

JAMA Cardiology | **Brief Report**

Associations of Empagliflozin With Left Ventricular Volumes, Mass, and Function in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial

Massar Omar, MD; Jesper Jensen, MD; Mulham Ali, MD; Peter H. Frederiksen, MD; Caroline Kistorp, MD, PhD; Lars Videbæk, MD, PhD; Mikael Kjær Poulsen, MD, PhD; Christian D. Tuxen, MD, PhD; Sören Möller, MSc, PhD; Finn Gustafsson, MD, DMSci; Lars Køber, MD, DMSci; Morten Schou, MD, PhD; Jacob Eifer Møller, MD, DMSci

MR2 Mariana Andrade de F. M. Siqueira
Preceptor: Dr. Francisco Bandeira

A Substudy of the Empire HF Randomized Clinical Trial

- Os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2i) melhoram os resultados em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida (HFrEF).
- Quais os mecanismos fisiopatológicos por trás dos resultados clínicos da empaglifozina na HFrEF?

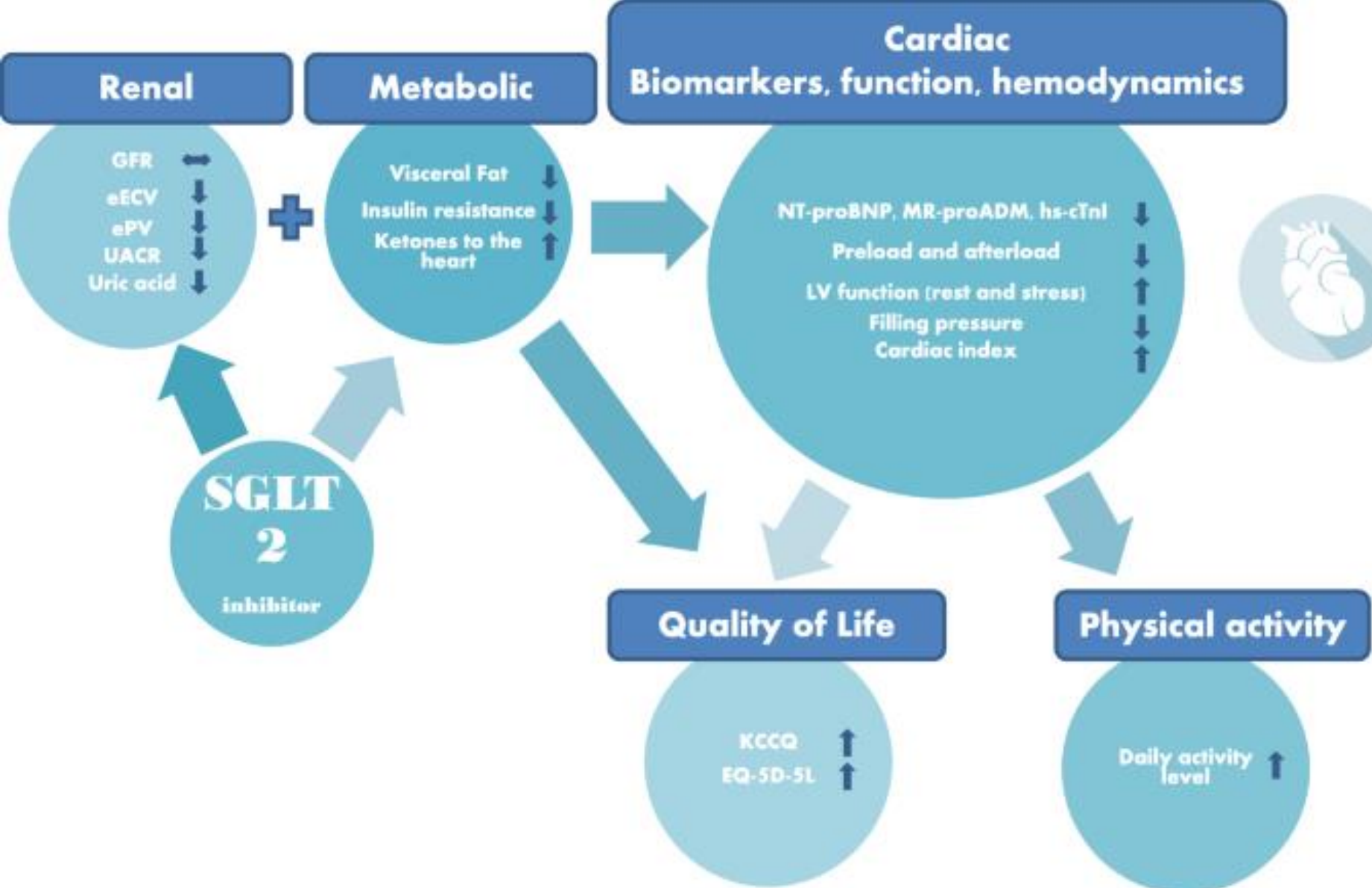
- A associação com a remodelação cardíaca não foi investigada.

