

## CAPÍTULO 17

# DAPAGLIFOZINA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: MECANISMOS DE AÇÃO, EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

*Data de submissão: 03/03/2024*

*Data de aceite: 01/04/2024*

### **Denise Krishna Holanda Guerra**

Graduanda em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0000-0002-8395-9529>

### **Goldamey Moreira Mesquita Ponte**

Mestre em Gestão em Saúde, UECE  
Fortaleza - CE  
<https://orcid.org/0000-0001-8803-5045>

### **Denis Kleber Holanda Guerra**

Graduando em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0005-4971-9109>

### **Francisco do Nascimento Moura Neto**

Graduando em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0000-5103-0793>

### **Vanaldo Carlos Moura Junior**

Graduando em Medicina, Uninta  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0005-5077-6776>

### **Karine Moraes Aragão**

Graduanda em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0000-0001-5418-5539>

### **Vanessa Braga**

Graduada em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0006-1506-0120>

### **José Eduardo Gomes Portela**

Graduando em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0008-6762-1019>

### **Pedro Henrique Freire Carvalho**

Graduando em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0000-0001-5736-4938>

### **Vicente Tadeu Aragão Matos Filho**

Graduando em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0005-9212-9892>

### **Camila Castelo Branco**

Graduanda em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0009-0007-3983-022X>

### **Ranna Victoria Guimarães**

Graduanda em Medicina, UNINTA  
Sobral - CE  
<https://orcid.org/0000-0003-3072-2285>

**RESUMO:** O capítulo discute a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), uma condição prevalente, especialmente em idosos, e explora o potencial terapêutico da dapagliflozina, um inibidor do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Evidências sugerem que a dapagliflozina pode reduzir sintomas e limitações físicas em pacientes com ICFEp, destacando sua relevância terapêutica. São abordados os mecanismos de ação da dapagliflozina, enfatizando seu possível benefício clínico. Apesar das descobertas promissoras, são identificadas lacunas que requerem investigação adicional para esclarecer completamente o papel da dapagliflozina na ICFEp e identificar subgrupos de indivíduos que podem se beneficiar. O estudo sugere implicações cruciais para a prática clínica, ressaltando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e contínua no manejo dessa condição desafiadora. A metodologia empregada incluiu uma revisão bibliográfica realizada em plataformas científicas como SciELO, Google Acadêmico e PubMed, com seleção de estudos que abordaram as correlações da dapagliflozina e ICFEp. Frente a isso, artigos relevantes em inglês e português foram examinados pelos autores para inclusão na revisão. Os resultados revelam uma associação significativa entre o mecanismo de ação da dapagliflozina e suas implicações terapêuticas, indicando uma diminuição dos sintomas relacionados à ICFEp e melhoria das limitações físicas. Além disso, são discutidos os efeitos benéficos da dapagliflozina na redução da pressão arterial e na função cardíaca, com capacidade para melhorar o prognóstico dos pacientes com ICFEp. Em suma, o estudo ressalta a importância de adotar uma abordagem multidisciplinar para explorar as implicações terapêuticas da dapagliflozina e gerenciar a ICFEp. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer completamente o papel desse medicamento e identificar os pacientes que mais se beneficiarão. Essas descobertas têm implicações significativas para a prática médica e podem levar a melhorias no tratamento e prognóstico da ICFEp.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dapagliflozina. Insuficiência Cardíaca fração de ejeção preservada. Mecanismos de Ação. Evidências Clínicas.

## DAPAGLIFLOZIN IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: MECHANISMS OF ACTION, CLINICAL EVIDENCE, AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

**ABSTRACT:** The chapter discusses heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), a prevalent condition, especially in the elderly, and explores the therapeutic potential of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor. Evidence suggests that dapagliflozin may reduce symptoms and physical limitations in patients with HFpEF, highlighting its therapeutic relevance. The mechanisms of action of dapagliflozin are addressed, emphasizing its potential clinical benefit. Despite promising findings, gaps requiring further investigation to fully clarify the role of dapagliflozin in HFpEF and identify subgroups of individuals who may benefit are identified. The study suggests crucial implications for clinical practice, emphasizing the need for a multidisciplinary and continuous approach to managing this challenging condition. The methodology employed included a literature review conducted on scientific platforms such as SciELO, Google Scholar, and PubMed, with the selection of studies addressing the correlations between dapagliflozin and HFpEF. In light of this, relevant articles in English and Portuguese were examined by the authors for inclusion in the review.

