

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Início da administração hospitalar de inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida



Vishal N. Rao, MD, MPH,^{a,b} Evan Murray, BS,^c Javed Butler, MD, MPH, MBA,^d Lauren B. Cooper, MD, MHS,^e Zachary L. Cox, PHARM,^f Mona Fiuzat, PHARM,^{b,c} Jennifer B. Green, MD,^{b,g} JoAnn Lindenfeld, MD,^h Darren K. McGuire, MD, MHSC,ⁱ Michael E. Nassif, MD,^j Cara O'Brien, MD,^k Neha Pagidipati, MD, MPH,^{a,b} Kavita Sharma, MD,^l Muthiah Vaduganathan, MD, MPH,^m Orly Vardeny, PHARM,ⁿ Gregg C. Fonarow, MD,^o Robert J. Mentz, MD,^{a,b} Stephen J. Greene, MD^{a,b}

RESUMO

A terapia com inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose pode ser iniciada durante a hospitalização por insuficiência cardíaca, devido aos benefícios clínicos que se acumulam rapidamente em questão de dias a semanas, a um forte perfil de segurança e tolerabilidade, aos efeitos mínimos ou inexistentes na pressão arterial e à ausência de risco excessivo de eventos renais adversos. Não há evidências que sugiram que adiar o início da administração para o ambiente ambulatorial traga algum benefício. Em vez disso, há evidências convincentes de que adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica e morte logo após a alta hospitalar. Lições de outras terapias de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida destacam que adiar o início da administração dos medicamentos recomendados pelas diretrizes para o ambiente ambulatorial nos EUA traz uma chance de mais de 75% de que eles não sejam iniciados no próximo ano. Reconhecendo que um em cada quatro pacientes hospitalizados por agravamento da insuficiência cardíaca morrem ou são hospitalizados novamente em 30 dias, os médicos devem adotar o período intra-hospitalar como um momento ideal para iniciar a terapia com inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose e tratar essa população com a urgência que merece. (J Am Coll Cardiol 2021;78:2004-2012) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

Muitos pacientes elegíveis com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) nunca recebem terapias comprovadamente capazes de prolongar a sobrevida, prevenir hospitalizações e melhorar a qualidade de vida; ou as recebem com atraso significativo (1,2). As hospitalizações por insuficiência cardíaca (IC) são momentos seminais na trajetória

da doença de um paciente, mas também oferecem uma oportunidade importante para melhorar a utilização da terapia medicamentosa orientada por diretrizes (TMOD) (3). Atualmente, há dados limitados que avaliam diretamente o início intra-hospitalar de inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (iSGLT2) para ICFER, e os dois ensaios clínicos iniciais de resultados



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDivisão de Cardiologia, Duke University School of Medicine, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^bDuke Clinical Research Institute, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^cDuke University School of Medicine, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^dDepartamento de Medicina, University of Mississippi, Jackson, Mississippi, EUA; ^eDepartamento de Cardiologia, North Shore University Hospital, Manhasset, Nova Iorque, EUA; ^fDepartamento de Farmácia, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, EUA; ^gDivisão de Endocrinologia, Escola de Medicina da Duke University, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^hDivisão de Medicina Cardiovascular, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, EUA; ⁱDivisão de Cardiologia, University of Texas Southwestern Medical Center e Parkland Health and Hospital System, Dallas, Texas, EUA; ^jSaint Luke's Mid America Heart Institute, University of Missouri-Kansas City, Kansas City, Missouri, EUA; ^kDepartamento de Medicina, Escola de Medicina da Duke University, Durham, Carolina do Norte, EUA; ^lDivisão de Cardiologia, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, EUA; ^mCentro Cardiovascular, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; ⁿCentro de Pesquisa de Resultados de Doenças Crônicas, Minneapolis VA Health Care System e Universidade de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA; ^oCentro de Cardiomiopatia Ahmanson-UCLA, University of California-Los Angeles, Los Angeles, Califórnia, EUA.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 25 de junho de 2021; manuscrito revisado em 9 de agosto de 2021 e aceito em 10 de agosto de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ARM** = antagonista do receptor mineralocorticoide**DM2** = diabetes melito tipo 2**IC** = insuficiência cardíaca**ICFeR** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida**iSGLT2** = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (*sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor*)**IRAN** = inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina**TFGe** = taxa de filtração glomerular estimada**TMOD** = terapia medicamentosa orientada por diretrizes

cardiovasculares de iSGLT2 em ICFeR foram realizados em pacientes ambulatoriais com ICFeR crônica (4,5). Aqui, apresentamos o caso de início da administração hospitalar de rotina da terapia com iSGLT2 para pacientes hospitalizados por ICFeR.

ENSAIOS CLÍNICOS AMBULATORIAIS DE IC PODEM SER GENERALIZADOS PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS QUE ESTÃO ESTABILIZADOS

Embora pacientes hospitalizados e ambulatoriais com ICFeR sejam historicamente tratados como entidades separadas em ensaios clínicos, evidências crescentes suportam o fato

de se tratar de uma fisiopatologia comum em um *continuum* (6). Dados acumulados sugerem que o local de atendimento: 1) é inerentemente subjetivo; 2) não distingue de maneira confiável características biológicas ou risco clínico; e 3) por si só, não deve influenciar as decisões de suspender terapias crônicas para ICFeR, em comparação com medidas objetivas, como sinais vitais e laboratoriais (Tabela 1) (6).