- Investigar o resultado da empagliflozina , em comparação com o placebo, sobre a remodelação cardíaca em pacientes com ICFr.

EMPIRE-HF

- Ensaio randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, realizado na Dinamarca.
- Incluiu participantes com HFrEF estável e frações de ejeção de 40% ou menos;
- Randomização (1:1) para empagliflozina (10 mg uma vez ao dia) ou placebo associado à terapia recomendada para insuficiência cardíaca por **12 semanas**.
- O objetivo principal do estudo é avaliar o efeito da **empagliflozina no NT-proBNP**.
- Objetivos secundários:

Hipóteses do EMPIRE



Os mecanismos propostos que podem explicar os benefícios CV dos inibidores de SGLT2 incluem:

↓ volume extracelular (ECV) > ↓ volume plasmático (PV):

↓ pré-carga , pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) e **estresse da parede do VE**

NT-proBNP

-Desse modo, um efeito na diminuição dos níveis de NT-proBNP, que está associado a uma diminuição do risco de mortalidade em populações com IC, é plausível.

-Uma diminuição de 30% no NT-proBNP já havia se mostrado clinicamente significativa nesta população.

Outros mecanismos:

- Uma mudança favorável no metabolismo da glicose e da gordura em direção ao aumento do uso de substrato cetônico;
- Efeitos renoprotetores com alterações na hemodinâmica intrarrenal, uricosúria e redução da albuminúria;
- Efeitos cardíacos diretos com remodelação do miocárdio, levando a uma melhora na função sistólica ventricular.

O estudo não conseguiu detectar uma diminuição nos níveis de NT-pro BNP sob efeito da empaglifozina.

Subanálise do EMPIRE

- **Paciente e métodos**

- Pacientes com ICFr que estavam recebendo terapia orientada por diretrizes, com 18 anos ou mais, considerada as classes funcionais da NYHA I a III e FEVE de 40% ou menos eram elegíveis.
- Pacientes com diabetes tipo 2 deveriam ter um nível de hemoglobina glicada de 48 para 83 mmol / mol (6,5% -10,0%).

- **Os critérios de exclusão:**

- PAS inferior a 95 mm Hg
- Taxa de filtração glomerular estimada de 30 mL / min / 1,73 m² ou menos
- Ou uma admissão hospitalar por IC dentro de 30 dias.

Resultados e medidas de eficácia

- **Primárias: As alterações desde o início até a semana 12:**
 - Nos índices de volume sistólico final e diastólico final do ventrículo esquerdo;
 - Índice de volume do átrio esquerdo
 - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo ajustada para idade, sexo, diabetes tipo 2 e fibrilação atrial
- **As medidas de eficácia secundárias:**
 - Mudanças no índice de massa ventricular esquerda;
 - Deformação longitudinal global;
 - Espessura relativa da parede.

Resultados

- 190 pacientes randomizados (95 em cada grupo: empagliflozina x placebo);
- Idade média de 64 anos; 162 eram homens (85,3%)
- 97 (51,1%) a etiologia da IC foi isquêmica;
- 24 (12,6%) tinham diabetes tipo 2;
- A média da FEVE foi de 29% (8%).

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Patients, No. (%)	
	Empagliflozin (n = 95)	Placebo (n = 95)
Age, mean (SD), y	65 (10)	63 (12)
Male	79 (83)	83 (87)
White race	92 (97)	94 (99)
BMI, median (IQR)	29 (27-33)	29 (26-33)
Smoking	22 (23)	18 (19)
Systolic blood pressure, mean (SD), mm Hg	119 (18)	121 (16)
Heart rate, mean (SD), bpm	69 (11)	72 (13)
Heart failure characteristics		
Duration of heart failure, median (IQR), mo	35 (12-69)	27 (13-62)
Heart failure type		
Ischemic	48 (51)	49 (52)
Nonischemic	47 (49)	46 (48)
Latest recorded ejection fraction, mean (SD), %	29 (8)	30 (8)
New York Heart Association class		
I	5 (5)	7 (7)
II	72 (76)	77 (81)
III	18 (19)	11 (12)

Laboratory variables, median (IQR)		
N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, ng/L	582 (303-1020)	605 (309-1080)
In sinus rhythm		
	414 (276-689)	473 (244-793)
In atrial fibrillation		
	1050 (596-1820)	1020 (581-1490)
Estimated glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m ²	73 (57-89)	74 (60-90)
Hemoglobin A _{1c} , mmol/mol	40 (36-43)	39 (36-42)
Hematocrit, %	41 (39-45)	41 (38-44)
Heart failure medication		
Angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin-II receptor blockers	59 (62)	65 (68)
Sacubitril-valsartan	31 (33)	27 (28)
β-Blockers	91 (96)	89 (94)
Mineralocorticoid-receptor antagonist	62 (65)	63 (66)
Diuretics ^b	63 (66)	62 (65)
Device type		
Cardiac resynchronization therapy		
Without ICD	7 (7)	4 (4)
With ICD	11 (12)	14 (15)
ICD only	34 (36)	32 (34)

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); bpm, beats per minute; ICD, implantable cardioverter defibrillator; IQR, interquartile range.

