dos pacientes tinham FA ou algum histórico de FA no início do estudo, e em comum apresentavam uma idade mais avançada, eram mais frequentemente de fenótipo branco e exibiam níveis superiores de FC e índice de massa corporal (IMC). Os pacientes com fibrilação atrial (FA) apresentavam uma duração mais prolongada de insuficiência cardíaca (IC), uma frequência maior de hospitalizações prévias devido à IC, níveis mais elevados de NTproBNP e uma classificação NYHA pior, apesar da FEVE mais elevada. Os critérios de inclusão do DELIVER impediram a adesão de pacientes de muito alto risco, o que pode afetar a abrangência dos resultados dessa análise.

BUTT *et al.* (2022b) concluiu que os pacientes com FA tiveram uma maior propensão a descontinuar o tratamento e experimentar eventos adversos, entretanto a análise estatística certificou que essa tendência não estava ligada ao uso da Dapagliflozina. Além disso, os pacientes utilizando o fármaco apresentaram melhora nos sintomas relacionados à IC após 8 meses de tratamento, em relação ao grupo placebo, independente do estado de FA; e uma redução do risco tanto para o agravamento da IC ou morte cardiovascular, quanto para o agravamento de eventos de IC e hospitalização por IC (inicial ou recorrente), de maneira semelhante entre pacientes com e sem FA. Não houve indícios de atenuação nos benefícios, independentemente da definição ou tipo específico de FA. Naturalmente, devido ao maior risco enfrentado pelos pacientes com FA, a redução absoluta do risco foi mais pronunciada neste grupo.

De forma geral, essas informações geradas por BUTT *et al.* (2022b), destacam os benefícios substanciais e clinicamente relevantes da Dapagliflozina na ICFEp e na ICFEr, independentemente da presença de FA. Esses resultados somam aos demais estudos, demonstrando a tendência da Dapagliflozina de ser uma promissora alternativa de tratamento para pacientes com IC e outras complicações, em toda a extensão de FEVE.

A análise do estudo DELIVER por PABON *et al.* (2023), contemplou a avaliação da eficácia e a segurança da Dapagliflozina em doentes com ICFEp independente da terapia medicamentosa de base para IC. Neste espectro, eram elegíveis para o estudo apenas 18% dos participantes totais do DELIVER, além disso algumas variáveis importantes não puderam ser avaliadas por PABON *et al.* (2023) neste estudo *post-hoc*, alarmando para que seus dados devam ser avaliados com cautela, considerando sua fragilidade estatística. As terapias de IC utilizadas pelos pacientes analisados contemplava os IECAs ou BRAs ou INRAs, BBs e antagonistas do receptor mineralocorticóide. Dito isso, o estudo revela que os pacientes com ICFEr que não faziam uso de nenhum ou apenas um medicamento para a IC, tendem a obter benefícios maiores com o uso da Dapagliflozina, principalmente na prevenção de agravamento dos eventos de IC. Devemos considerar nesse momento, o fato de que não deve ser excluída a possibilidade de atenuação dos potenciais benefícios da Dapagliflozina com o aumento do número de terapias utilizadas para a IC.

PEIKERT *et al.* (2022) já havia destacado que embora se pudesse esperar uma potencial interação medicamentosa significativa, dada a utilização mais intensiva de medicamentos cardiovasculares com efeitos diuréticos em pacientes de faixa etária mais avançada, seu estudo revelou que a redução no volume sanguíneo não se manifestou com maior frequência entre os pacientes que receberam Dapagliflozina de todas as idades. Além disso, o estudo não registrou um aumento do risco de eventos hipoglicêmicos graves ou cetoacidose diabética com o uso da Dapagliflozina. A análise de PABON *et al.* (2023) reforça essa afirmação por não revelar qualquer interação significativa entre as terapias já utilizadas e a

Dapagliflozina. Adicionalmente, a administração de Dapagliflozina foi bem tolerada, sem evidência de alterações significativas no uso ou na dosagem das terapias de base para IC durante o acompanhamento. Não foram observadas taxas elevadas de eventos adversos, inclusive entre aqueles já submetidos à terapia tripla.