Até onde sabemos, não há exemplos de ensaios clínicos nos quais um medicamento que comprovadamente melhora os resultados clínicos em ICFeR ambulatorial tenha falhado em melhorar os resultados clínicos quando iniciado como terapia de longo prazo em pacientes hospitalizados estáveis (7,8). Mais recentemente, o estudo SOLOIST-WHF (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening*

DESTAQUES

- Aproximadamente um em cada quatro pacientes hospitalizados por agravamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFeR) morrem ou são hospitalizados novamente em até 30 dias após a alta.
- Os benefícios do inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose (iSGLT2) sobre os riscos de morte e hospitalização em pacientes com ICFeR se acumulam em questão de dias a semanas após o início.
- Segurança, tolerabilidade e benefício clínico precoce tornam a terapia com iSGLT2 apropriada para início da administração hospitalar em pacientes com ICFeR.

Heart Failure/Efeito da Sotagliflozina em Eventos Cardiovasculares em Pacientes com Diabetes Tipo 2 Após Piora da Insuficiência Cardíaca) confirmou a eficácia e segurança da sotagliflozina, um inibidor duplo de SGLT1/SGLT2, entre pacientes hospitalizados por IC (independentemente da fração de ejeção com diabetes concomitante) com início antes ou logo após a alta (9).

Do ponto de vista regulatório, as indicações aprovadas pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (EUA) não fazem referência ao local de atendimento, e o status hospitalar não afeta os critérios de elegibilidade para iSGLT2 ou outras terapias para ICFeR. As decisões para iniciar a TMOD devem ser focadas em características clínicas objetivas, independentemente do status

TABELA 1 Justificativa para generalizar dados de ensaios clínicos ambulatoriais de ICFeR para pacientes hospitalizados que estão estabilizados e/ou antes da alta

A localização do atendimento não distingue de maneira confiável a biologia ou o risco, e os dados acumulados sugerem que a ICFeR "aguda"/de paciente hospitalizado e a ICFeR ambulatorial estável são uma única doença em um *continuum*.

- As decisões de hospitalização e alta hospitalar são inerentemente subjetivas e influenciadas por vários fatores não biológicos independentes da gravidade da apresentação da IC (p. ex., país, infraestrutura local de atendimento ambulatorial, preferências do paciente/médico, situação de vida e de cuidado, clima de responsabilidade médico-legal, incentivos/sanções financeiras) (6).
- A IC "aguda" muitas vezes não é aguda, pois muitos pacientes têm pressões de enchimento que começam a aumentar vários dias antes de procurar atendimento médico ou ir até o hospital (6).
- A localização do atendimento não distingue de maneira confiável o risco clínico, e muitos pacientes ambulatoriais com IC têm risco de mortalidade a curto e longo prazo comparável (ou maior) aos pacientes que estão ativamente hospitalizados (6).
- Lesão de órgão-alvo de início recente (p. ex., nova elevação de troponina) tem sido tradicionalmente considerada específica para ICFeR de paciente hospitalizado, mas até ~1 em cada 10 pacientes pode desenvolver elevação de troponina de início recente após deixarem o hospital, apesar da aparente estabilidade clínica (26).

Até onde sabemos, não há exemplos de que uma terapia crônica melhorou os resultados entre pacientes ambulatoriais com ICFeR, tendo sido inefcaz como terapia crônica quando iniciada em pacientes hospitalizados estáveis.

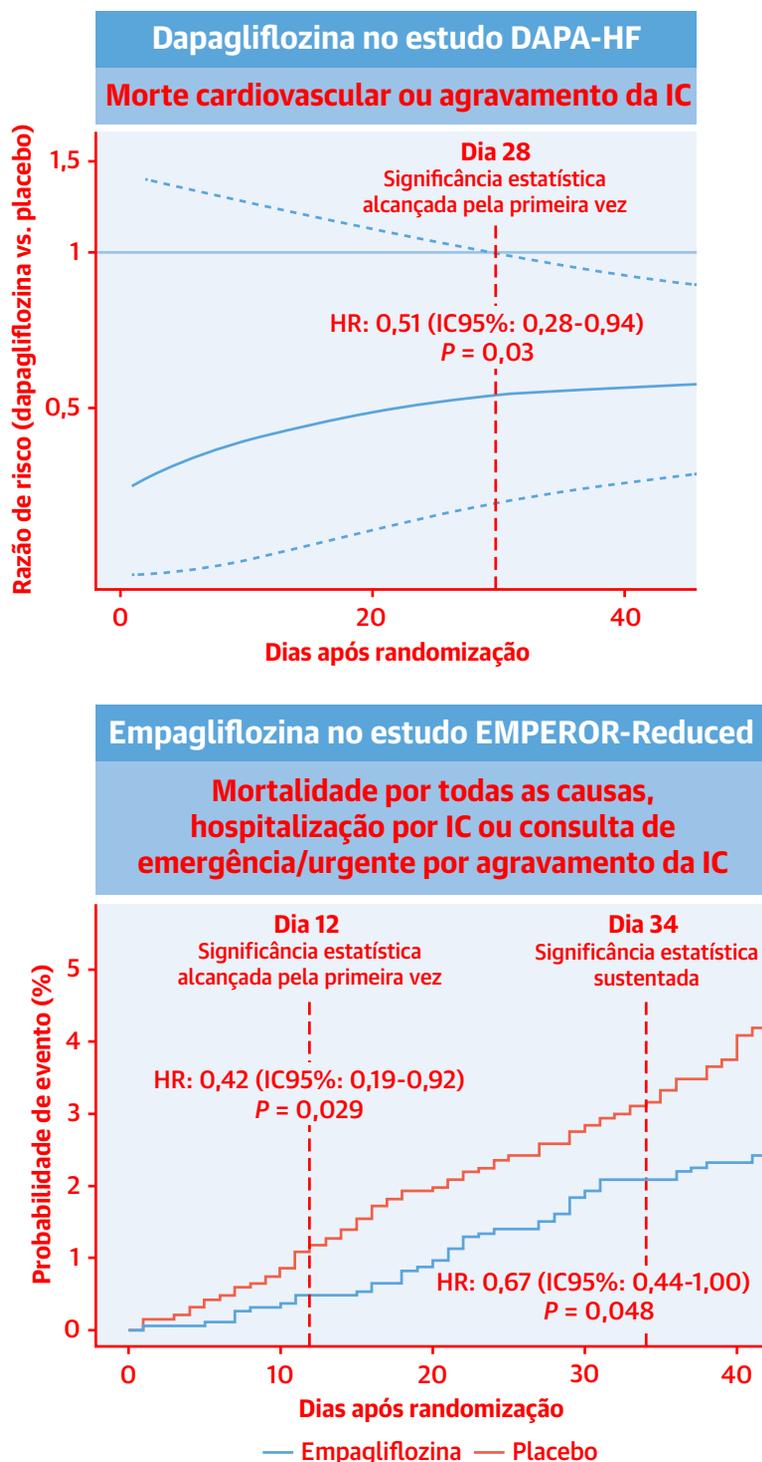
- Exemplos recentes com inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina (IRAN) (PARADIGM-HF e PIONEER-HF) e iSGLT2 (DAPA-HF/EMPEROR-Reduced e SOLOIST-WHF) mostram concordância no efeito do tratamento quando iniciado entre pacientes ambulatoriais estáveis ou pacientes hospitalizados estáveis.
- Grandes estudos de IC concluídos recentemente e em andamento estão cada vez mais incluindo pacientes hospitalizados e pacientes ambulatoriais sob um único protocolo de estudo.