The results reveal a significant association between the mechanism of action of dapagliflozin and its therapeutic implications, indicating a reduction in HFpEF-related symptoms and improvement in physical limitations. Additionally, the beneficial effects of dapagliflozin on reducing blood pressure and improving cardiac function are discussed, with the potential to enhance the prognosis of patients with HFpEF. In summary, the study underscores the importance of adopting a multidisciplinary approach to explore the therapeutic implications of dapagliflozin and manage HFpEF. Further research is needed to fully elucidate the role of this medication and identify patients who will benefit most. These findings have significant implications for medical practice and may lead to improvements in the treatment and prognosis of HFpEF.

**KEYWORDS:** Dapagliflozin. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Mechanisms of Action. Clinical Evidence.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica que apresenta alta prevalência na população mundial, e é considerada uma das principais causas de hospitalização em idosos e gastos com saúde no mundo. A maior parte dessa carga crescente está relacionada à rápida expansão da população de IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), em grande parte impulsionada pelas taxas crescentes de obesidade, hipertensão e síndrome metabólica nos países ocidentais (REDDY, et al., 2016).

Recentemente, o tratamento da ICFEP tem sido alvo de estudos e debates na comunidade médica. É importante salientar que, a ICFEP é uma síndrome clínica na qual os pacientes exibem sintomas de IC, incluindo dispneia e fadiga, e é caracterizada pela disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, com manutenção da função contrátil. Representa mais de 50% dos casos prevalentes (MA et al., 2020), culminando em uma taxa de mortalidade semelhante à IC com fração de ejeção reduzida (ICFER).

Dentre as novas opções terapêuticas em estudo, destaca-se o uso da dapaglifozina, um inibidor do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). Essa classe de medicamentos, originalmente desenvolvida para o manejo do diabetes mellitus tipo 2, tem sido investigada em estudos clínicos, como o DELIVER e o PRESERVED-HF, para seu potencial efeito em portadores de ICFEP.

Nesse contexto, este capítulo de livro expõe os mecanismos de ação, uma vez que este medicamento atua em diferentes vias fisiopatológicas envolvidas na ICFEP, as evidências clínicas e as implicações terapêuticas do uso dessa droga na ICFEP, ratificando seu potencial benefício no manejo clínico desta patologia.

A escolha desse tema se justifica pela importância de retratar as novas terapias para o tratamento da ICFEP, visto que a morbimortalidade dessa condição ainda é elevada e a dapaglifozina surge como uma possível opção terapêutica promissora.

Outrossim, analisar as evidências clínicas e conhecer as implicações terapêuticas do uso da dapagliflozina na ICFEp são fundamentais, visto que os estudos têm apresentado ganhos significativos do uso desta droga na ICFEp, conseqüentemente auxiliando na tomada de decisão médica, pois a incorporação desse medicamento na prática ambulatorial pode trazer mudanças evidentes na condução dessa cardiopatia.

Portanto, este capítulo adicional complementarará o estudo original e por conseguinte contribuirá para o avanço do tratamento dessa síndrome tão prevalente e impactante na saúde pública.

## **METODOLOGIA**

Utilizando uma abordagem baseada em estudos de pesquisa clínica, os dados de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) em tratamento com dapagliflozina foram analisados a partir de artigos obtidos em fontes acadêmicas, incluindo Google Acadêmico, PubMed e SciELO. O objetivo principal foi identificar padrões associados ao uso de inibidores de SGLT2 e seus desfechos clínicos favoráveis.

Além da análise dos dados, foi realizada uma correlação entre a fisiopatologia da ICFEp e o mecanismo de ação da dapagliflozina para fornecer contexto aos resultados obtidos. Como é conhecido, a ICFEp frequentemente apresenta remodelamento concêntrico ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, embora, ocasionalmente, possa manifestar geometria ventricular normal. No entanto, a anormalidade predominante está relacionada à disfunção diastólica.

Para a busca, foram empregadas palavras-chave específicas, como Dapagliflozina. Insuficiência Cardíaca fração de ejeção preservada. Mecanismos de Ação. Evidências Clínicas. Os artigos selecionados, tanto em inglês quanto em português, foram minuciosamente examinados pelos autores, que os escolheram com base em sua relevância para os objetivos propostos nesta revisão.