Estudos futuros, de maior amplitude, são necessários para avaliar o potencial da adição da Dapagliflozina no tratamento de pacientes com ICFEp que já estão sendo tratados com outros medicamentos para a IC. Em resumo, os resultados do estudo DELIVER respaldam a segurança e eficácia da inclusão da Dapagliflozina para uma otimização médica mais abrangente na ICFEp, independentemente do regime de tratamento convencional para a IC (PABON et al., 2023).

O Estudo DAPA-HF (Avaliação do Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Agravamento da Insuficiência Cardíaca ou Morte Cardiovascular em Doentes com Insuficiência Cardíaca Crónica, tradução nossa) por MCMURRAY *et al.* (2019) é um estudo de fase 3, multicêntrico, com grupos paralelos, conduzido de forma controlada por eventos, randomizado e duplo cego. Contou com 4744 pacientes ao longo de aproximadamente 2 anos e dentre os critérios de elegibilidade para o estudo destaca-se, homens e mulheres de 18 anos ou mais; diagnóstico de IC; NYHA classe II ou mais; FEVE  $\leq$  40%; e tratados com terapia farmacológica eficaz ou dispositivos para a IC. Os pacientes administraram a Dapagliflozina 10mg ou placebo, durante a avaliação do estudo, além da terapia medicamentosa já utilizada.

DOCHERTY *et al.* (2022) utilizou o estudo DAPA-HF para avaliar eficácia da Dapagliflozina em pacientes negros *versus* brancos com ICFEr. Dos 4.744 pacientes participantes do DAPA-HF, foram avaliados nesta perspectiva 1.494 (31,5%), que foram inscritos nas Américas. Destes, 1.181 (79,0%) eram brancos e 225 (15,1%) eram negros.

Algumas outras variáveis podem ser destacadas para a interpretação da análise. Os participantes negros eram significativamente mais jovens, com uma média de 63 anos, em comparação com os participantes brancos, que tinham uma média de 67 anos. Além disso, uma proporção maior de pacientes negros (34,7%)

em comparação com pacientes brancos (24,7%) era do sexo feminino. (DOCHERTY *et al.*, 2022).

Os pacientes negros apresentaram uma taxa mais elevada de agravamento de eventos de IC, mas não de mortalidade, em comparação com os pacientes brancos. Em relação ao grupo que recebeu placebo, a Dapagliflozina demonstrou redução de sintomas e risco, tanto para o agravamento da IC ou morte cardiovascular, quanto para o agravamento de eventos de IC e hospitalização, de maneira semelhante em pacientes negros e brancos. Não foi observada associação entre a interrupção do medicamento em estudo e eventos adversos graves, seja com a Dapagliflozina em comparação com o placebo ou entre pacientes de fenótipo negro e branco (DOCHERTY *et al.*, 2022). Portanto, o estudo em questão demonstra que, mais uma vez, a Dapagliflozina pode ser considerada para o tratamento de ICFEr, e sustenta essa tendência independente da raça.

BUTT *et al.* (2022c) utilizou o estudo DAPA-HF para avaliar novamente o uso da Dapagliflozina na FA, agora associada à ICFEr. Foram avaliados 1910, 40,3% dos participantes totais, por apresentarem qualquer histórico de FA no momento da inscrição. Uma informação interessante levantada, foi que os doentes com FA foram menos frequentemente tratados com a terapia medicamentosa recomendada pelas diretrizes e tinham maior probabilidade de possuir um dispositivo de desfibrilação. Além disso, 84% dos doentes com FA foram tratados com um anticoagulante oral.

Nessa avaliação de BUTT *et al.* (2022c), a Dapagliflozina reduziu o risco de agravamento de eventos de IC, morte cardiovascular e morte por todas as causas, e melhorou os sintomas, em doentes com e sem FA, em comparação ao placebo. Além disso, as taxas de interrupção do tratamento e os eventos adversos nos grupos Dapagliflozina e placebo foram semelhantes em doentes com e sem a FA.