O início da TMOD hospitalar para ICFeR crônica é consistente com as bulas regulatórias e as diretrizes de conduta.

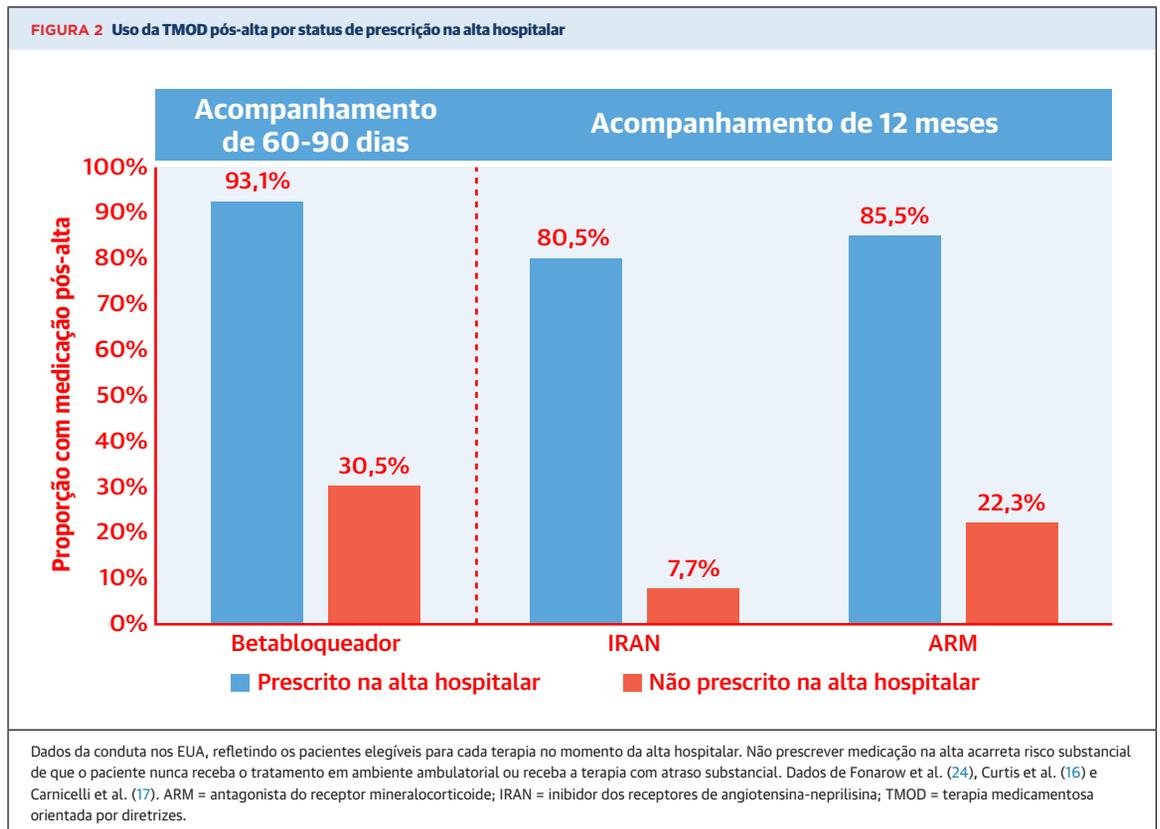
- As bulas dos medicamentos da *Food and Drug Administration* dos EUA não fazem referência ao local de atendimento, e o status hospitalar *versus* ambulatorial não afeta a elegibilidade para qualquer tratamento padrão para ICFeR.
- Os documentos do consenso de especialistas do ACC recomendam o início da TMOD hospitalar para ICFeR crônica entre pacientes elegíveis, conforme tolerado (10).
- As diretrizes de IC do ACC/AHA têm uma recomendação explícita de Classe I para o início da TMOD hospitalar ou antes da alta hospitalar, se não estabelecido previamente, na ausência de contraindicações (11).