Este processo metodológico permitiu a criação de uma revisão abrangente e atualizada sobre o funcionamento da dapagliflozina no contexto da IC, oferecendo uma síntese de informações relevantes.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Além dos resultados qualitativos apresentados no estudo original, identificamos uma associação significativa entre o mecanismo de ação da dapagliflozina e suas implicações terapêuticas, visto que, segundo o Tratado de Cardiologia, a dapagliflozina ao reduzir a reabsorção de sódio e glicose nos túbulos renais proximais, resulta em um aumento na excreção urinária de sódio e glicose, provocando diurese osmótica e uma subsequente diminuição da pressão arterial.

A redução da pressão arterial pode aliviar a sobrecarga do coração, diminuindo a pré-carga, que representa a pressão no ventrículo durante o enchimento diastólico. Essa redução na sobrecarga cardíaca pode levar a uma diminuição do esforço do coração e uma melhora no seu desempenho.

Além disso, a dapaglifozina também possui propriedades anti-inflamatórias, anti-hipertensivas e anti-remodeladoras cardíacas, que podem contribuir para a redução da fibrose e rigidez do músculo cardíaco, resultando em melhorias na função diastólica e sistólica do coração em pacientes com insuficiência cardíaca com IC FEp. Com isso, resultou em melhora dos sintomas relacionados à IC e limitações físicas nesses pacientes (ARNAUD JÚNIOR, et al., 2023).

Além da terapia farmacológica, é essencial destacar a associação entre a IC e fatores de risco como hipertensão arterial, doença coronariana, doença renal crônica, diabetes e dislipidemias, sendo imprescindível o tratamento desses fatores.

Em resumo, os resultados deste estudo ressaltam a importância de adotar abordagens multidisciplinares para explorar as implicações terapêuticas da dapaglifozina e gerenciar a IC FEp. Isso inclui intervenções voltadas para a promoção de estilos de vida saudáveis e o controle eficaz dos fatores de risco cardiovasculares entre os pacientes afetados por essa condição. Tais medidas têm o potencial de desempenhar um papel relevante no aprimoramento da qualidade de vida dos pacientes e na obtenção de resultados de saúde mais positivos em populações com IC FEp.

## CONCLUSÃO

O presente capítulo de livro se propôs a aprofundar o conhecimento acerca da relação entre a fisiopatologia da IC FEp e o mecanismo de ação da dapaglifozina, por meio de uma metodologia específica. Conforme discutido anteriormente, a classe de medicamentos à qual a dapaglifozina pertence exerce diversos efeitos biológicos que podem intervir nos principais distúrbios associados à IC FEp.

Os resultados obtidos indicam que a dapaglifozina demonstrou eficácia na redução dos sintomas e limitações físicas nos indivíduos com IC FEp, o que a torna uma abordagem terapêutica relevante para essa condição clínica específica.

Ademais, este estudo oferece insights valiosos para orientar a formulação de políticas de saúde pública destinadas a mitigar a incidência e o impacto da IC FEp na população em geral. No entanto, é importante ressaltar a necessidade premente de pesquisas adicionais para esclarecer de maneira abrangente o papel da dapaglifozina no tratamento da IC FEp, bem como identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar substancialmente dessa intervenção terapêutica.

Essas investigações adicionais são fundamentais dada a potencial relevância positiva que a dapaglifozina pode exercer sobre a população afetada pela ICfEp e ao reconhecer e abordar as informações aqui expostas, podemos desenvolver estratégias no ambulatório médico, visando melhorar o prognóstico dos pacientes.

## IMPLICAÇÕES NA CLASSE MÉDICA:

A discussão sobre o uso da dapaglifozina na ICfEp pode ser de grande interesse para os profissionais da área da saúde, promovendo uma troca de conhecimentos e reflexões sobre o assunto, realçando a abordagem multidisciplinar na insuficiência cardíaca, que envolve profissionais de diferentes áreas da saúde, como cardiologistas, endocrinologistas, enfermeiros e farmacêuticos.