Portanto, a Dapagliflozina demonstra a sua segurança mais uma vez, mesmo sendo utilizada por pacientes com outras condições somadas à IC e tratamentos não convencionais. Junto a isso, em comparação com o estudo anterior de BUTT *et al.*

(2022b), o DAPA-HF manteve a tendência da Dapagliflozina de ser uma alternativa promissora no tratamento de IC em todas os níveis de FEVE e inclusive mantendo os benefícios mesmo com condições somadas à doença, como a FA.

O último estudo avaliado, também foi realizado por BUTT et al. (2022d) e seu objetivo era testar o novo tratamento com a Dapagliflozina na ICFeR, mesmo em pacientes que já fizessem uso de uma terapia medicamentosa eficaz. Para essa avaliação foi usada a pontuação HFC (Colaborador para a Insuficiência Cardíaca, tradução nossa), calculada como a soma das pontuações de cada classe de medicamentos utilizados pelo paciente, dividida pela pontuação total possível, com uma pontuação máxima do tratamento de 1. Levou-se em consideração para a pontuação ou não, a condição do paciente e a dose administrada, de acordo com o mecanismo de ação do fármaco, sendo eles IECAs/BRAs/INRAs, BBs, antagonistas do receptor mineralocorticóide, Ivabradina e Hidralazina.

A Dapagliflozina, em comparação com o placebo, demonstrou reduzir significativamente o risco de agravamento de eventos de insuficiência cardíaca (IC), morte cardiovascular e morte por todas as causas. Além disso, melhorou os sintomas independentemente do número de medicamentos já utilizados pelo paciente, sem evidência de perda de eficácia em pacientes que receberam terapia de base ideal. Adicionalmente, a Dapagliflozina resultou em um aumento na proporção de pacientes com melhorias clinicamente significativas e uma diminuição na proporção de pacientes com piora dos sintomas, em todas as categorias de avaliação. Este achado sugere que a ação benéfica da Dapagliflozina se estende inclusive aos pacientes que seguem as terapias preconizadas pelas diretrizes (BUTT et al., 2022d).

Quanto à segurança e tolerabilidade, BUTT et al. (2022d) revela que não houve relatos mais frequentes de descontinuação do medicamento em estudo ou eventos adversos graves no grupo que recebeu Dapagliflozina em comparação com o grupo placebo. No entanto, entre os pacientes com pontuações mais altas, observou-se uma maior incidência de depleção de volume intravascular com

Dapagliflozina em relação ao placebo. Por outro lado, entre aqueles com pontuações médias, menos pacientes no grupo Dapagliflozina experimentaram esse evento adverso em comparação com o grupo placebo. Vale ressaltar que a descontinuação do medicamento em estudo, devido a eventos adversos ou qualquer outro motivo, não foi mais prevalente no grupo que recebeu Dapagliflozina do que no grupo placebo, mesmo entre aqueles com pontuações mais altas.

Em conjunto, essas descobertas indicam que os efeitos significativos da Dapagliflozina são adicionais e complementares aos benefícios das terapias tradicionais para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), mesmo em pacientes que alcançam as doses recomendadas pelas diretrizes. (BUTT et al., 2022d).

Todos estudos avaliados utilizaram o KCCQ-TTS (Questionário de Cardiomiopatia de *Kansas City*, tradução nossa) como parâmetro para avaliar se houve mudanças na sintomatologia do paciente após 8 meses. O KCCQ-TTS é um questionário formulado por GREEN *et al.* (2000), composto por 23 itens, autoadministrado, que tem o objetivo de quantificar as limitações físicas, sintomas, a autoeficácia, a interferência social e a qualidade de vida dos pacientes.

## 6. CONCLUSÃO

Todos os estudos avaliados demonstram um benefício significativo da Dapagliflozina na melhoria dos sintomas e agravamentos provocados pela insuficiência cardíaca. Além disso, pôde-se notar o potencial de evolução do tratamento da IC com o uso deste inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2 como complemento à terapia medicamentosa ideal preconizada pelas diretrizes, em todos os níveis de fração de ejeção do ventrículo esquerdo; associada a outras condições que podem tornar o tratamento desafiador, como a síndrome da fragilidade e a fibrilação atrial; em diferentes fenótipos e idades.