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-nepililina; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

FIGURA 1 Benefícios clínicos iniciais após o início do iSGLT2 para ICFeR



O benefício do iSGLT2 na redução de eventos clínicos atinge significância estatística <30 dias após o início. De Berg et al. (14) e Packer et al. (13). Modificado com permissão de Packer et al. (13).
IC95% = intervalo de confiança de 95%; IC = insuficiência cardíaca; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; HR = razão de risco; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose.



de hospitalização, conforme destacado no documento do *American College of Cardiology Expert Consensus* (10). Além disso, há uma recomendação explícita de Classe I da diretriz de IC do *American College of Cardiology/American Heart Association* para o início da TMOD durante a hospitalização ou antes da alta, se não estabelecido previamente, a menos que seja contraindicado (11).

BENEFÍCIOS CLÍNICOS PRECOZES APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO

Entre as razões mais fortes para o início da administração hospitalar da terapia com iSGLT2, está o benefício clínico precoce e substancial que aparece em questão de dias a semanas após o início (Figura 1) (12-14). Por exemplo, a empagliflozina demonstrou uma redução relativa estatisticamente significativa de 58% na mortalidade, hospitalização por IC ou consulta de urgência por IC apenas 12 dias após o início (13). Esses benefícios iniciais são reforçados pelo estudo SOLOIST-WHF, em que o início da administração de sotagliflozina no hospital ou logo após a alta demonstrou separação precoce das curvas de eventos clínicos (9). Não prescrever iSGLT2 na alta a um paciente elegível expõe o paciente a um risco excessivo de morte e nova hospitalização estatística e clinicamente significativo nos primeiros dias a semanas após a alta.

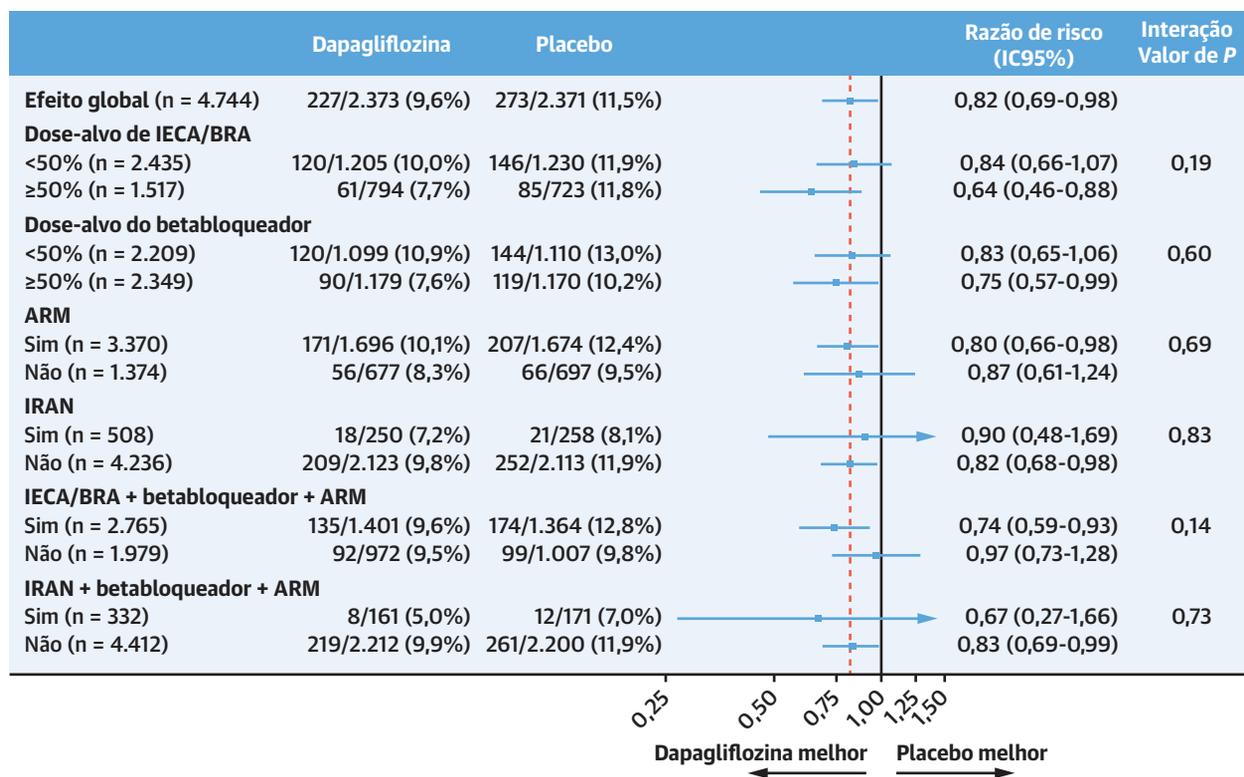
TOLERÂNCIA MELHORADA EM RELAÇÃO A OUTROS TRATAMENTOS PARA IC

O tratamento com iSGLT2 diminui o risco de hipercalcemia e retarda a progressão da disfunção renal, características que favorecem a tolerância a curto e/ou longo prazo do tratamento com inibidor de receptor de angiotensina-nepрилisina (IRAN) e antagonista do receptor mineralocorticoide (ARM) (12,15). Paradoxalmente ao seu alto risco clínico, os pacientes hospitalizados por IC comumente sofrem descontinuação da medicação durante e após a hospitalização, com um risco aumentado associado de eventos clínicos subsequentes. O início da administração hospitalar de iSGLT2 deve ser priorizado como parte de uma abordagem abrangente para maximizar a tolerância à medicação e prevenir a retirada de outros medicamentos que salvam vidas.