Cabe destacar que o estudo sobre a dapaglifozina na ICfEp pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para essa forma de IC. Portanto, é de extrema relevância acadêmica investigar os mecanismos de ação, evidências clínicas e implicações terapêuticas da dapaglifozina na ICfEp, a fim de desenvolver estratégias no ambulatório médico, direcionar intervenções de forma mais eficaz, tendo como objetivo contribuir para a melhoria da qualidade de vida e prognóstico dos pacientes acometidos por essa síndrome clínica.

No entanto, este estudo reflete apenas uma parcela das pesquisas e descobertas atuais neste vasto campo da farmacologia. Esperamos que este trabalho inspire futuras investigações e promova discussões produtivas no avanço do conhecimento sobre a IC e seus mecanismos.

## REFERÊNCIAS

ARNAUD JÚNIOR, F. de S.; SOUZA, R. D. de; CÂNDIDO, R. de A.; MAIA, A. J. G.; PEIXOTO, F. L.; SOUZA, L. A. de; COELHO, A. A. S.; SILVA, F. B. e; MANSUR, J. P. S.; ARAÚJO, A. P. S. de; RIBEIRO, H.; MARTINS, G. J. D.; SILVA, A. P. da; LIMA, V. H. A. **Avanços na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp): O uso de inibidores de SGLT-2.** Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 286-300, jan./fev. 2023. DOI:10.34119/bjhrv6n1-024.

Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. **Comportamento contrátil do ventrículo esquerdo na insuficiência cardíaca diastólica: com ênfase na função sistólica regional.** Circulação. 17 de janeiro de 2006; 113(2):296-304. DOI: 10.1161/CIRCULAÇÃOAHA.104.481465. PMID: 16418449.

Correia, E. T. de O., & Mesquita, E. T.. (2022). **Novidades e Reflexões sobre o Tratamento Farmacológico da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada.** Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 119(4), 627–630. <https://doi.org/10.36660/abc.20210753>

Fontes-Carvalho, R., & Leite-Moreira, A.. (2011). **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: combater equívocos para uma nova abordagem.** Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 96(6), 504–514. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000600012>

JATENE, Ieda Biscegli; FERREIRA, João Fernando Monteiro; DRAGER, Luciano Ferreira; FRANKEN, Marcelo; MORETTI, Miguel Antonio. **Tratado de Cardiologia SOCESP**: Volume 2. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2022.

Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, Khariton Y, Malik AO, Khumri T, Umpierrez G, Lamba S, Sharma K, Khan SS, Chandra L, Gordon RA, Ryan JJ, Chaudhry SP, Joseph SM, Chow CH, Kanwar MK, Pursley M, Siraj ES, Lewis GD, Clemson BS, Fong M, Kosiborod MN. **O inibidor de SGLT2 dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: estudo multicêntrico randomizado**. *Nat Med* 2021 Nov; 27(11):1954-1960. DOI: 10.1038/s41591-021-01536-x. Epub 2021 28 de outubro. PMID: 34711976; PMCID: PMC8604725.

Paulus WJ, Tschöpe C.; **Um novo paradigma para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: comorbidades conduzem a disfunção e o remodelamento miocárdico através da inflamação endotelial microvascular coronariana**. *J Am Coll Cardiol*. 23 de julho de 2013; 62(4):263-71. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092. Epub 2013 15 de maio. PMID: 23684677.

Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. **Como diagnosticar insuficiência cardíaca diastólica: um consenso sobre o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal do ventrículo esquerdo** pelas Associações de Insuficiência Cardíaca e Ecocardiografia da Sociedade Europeia de Cardiologia. *Eur Heart J*. 2007 Out; 28(20):2539-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037. Epub 2007 Abr 11. PMID: 17428822.

Reddy YN, Borlaug BA. **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada**. *Curr Probl Cardiol*. 2016 Abr; 41(4):145-88. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.12.002. Epub 2015 Dez 9. PMID: 26952248.

Salomão SD, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Lindholm D, Wilderäng U, Öhrn F, Claggett B, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV. **Dapagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida: justificativa e desenho do estudo DELIVER**. *Eur J Falha cardíaca*. Julho de 2021; 23(7):1217-1225. DOI: 10.1002/nejhf.2249. Epub 2021 9 jun. PMID: 34051124; PMCID: PMC8361994.

Sharma K, Kass DA. **Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: mecanismos, características clínicas e terapias**. *Circ Res*. 2014 Jun 20; 115(1):79-96. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922. PMID: 24951759; PMCID: PMC4146618.