Apenas um dos estudos sinalizou uma possível interação medicamentosa resultando em hipovolemia, mesmo assim, não houve aumento na ocorrência de eventos adversos graves ou que levaram a descontinuação do tratamento da Dapagliflozina em relação ao placebo em nenhum dos artigos avaliados, destacando sua segurança e tolerabilidade.

A Dapagliflozina então deve sim ser considerada uma nova alternativa para o tratamento da insuficiência cardíaca, entretanto, novas pesquisas para avaliar com mais detalhes os mecanismos pelos quais o medicamento enriquece o tratamento da doença, se tornam essenciais para o sucesso dessa soma.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência Cardíaca. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018; 111(3):436-539

ASTRAZENECA. Bula do medicamento Dapagliflozina. 2023. Disponível em: [https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/dapagliflozina\\_Bula\\_Paciente.pdf](https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/dapagliflozina_Bula_Paciente.pdf). Acesso em: 13 de janeiro de 2024.

ALEXSANDER, R.; DE LAS CASAS BESSA, L. .; DIAS SILVEIRA, A. V.; GUALBERTO SOUZA, I.; SILVEIRA FERREIRA, G. F.; PACHECO SOUZA, G.; SCHIMDT FRANÇA, D. . Análise Epidemiológica por Insuficiência Cardíaca no Brasil. Brazilian Medical Students, São Paulo, Brasil, v. 6, n. 9, 2022. DOI: 10.53843/bms.v6i9.224. Disponível em: <https://bms.ifmsabrazil.org/index.php/bms/article/view/224>. Acesso em: 13 jan. 2024.

SNIPELISKY D, CHAUDHRY SP, STEWART GC. The Many Faces of Heart Failure. Card Electrophysiol Clin. 2019 Mar;11(1):11-20. doi: 10.1016/j.ccep.2018.11.001. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30717842.

BOZKURT B, COATS AJS, TSUTSUI H, ABDELHAMID CM, ADAMOPOULOS S, ALBERT N, ANKER SD, ATHERTON J, BÖHM M, BUTLER J, DRAZNER MH, MICHAEL FELKER G, FILIPPATOS G, FIUZAT M, FONAROW GC, GOMEZ-MESA JE, HEIDENREICH P, IMAMURA T, JANKOWSKA EA, JANUZZI J, KHAZANIE P, KINUGAWA K, LAM CSP, MATSUE Y, METRA M, OHTANI T, FRANCESCO PIEPOLI M, PONIKOWSKI P, ROSANO GMC, SAKATA Y, SEFEROVIĆ P, STARLING RC, TEERLINK JR, VARDENY O, YAMAMOTO K, YANCY C, ZHANG J, ZIEROTH S. 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 Mar;23(3):352-380. doi: 10.1002/ejhf.2115. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33605000.

ARAÚJO, Denizar Vianna; SOUZA, Camila Pepe Ribeiro de. Análise de Custo-Efetividade do Peptídeo Natriurético Tipo-B Comparado ao Julgamento Clínico em Pacientes com Dispneia Aguda no Contexto do Sistema Único de Saúde. Rev SOCERJ, v. 21, n. 4, p. 217-225, 2008.

GOV.BR. Tratamento de Insuficiência Cardíaca. Disponível em: [https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/tratamento-de-insuficiencia-cardiaca-1#dados\\_basicos](https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/tratamento-de-insuficiencia-cardiaca-1#dados_basicos). Acesso em: 31/01/2024

Ministério da Saúde. Insuficiência Cardíaca (IC) no Adulto - Definição. Disponível em: [https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-\(IC\)-no-adulto/definicao/](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-(IC)-no-adulto/definicao/). Acesso em: 31/01/2024.

SAVARESE G, BECHER PM, LUND LH, SEFEROVIC P, ROSANO GMC, COATS AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023 Jan 18;118(17):3272-3287. doi: 10.1093/cvr/cvac013. Erratum in: *Cardiovasc Res.* 2023 Jun 13;119(6):1453. PMID: 35150240.