O INÍCIO TARDIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR ESTÁ ASSOCIADO A NUNCA INICIAR A MEDICAÇÃO OU ATRASOS SUBSTANCIAIS

Vários estudos do mundo real mostram que a falha em dar alta a pacientes elegíveis com prescrição de TMOD aumenta significativamente a chance de que os

FIGURA 3 Efeito da dapagliflozina na morte cardiovascular por tratamento clínico de base



No ensaio clínico DAPA-HF, os benefícios da dapagliflozina sobre a morte cardiovascular e o desfecho composto de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca foram incrementais e consistentes, independentemente do tratamento clínico de base para ICFeR. Modificado com permissão de Docherty et al. (25). BRA = bloqueadores dos receptores de angiotensina II; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IECA = inibidor de enzima de conversão da angiotensina; outras abreviações conforme as Figuras 1 e 2.

tratamentos nunca sejam iniciados ou sejam iniciados com atraso considerável (12,16,17). Entre os pacientes dos EUA hospitalizados por ICFeR e elegíveis para o tratamento, adiar o início dos tratamentos com IRAN ou ARM para o ambiente ambulatorial acarreta uma chance de >75% de que o tratamento não seja iniciado no próximo ano (Figura 2) (12,16,17). Complementando os dados do mundo real, vários ensaios clínicos randomizados apoiam a eficácia do início da administração hospitalar para melhorar o uso de medicamentos pós-alta, sem maior risco de descontinuação da medicação (18).

ABORDAGEM DA HESITAÇÃO SOBRE O INÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR DE iSGLT2

TOLERABILIDADE. Os médicos podem ter preocupações de que os pacientes hospitalizados com ICFeR sejam clinicamente frágeis e que o início da administração hospitalar de iSGLT2 aumente o risco de efeitos

adversos ou intolerância à medicação. Destacamos que o iSGLT2 têm um perfil de segurança e tolerabilidade particularmente robusto e se distinguem dos efeitos colaterais tradicionais e sobrepostos de outras TMODs (p. ex., hipotensão, piora da função renal, hipercalemia). Em ensaios clínicos randomizados, pacientes com pressão arterial sistólica de até 95 mmHg eram elegíveis, e o iSGLT2 mostrou efeito mínimo ou nenhum sobre a pressão arterial e nenhum risco excessivo de hipotensão sintomática (4,5). Da mesma forma, embora uma pequena queda inicial na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) possa ser esperada, não houve riscos excessivos de lesão renal aguda, mesmo entre pacientes com função renal basal prejudicada. De fato, o iSGLT2 raramente causa efeitos colaterais sintomáticos em pacientes com ICFeR, e eventos adversos graves que levam à descontinuação do medicamento foram numericamente menores com iSGLT2 do que com placebo (4,5). Embora não seja uma população de ICFeR, o recente ensaio clínico randomizado DARE-19 (*Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk*

TABELA 2 Ensaios clínicos recentes e em andamento avaliando o início hospitalar do tratamento com iSGLT2 para pacientes hospitalizados por IC

Ensaio clínico	Delineamento	Acompanhamento	Desfechos
Concluídos			
SOLOIST-WHF (NCT03521934)	Ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego; 1.222 pacientes hospitalizados por IC foram randomizados 1:1 para sotagliflozina 200-400 mg ou placebo durante a hospitalização ou em até 3 dias após a alta. Incluídos apenas pacientes com DM2 e TFGe \geq 30 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	A sotagliflozina reduziu o número total de mortes por causas cardiovasculares e hospitalizações e visitas urgentes por IC (desfecho primário). Diarreia e hipoglicemia grave foram mais comuns no grupo sotagliflozina.
EMPA-RESPONSE-AHF (NCT03200860)	Estudo piloto randomizado, duplo-cego; 80 pacientes hospitalizados com IC foram randomizados nas primeiras 24 horas de hospitalização 1:1 para empagliflozina 10 mg por dia ou placebo por 30 dias. Incluiu pacientes com e sem DM2. Todos os pacientes apresentaram TFGe \geq 30 mL/min por 1,73 m ² . O uso de diurético de alça não foi padronizado.	Hospitalar	Não houve diferenças nos desfechos primários avaliados no 4º dia de internação: alteração na pontuação da escala visual analógica de dispneia, alteração de peso por 40 mg de furosemida IV, tempo de internação e alteração no NT-proBNP. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.
Em andamento			
DICTATE-AHF (NCT04298229)	Avaliação randomizada, aberta e cegada; 240 pacientes internados com IC randomizados nas primeiras 24 horas de internação 1:1 para dapagliflozina ou tratamento habitual até o dia 5 ou até a alta hospitalar. Todos os pacientes têm DM2 e recebem terapias diuréticas e insulínicas previstas no protocolo. Todos os pacientes com TFGe \geq 30.	Hospitalar	O desfecho primário é a mudança de peso por 40 mg de furosemida equivalente no dia 5. Os principais desfechos de segurança incluem eventos adversos relacionados ao diabetes durante a hospitalização: incidência de hiper/hipoglicemia, cetoacidose e hipotensão hipovolemica.
Ertugliflozin in AHF (NCT04438213)	Estudo mecanicista randomizado, duplo-cego; 90 pacientes hospitalizados com IC randomizados 1:1:1 para ertugliflozina, metolazona ou placebo. Todos os pacientes recebem terapia não padronizada com diuréticos de alça. Todos os pacientes têm TFGe \geq 30 mL/min por 1,73 m ² com ou sem DM2.	Hospitalar e ambulatorial	O desfecho primário é a alteração do sódio urinário e da água corporal total nos dias 1, 7 e 42.
EMPULSE (NCT04157751)	Estudo randomizado, duplo-cego; 530 pacientes hospitalizados por IC nos dias 2-5 foram randomizados 1:1 para empagliflozina 10 mg ou placebo. Os pacientes devem ser estabilizados com pressão arterial sistólica > 100 mmHg, sem vasodilatadores IV ou aumento de diuréticos de alça IV em 6 horas e sem inotrópicos IV em 24 horas. Inclui pacientes com ICFeP e ICFeR. TFGe \geq 20 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	O desfecho primário é composto de morte, número de eventos de IC, tempo até o primeiro evento de IC e \geq 5 pontos de mudança no escore KCCQ-TSS em 90 dias usando uma abordagem "win-ratio" (razão de ganho).
DAPA ACT HF-TIMI 68 (NCT04363697)	Estudo randomizado, duplo-cego; 2.400 pacientes hospitalizados por IC randomizados 1:1 para dapagliflozina 10 mg vs. placebo nos dias 2-7 de hospitalização. Os pacientes devem ser estabilizados sem aumento de diuréticos de alça IV e sem vasodilatador IV ou inotrópicos em 24 horas. TFGe \geq 30 mL/min por 1,73 m ² .	Paciente ambulatorial	O desfecho primário é o tempo até a morte cardiovascular ou agravamento da IC até 60 dias.
DM2 = diabetes melito tipo 2; IC = insuficiência cardíaca; ICFeP = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFeR = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IV = intravenosa; KCCQ-TSS = Escore Total de Sintomas do Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City; NT-proBNP = peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.			

