

COMENTÁRIO EDITORIAL

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e diabetes

Evandro Tinoco Mesquita, MD, PhD;¹ Leticia Mara dos Santos Barbetta, MD²

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) vem mostrando uma alteração em seu padrão etiofisiopatológico, principalmente pelos efeitos das diferentes comorbidades. Previamente, a ICFEP era comumente associada a disfunção diastólica como alteração básica. Entretanto, cada vez mais a ICFEP tem se demonstrado resultado de múltiplas alterações metabólicas acometendo o sistema cardiovascular e musculoesquelético [1].

O diabetes mellitus (DM) é uma condição de alta prevalência em todo o mundo [2]. A DM é conhecida por promover aumento de marcadores pró-inflamatórios, originando alterações em diversos sistemas como: vascular, renal, cardiovascular, cerebrovascular e alterações microcirculatórias. Além disso, pacientes com DM frequentemente são acometidos por outros fatores de risco cardiovasculares como hipertensão arterial, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e sedentarismo [2].

Na presente revisão [1], os autores têm como objetivo sumarizar as principais evidências dos ensaios clínicos que investigaram o efeito da DM na ICFEP, além de fornecerem dados não publicados do registro norte-americano Get With the Guidelines - HF (GWTG-HF) [3,4]. No artigo [1] os autores também discutem os possíveis mecanismos fisiopatológicos em pacientes com ICFEP e DM e potenciais alvos terapêuticos.

Na análise dos ensaios clínicos em conjunto com os dados do GWTG-HF, foi observado que a DM está associada à maior morbidade e mortalidade a longo prazo na ICFEP [1]. No registro GWTG-HF, pacientes com ICFEP e DM apresentaram uma carga elevada de comorbidades. Além disso, a DM foi associada à maior duração da internação hospitalar, à uma probabilidade significativamente menor de receberem alta para casa,

aumento da probabilidade de reinternação por todas as causas em 30 dias e de reinternação por IC [1].

Um aspecto fisiopatológico abordado pelos autores foi que a DM na ICFEP apresenta um conjunto de manifestações sistêmicas capaz de promover sobrecarga de volume pelo aumento da reabsorção de sódio e água, devido à uma desregulação do cotransportador sódio-glicose 2. Dessa forma, tal desregulação provocaria uma diminuição da responsividade aos diuréticos, levando a maior taxa de reinternação e aumento do tempo de internação [1].

Conforme abordado na revisão [1], existem quatro importantes ensaios clínicos em andamento que analisam o efeito dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (inibidores de SGLT2) como a empaglifozina, ertuglifozina e dapaglifozina em pacientes com ICFEP e DM, que poderão determinar o papel dos inibidores de SGLT2 nesses pacientes. Além disso, devido a característica inflamatória da ICFEP, a inibição da neprilisina configura uma nova possibilidade de tratamento ao almejar uma melhora da função endotelial e diminuição da rigidez dos cardiomiócitos, por meio da restauração dos níveis de GMPc e aumento ativação da proteína G quinase [1].

A ICFEP e a DM são patologias de elevada prevalência à nível global. De acordo com o International Diabetes Federation, em 2017, cerca de 12,5 milhões (8,7%) de brasileiros tinham o diagnóstico de DM, sendo estimado para 2035 um aumento para 20,9 milhões de indivíduos, enquanto atualmente em Portugal estima-se que a prevalência da DM seja de 13,9% [2]. No Brasil, o estudo Digitalis [5] encontrou que 59% dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) eram do fenótipo ICFEP e 29% desses pacientes tinham DM. Em Portugal o estudo EPICA [6] encontrou uma prevalência de 40% de ICFEP e 11% de DM em pacientes com IC.

¹Doutor em Cardiologia pela Universidade de São Paulo, Diretor Científico do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC-SBC); Diretor Clínico do Hospital Pró-cardíaco.

²Aluna de MD-PhD em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF).

O presente artigo enfatiza a importância fisiopatológica da DM na ICPEP para o almejo de possíveis alvos terapêuticos. Novos medicamentos como os inibidores de SGLT2 tem mostrado resultados promissores em pacientes com IC [7], como evidenciado pela empaglifozina no estudo EMPA-REG [8]. Dessa forma, espera-se que tais fármacos apresentem resultados positivos no contexto da DM e ICPEP. Além disso, em 2019 o estudo PARAGON-HF [9] apresentará resultados do uso do sacubitril/valsartana na morbidade e mortalidade de pacientes com ICPEP, que poderá se tornar o primeiro fármaco capaz de reduzir a morbidade e mortalidade nesse fenótipo de IC.

A ICPEP tem se tornado o principal fenótipo de IC em todo mundo, sendo um grande desafio no cenário clínico-epidemiológico pela falta de terapias efetivas que diminuam a mortalidade e hospitalização. A DM é uma comorbidade de elevada prevalência, interferindo diretamente nas características, potenciais alvos terapêuticos e prognóstico da ICPEP [1].

Dessa forma, novos registros que avaliem o impacto da DM na ICPEP são fundamentais para caracterizar esse novo fenótipo, principalmente no Brasil onde esses dados ainda não são completamente explorados. Além disso, novas drogas, como os inibidores do SGLT2 e os agonistas do receptor GLP-1 podem se tornar um novo recurso no tratamento da DM na ICPEP.

REFERÊNCIAS

1. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 12;73(5):602-11.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
3. Smaha LA, American Heart Association. The American Heart Association Get With The Guidelines program. *Am Heart J* 2004;148 Suppl: S46-8.
4. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65-75.
5. Jorge AL, Rosa MLG, Martins WA, Correia DMS, Fernandes LCM, Costa JA, et al. The Prevalence of Stages of Heart Failure in Primary Care: A Population-Based Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2016 Feb 1;22(2):153-7.
6. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):531-9.
7. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019 Jan 4;124(1):121-41.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 26;373(22):2117-28.
9. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004962.