CESTARI, Virna Ribeiro Feitosa et al. "Spatial Distribution of Mortality for Heart Failure in Brazil, 1996 - 2017." "Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017." *Arquivos brasileiros de cardiologia* vol. 118,1 (2022): 41-51. doi:10.36660/abc.20201325

SANTOS, Sonia Carvalho et al. "Mortality Due to Heart Failure and Socioeconomic Development in Brazil between 1980 and 2018." "Mortalidade por Insuficiência Cardíaca e Desenvolvimento Socioeconômico no Brasil, 1980 a 2018." *Arquivos brasileiros de cardiologia* vol. 117,5 (2021): 944-951. doi:10.36660/abc.20200902

ADAMES, Mariela Goulart; BARBOSA, Natália; MOREIRA, Daniel Medeiros. Perfil Demográfico e Mortalidade em Internações por Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde do Estado de Santa Catarina, Brasil. *Medicina & Pesquisa*, João Pessoa: UFPB, v. 4, n. 2, maio/agosto 2023, p. 20-31.

MONTERA, MW. et al.. II Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 3, p. 2–65, 2009.

SILVA, M. N. da; ÁLVAREZ CALLEJAS , R. Insuficiência cardíaca: fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Iniciação Científica, [S. l.]*, v. 9, p. e022020, 2022. Disponível em: <https://periodicoscientificos.itp.ifsp.edu.br/index.php/rbic/article/view/311>. Acesso em: 11 fev. 2024

NOWELL M. Fine , MD, SM, Libin Cardiovascular Institute, Cumming School of Medicine, University of Calgary .p. 2-4. Disponível em <Insuficiência cardíaca (IC) - Doenças cardiovasculares - Manuais MSD edição para profissionais (msdmanuals.com) >. Acesso em: 12 fev. 2024

FERNANDES, S. L. et al.. Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: State of the Art and Prospects for the Future. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 114, n. 1, p. 120–129, jan. 2020.

BOCCHI, E. A. et al.. I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na insuficiência cardíaca descompensada. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 85, p. 1–48, set. 2005.

SANTOS I de S, Bittencourt MS. Insuficiência cardíaca. *Rev Med (São Paulo)*. 2008 out.-dez.;87(4):224-31.

KAUFMAN, Renato et al. Insuficiência cardíaca: análise de 12 anos da evolução em internações hospitalares e mortalidade. *Int J Cardiovasc Sci*, v. 28, n. 4, p. 276-81, 2015.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman. [Digite o Local da Editora]: Grupo A, 2015. E-book. ISBN 9788580555066. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 12 fev. 2024.

POLÓNIA, Jorge; GONÇALVES, Francisco Rocha. A evolução histórica do envolvimento dos sistemas neuro-humorais no conhecimento da fisiopatologia e do tratamento da insuficiência cardíaca. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, v. 38, n. 12, p. 883-895, 2019.

MARTENS, Pieter; MATHIEU, Chantal; VERBRUGGE, Frederik H. Promise of SGLT2 inhibitors in heart failure: diabetes and beyond. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, v. 19, p. 1-14, 2017.

ZINMAN, Bernard et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.

UpToDate. Dapagliflozin: Drug information. 2024. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/dapagliflozin-drug-information?search=dapagliflozina&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~41&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/dapagliflozin-drug-information?search=dapagliflozina&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result&selectedTitle=1~41&display_rank=1)>. Acesso em: 12 fev. 2024.

MARTINS, Camila Nicolela Geraldo; BAU, Adriana Aparecida; SILVA, Luis Miguel da; COELHO FILHO, Otavio Rizzi. Possíveis Mecanismos dos Inibidores de SGLT2 na Insuficiência Cardíaca. *ABC Heart Fail Cardiomyop*, v. 1, n. 1, p. 33-43, jul. 2021.

BRAUNWALD, Eugene. "SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century." *European heart journal* vol. 43,11 (2022): 1029-1030. doi:10.1093/eurheartj/ehab765.

JÖRGENS V, Porta M (eds): Unveiling Diabetes - Historical Milestones in Diabetology. *Front Diabetes*. Basel, Karger, 2020, vol 29, pp 134–141 (DOI:10.1159/000506566).