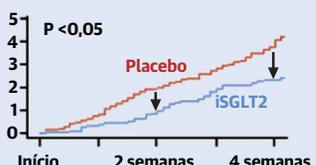
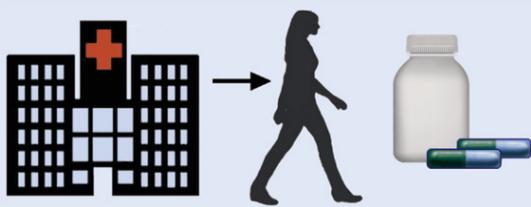
factors hospitalised with COVID-19/dapagliflozina em pacientes com fatores de risco cardiometabólico hospitalizados com covid-19) (NCT04350593) com pacientes hospitalizados por pneumonia pela doença do coronavírus 2019 (covid-19) com alto risco cardiometabólico corrobora ainda mais o perfil de segurança hospitalar do iSGLT2 entre pacientes clinicamente frágeis. Embora não tenham alcançado significância estatística, os pacientes hospitalizados com covid-19 randomizados para receber dapagliflozina no hospital foram numericamente menos propensos do que o grupo placebo a ter descompensação respiratória, descompensação cardíaca, lesão renal aguda, descontinuação do medicamento e morte.

ESTADO GLICÊMICO. Tanto no ensaio clínico DAPA-HF (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure*/Estudo para Avaliar o Efeito da Dapagliflozina na Incidência de Piora da Insuficiência Cardíaca ou Morte Cardiovascular em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica) quanto no EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction*/Ensaio Clínico de Desfechos da Empagliflozina em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica com Fração de Ejeção Reduzida), os eventos de hipoglicemia e cetoacidose diabética (CAD)

foram raros e não houve risco excessivo com iSGLT2, independentemente do estado de diabetes melito tipo 2 (DM2) (4,5). Mais tranquilizador, entre os pacientes hospitalizados por IC e DM2 no estudo SOLOIST-WHF, as taxas de CAD foram nominalmente mais baixas com sotagliflozina (0,3%) do que com placebo (0,7%) (9). Em uma avaliação mais ampla de ~50.000 pacientes em todos os ensaios clínicos de iSGLT2, não houve risco significativo de hipoglicemia, mas um risco absoluto ligeiramente maior de CAD (0,23% vs. 0,08%) (19). Do ponto de vista do manejo do DM2 intra-hospitalar, uma abordagem prática para o início da administração do iSGLT2 inclui reduzir a dose diária de insulina em 20% e interromper as sulfonilureias se a hemoglobina A1c for <8,5%. Embora a tomada de decisão em relação a pacientes selecionados que necessitam de esquemas complexos de DM2 ou com eventos recorrentes de hipoglicemia ou CAD possa ser desafiadora, não há evidências de considerações glicêmicas como uma barreira de rotina para o início da administração hospitalar de iSGLT2.

PACIENTE QUE NÃO ESTÁ RECEBENDO TRATAMENTO DE BASE IDEAL PARA ICFeR. Alguns podem questionar se o início do iSGLT2 deve ser adiado em favor do início hospitalar ou da titulação de outras TMOs. Os dados confirmam que os benefícios do iSGLT2 são totalmente aditivos aos efeitos de outras TMOs, com magnitude

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Justificativa para o início rotineiro da administração hospitalar de inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

Benefícios centrados no paciente + Segurança e tolerabilidade	
<p>Benefício clínico precoce em questão de dias a semanas após o início</p>  <p>Adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica precoce, nova hospitalização e morte após a alta.</p>	<p>Pressão arterial e perfil renal favoráveis</p>  <p>Mínimo ou nenhum efeito sobre a pressão arterial e nenhum risco excessivo de hipotensão sintomática. Sem efeitos renais adversos (em vez disso, preserva a função renal e previne a diálise).</p>
<p>O início tardio da administração hospitalar de TMOD está associado a falha em iniciar a medicação</p>  <p>Entre os pacientes elegíveis para tratamento, a alta sem medicação está associada a uma chance de >75% de a medicação não ser iniciada em 1 ano.</p>	<p>Perfil de segurança glicêmica favorável</p>  <p>Sem risco excessivo de hipoglicemia em ensaios clínicos. Sem risco excessivo de CAD em ensaios clínicos de ICFEr (↑risco absoluto de CAD <math>< 0,2\%</math> em todos os ensaios clínicos de iSGLT2).</p>
<p>Potencial tolerância melhorada a outras terapias baseadas em evidências</p>  <p>A população hospitalizada vulnerável à interrupção da administração de TMOD hospitalar e após a alta pode se beneficiar particularmente do ↓risco de hipercalemia e piora da função renal.</p>	<p>Bem tolerado e seguro, inclusive entre subgrupos de alto risco</p>  <p>Numericamente menos eventos adversos graves do que o placebo. Efeitos colaterais raramente sintomáticos e bem tolerados entre pacientes idosos.</p>

Rao, V.N. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(20):2004-2012.

O início da administração hospitalar do iSGLT2 entre pacientes elegíveis é apoiado por vários benefícios centrados no paciente e um forte perfil de segurança/tolerabilidade adequado para a população hospitalizada. ARM = antagonista do receptor mineralocorticoide; CAD = cetoacidose diabética; ICFEr = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; iSGLT2 = inibidor do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose; IRAN = inibidor dos receptores de angiotensina-neprilísina; TMOD = terapia medicamentosa orientada por diretrizes.

consistente de benefício incremental, independentemente da qualidade do tratamento de base (Figura 3) (4,5). Embora todo esforço deva ser feito para atingir as doses-alvo ou máximas toleradas de IRAN, betabloqueador e ARM, doses mais baixas conferem benefícios. Para fins de maximizar a redução de eventos clínicos e as chances de tolerância ao esquema terapêutico quádruplo completo, o início do iSGLT2 deve ser priorizado acima do escalonamento da dose de outros tratamentos (12).

CUSTOS. Análises de custo-efetividade mostram que o tratamento com iSGLT2 fornece valor intermediário a alto na ICFeR (20,21). Essas estimativas são baseadas no início da administração ambulatorial e são sensíveis à magnitude da redução da mortalidade. O início da administração intra-hospitalar pode ser ainda mais econômico, pois seriam esperadas maiores reduções de risco absoluto com as maiores taxas de eventos clínicos após a hospitalização por ICFeR. No entanto, questões de formulário, requisitos de autorização prévia e custos diretos podem permanecer sendo obstáculos ao iSGLT2 para alguns pacientes. Contudo, a equipe multidisciplinar e os recursos rotineiramente disponíveis em muitos hospitais (em comparação com o ambulatório) podem estar posicionados de maneira ideal para explorar todas as estratégias possíveis para garantir o acesso à medicação.

OS ENSAIOS CLÍNICOS DE iSGLT2 REALIZADOS EM HOSPITAIS AINDA NÃO ESTÃO CONCLUÍDOS. Alguns médicos podem se sentir desconfortáveis com o início da administração hospitalar de iSGLT2, porque vários ensaios clínicos dedicados que testam essa estratégia ainda não foram concluídos (Tabela 2); no entanto, embora os resultados dos ensaios clínicos em andamento contextualizem ainda mais o início hospitalar, não há evidências disponíveis que sugiram que adiar o início do iSGLT2 para pacientes com ICFeR para o ambiente ambulatorial traga benefícios ou melhore a tolerância à medicação. Em vez disso, há evidências convincentes de que adiar o início da administração hospitalar expõe os pacientes a um risco excessivo de piora clínica e morte precoce após a alta, além da possibilidade de nunca ter a medicação prescrita (12). Também enfatizamos que os resultados do ensaio clínico SOLOIST-WHF com 1.222 pacientes já estão disponíveis, apoiando a forte eficácia e segurança do início hospitalar da sotagliflozina (9).

INÍCIO DA ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR DE iSGLT2 VERSUS O STATUS QUO

Ao ponderar as alternativas ao início da administração hospitalar, considere o estado atual do tratamento médico ambulatorial para ICFeR nos EUA. Permanece uma forte cultura de inércia clínica em relação à terapia médica baseada em evidências, e o início da administração

de medicamentos que salvam vidas entre os pacientes elegíveis permanece relativamente raro (2). Entre os pacientes ambulatoriais norte-americanos com ICFeR elegíveis para terapia, um em cada quatro pacientes não recebe prescrição de inibidor do sistema renina-angiotensina, um em cada três não recebe prescrição de betabloqueador e dois em cada três não recebem prescrição de ARM (1). Além disso, entre pacientes ambulatoriais com ICFeR e diabetes, o uso de iSGLT2 é <5%, sem alteração significativa durante 12 meses de acompanhamento (22). Existem desafios com a implementação tanto para medicamentos genéricos mais novos (p. ex., IRAN) quanto para medicamentos genéricos mais antigos (p. ex., ARM), sugerindo fortemente que os preços dos medicamentos não são a explicação predominante para a sua subutilização generalizada.

Devemos reconhecer que um em cada quatro pacientes hospitalizados por piora da ICFeR são hospitalizados novamente ou morrem em até 30 dias após a alta (23). O início da administração hospitalar do iSGLT2 busca quebrar a inércia clínica e tratar essa população de alto risco com o senso de urgência que merece. O iSGLT2 é particularmente adequado para ser iniciado durante a hospitalização por IC, devido aos benefícios clínicos que se acumulam rapidamente em questão de dias a semanas, a um forte perfil de segurança e tolerabilidade, aos efeitos mínimos ou inexistentes na pressão arterial e à ausência de risco excessivo de eventos renais adversos (Ilustração Central). A falha em adotar a rotina de início da administração hospitalar de iSGLT2 seria uma oportunidade perdida significativa, que levaria a mortes e novas hospitalizações evitáveis, além da possibilidade real de que a maioria desses pacientes de alto risco nunca receba esse tratamento.