DAVE CV, SCHNEEWEISS S, PATORNO E. Comparative risk of genital infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):434-438. doi: 10.1111/dom.13531. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30207042; PMCID: PMC6329650.

HUNT, Sharon Ann et al. "ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society." *Circulation* vol. 112,12 (2005): e154-235. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.167586.

NETO, José Fernandes; MOREIRA, Henrique Turin; MIRANDA, Carlos Henrique. Fibrilação atrial. *Revista Qualidade HC-HCRP*, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2016.

CURIATI, Milena Novaes Cardoso et al. Comparação entre BNP e NT-proBNP quanto à concordância e quanto à influência das variáveis clínicas e laboratoriais. *Einstein (São Paulo)*, v. 11, p. 273-277, 2013.

PEIKERT, Alexander 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* vol. 15,10 (2022): e010080. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.

Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. (2020). Síndrome da Fragilidade e Suas Especificações. Recuperado de <https://sbgg.org.br/sindrome-da-fragilidade-e-suas-especificacoes/#:~:text=A%20S%C3%ADndrome%20da%20Fragilidade%20%C3%A9,atividades%20do%20dia%20a%20dia>.

VITALE, Cristiana, et al. "Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure." *European journal of heart failure* vol. 21,11 (2019): 1299-1305. doi:10.1002/ejhf.1611

BUTT, Jawad H, et al. "Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial." *Circulation* vol. 146,16 (2022): 1210-1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754

MYHRE, Peder L et al. "Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction." *JACC. Heart failure* vol. 10,12 (2022): 902-913. doi:10.1016/j.jchf.2022.08.007

SOLOMON SD, MCMURRAY JJV, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction [published online August 27, 2022]. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2206286

MYHRE, Peder L et al. "Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction." *JACC. Heart failure* vol. 10,12 (2022): 902-913. doi:10.1016/j.jchf.2022.08.007

BUTT, Jawad H et al. "Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 80,18 (2022): 1705-1717. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.718

DOCHERTY, Kieran F et al. "Efficacy of Dapagliflozin in Black Versus White Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction." *JACC. Heart failure* vol. 10,1 (2022): 52-64. doi:10.1016/j.jchf.2021.08.006

MCMURRAY, John J V et al. "A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart

failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF).” *European journal of heart failure* vol. 21,5 (2019): 665-675. doi:10.1002/ejhf.1432

PABON, Maria et al. “Influence of background medical therapy on efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with improved ejection fraction in the DELIVER trial.” *European journal of heart failure* vol. 25,9 (2023): 1663-1670. doi:10.1002/ejhf.3001

BUTT, Jawad H et al. “Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF.” *European journal of heart failure* vol. 24,3 (2022): 513-525. doi:10.1002/ejhf.2381

BUTT, Jawad H et al. “Effects of Dapagliflozin According to the Heart Failure Collaboratory Medical Therapy Score: Insights From DAPA-HF.” *JACC. Heart failure* vol. 10,8 (2022): 543-555. doi:10.1016/j.jchf.2022.03.009

GREEN, C P et al. “Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure.” *Journal of the American College of Cardiology* vol. 35,5 (2000): 1245-55. doi:10.1016/s0735-1097(00)00531-3

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. “Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.” *Lancet* (London, England) vol. 392,10159 (2018): 1789-1858. [doi:10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)

OSENENKO, Katherine M et al. “Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review.” *Journal of managed care & specialty pharmacy* vol. 28,2 (2022): 157-167. [doi:10.18553/jmcp.2022.28.2.157](https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.2.157)

HALL, Christian. “Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP.” *European journal of heart failure* vol. 6,3 (2004): 257-60. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015

TIMÓTEO, A. T.. “O Escore De Risco GRACE É O Santo Graal Na Estratificação De Risco Ou Podemos Melhorá-lo Ainda Mais Com Biomarcadores Adicionais?”. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, vol. 114, no. 4, Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC, Apr. 2020, pp. 673–74, doi:10.36660/abc.20200171.