AGRADECIMENTOS Os autores agradecem à Christy Darnell por auxiliar na coordenação deste encontro científico.

APOIO DE FINANCIAMENTO E DIVULGAÇÕES DOS AUTORES

Este artigo resume os procedimentos de um encontro acadêmico organizado de maneira independente, apoiado por uma bolsa educacional irrestrita da AstraZeneca. A AstraZeneca não teve nenhum papel na elaboração, interpretação ou submissão do conteúdo do artigo. O Dr. Rao foi apoiado por uma bolsa de treinamento do National Institutes of Health (NIH) (NIH 5T32HL069749-17). O Dr. Butler atuou como consultor da Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NovoNordisk, Relypsa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd. e Vifor. O Dr. Cooper recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca e recebeu apoio de pesquisa da Abbott. O Dr. Cox recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca. A Dra. Green recebeu apoio de pesquisa da Boehringer Ingelheim/Lilly, Merck, Roche e Sanofi/Lexicon e recebeu honorários de consultoria da AstraZeneca, Boehringer Ingelheim/Lilly, Hawthorne Effect/Omada, NovoNordisk e Pfizer. A Dra. Lindenfeld recebeu apoio de pesquisa da AstraZeneca, Sensible

Medical e Volumetric e recebeu honorários de consultoria da Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, CVRx, Cytokinetics, Edwards Lifesciences, Impulse Dynamics, V-Wave e Vifor. O Dr. McGuire recebeu honorários por liderança em ensaios clínicos da Boehringer Ingelheim, Sanofi, AstraZeneca, Merck & Co, Pfizer, Novo Nordisk, Esperion, Lilly USA, Lexicon e CSL Behring e recebeu honorários por consultoria da Lilly USA, Boehringer Ingelheim, Merck & Co, Novo Nordisk, Applied Therapeutics, Metavant, Sanofi, Afimmune e Lexicon. A Dra. Pagidipati recebeu apoio de pesquisa da Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Regeneron, Sanofi e Verily Life Sciences e recebeu honorários de consultoria da Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, AstraZeneca e Novo Nordisk. O Dr. Vaduganathan recebeu apoio financeiro para pesquisa ou atuou em conselhos consultivos da American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer AG, Baxter Healthcare, Boehringer Ingelheim, Cytokinetics, Lexicon Pharmaceuticals e Relypsy; realizou palestras para a Novartis; e participou de comitês de desfechos clínicos para estudos patrocinados pela Galmed, Novartis e NIH. O Dr. Fonarow atuou como consultor da Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Cytokinetics, Janssen, Medtronic, Merck e Novartis. O Dr. Mentz recebeu apoio

de pesquisa e honorários da Abbott, American Regent, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly, Boston Scientific, Cytokinetics, Fast BioMedical, Gilead, Innolife, Medtronic, Merck, Novartis, Relypsy, Respicardia, Roche, Sanofi, Vifor e Windtree Terapêutica. O Dr. Greene recebeu apoio de pesquisa do Prêmio de Pesquisa do Departamento de Medicina da Duke University, American Heart Association, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Cytokinetics, Merck, Novartis e Pfizer; atuou em conselhos consultivos para Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb e Cytokinetics; e atuou como consultor para Amgen, Bayer, Bristol Myers Squibb, Merck e Vifor. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Stephen J. Greene, Duke Clinical Research Institute, 300 West Morgan Street, Durham, Carolina do Norte 27701, EUA. E-mail: stephen.greene@duke.edu. Twitter: [@SJGreene_md](https://twitter.com/SJGreene_md), [@DCRINews](https://twitter.com/DCRINews).

REFERÊNCIAS

- Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:351-366.
- Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2365-2383.
- Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, Fonarow GC, Butler J. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization. *J Am Coll Cardiol HF*. 2019;7:1-12.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
- Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3:252-259.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-548.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128.
- Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
- Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure: optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol*. 2021;6(7):743-744.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2020;143(4):326-336.
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:499-507.
- Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1397-1407.
- Curtis LH, Mi X, Qualls LG, et al. Transitional adherence and persistence in the use of aldosterone antagonist therapy in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2013;165:979-986.
- Carnicelli AP, Lippmann SJ, Greene SJ, et al. Sacubitril/valsartan initiation and post-discharge adherence among patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2021;27:826-836.
- Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghade M. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management PredischARGE: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1534-1541.
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J*. 2021;232:10-22.
- Parizo JT, Goldhaber-Fiebert JD, Salomon JA, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(8):926-935.
- McEwan P, Darlington O, McMurray JJV, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2147-2156.
- Vaduganathan M, Fonarow GC, Greene SJ, et al. Contemporary treatment patterns and clinical outcomes of comorbid diabetes mellitus and HFrEF: the CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:469-480.
- Greene SJ, Triana TS, Ionescu-Iltu R, et al. Patients hospitalized for de novo versus worsening chronic heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1023-1025.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Prospective evaluation of beta-blocker use at the time of hospital discharge as a heart failure performance measure: results from OPTIMIZE-HF. *J Card Fail*. 2007;13:722-731.
- Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41:2379-2392.
- Greene SJ, Butler J, Fonarow GC, et al. Predischarge and early post-discharge troponin elevation among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: findings from the ASTRONAUT trial. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:281-291.

PALAVRAS-CHAVE terapia medicamentosa orientada por diretrizes, insuficiência cardíaca, prescrição hospitalar, tratamento clínico, inibidores do cotransportador 2 da bomba de sódio-glicose