^a Chronic kidney disease was defined with an estimated glomerular filtration rate less than 60 mL/min/1.73 m².

^b Diuretics includes loop diuretics or thiazide.

RESULTADOS

- LVESVI (-4,3 [IC de 95%,-8,5 a -0,1]mL / m²; P = 0,04);
- LVEDVI (-5,5 [IC de 95%,-10,6 a -0,4] mL / m²; P = 0,03)
- LAVI (-2,5 [IC 95%, -4,8 a -0,1]mL / m²; P = 0,04).
- Não houve alteração significativa na FEVE (1,2% [IC 95%, -1,2% a 3,6%]; P = 0,32).

Table 2. Changes in Efficacy Measures in the Intention-to-Treat Population

Variable	Empagliflozin, 10 mg/d					Placebo					Adjusted treatment effect (95% CI) ^a	P value
	No.	Baseline value	No.	12-wk Value	Change	No.	Baseline value	No.	12-wk Value	Change		
Primary efficacy measures, mean (SD)												
LVESVI, mL/m ^{2b}	89	54 (30)	89	49 (23)	-4.1 (13.1)	90	49 (22)	87	48 (21)	0.1 (14.7)	-4.3 (-8.5 to -0.1)	.04
LVESV, mL	89	112 (66)	89	100 (50)	-8.5 (26.4)	90	104 (48)	87	102 (44)	0.2 (31.2)	-8.8 (-17.5 to -0.2)	.046
LVEDVI, mL/m ²	89	81 (36)	89	75 (26)	-4.2 (15.2)	90	75 (27)	87	76 (26)	1.3 (18.6)	-5.5 (-10.6 to -0.4)	.03
LVEDV, mL	89	167 (79)	89	154 (57)	-8.9 (30.4)	90	159 (60)	87	160 (57)	2.8 (39.5)	-11.8 (-22.4 to -1.2)	.03
LAVI, mL/m ²	90	41 (20)	92	40 (17)	-1.1 (7.9)	92	36 (13)	86	37 (13)	1.4 (8.3)	-2.5 (-4.8 to -0.1)	.04
In nonatrial fibrillation	60	36 (17)	59	34 (14)	-1.2 (6.9)	61	32 (8)	59	33 (8)	0.9 (6.6)	NA	NA
In atrial fibrillation	32	51 (21)	33	51 (18)	-0.8 (9.6)	29	45 (17)	27	46 (17)	2.6 (11.3)	NA	NA
Ejection fraction, %	89	35 (9)	89	37 (11)	2.4 (7.5)	90	36 (9)	86	38 (9)	1.0 (8.3)	1.2 (-1.2 to 3.6)	.32

A empagliflozina reduziu significativamente os volumes do VE e AE em comparação ao placebo em 12 semanas de acompanhamento.

Table 2. Changes in Efficacy Measures in the Intention-to-Treat Population

Variable	Empagliflozin, 10 mg/d					Placebo					Adjusted treatment effect (95% CI) ^a	P value
	No.	Baseline value	No.	12-wk Value	Change	No.	Baseline value	No.	12-wk Value	Change		
Secondary efficacy measures, mean (SD)												
LVMI, g/m ^{2a,b}	95	130 (64)	94	122 (50)	-3.7 (28.0)	95	128 (46)	90	131 (40)	5.1 (28.2)	-9.0 (-17.2 to -0.8)	.03
Global longitudinal strain, %	89	-11 (4)	88	-11 (4)	-0.1 (2.3)	88	-11 (3)	87	-12 (3)	-0.4 (2.3)	0.4 (-0.3 to 1.0)	.31
RWT, %	95	0.32 (0.12)	94	0.33 (0.13)	0.01 (0.09)	95	0.32 (0.13)	90	0.32 (0.13)	0.01 (0.10)	0.001 (-0.03 to 0.03)	.97
Blood pressure, mm Hg												
Systolic	95	119 (18)	94	115 (14)	-4.4 (14.8)	95	121 (16)	92	121 (14)	0.2 (12.8)	-4.6 (-8.5 to -0.6)	.02
Diastolic	95	72 (11)	94	71 (10)	-1.0 (10.1)	95	74 (12)	92	77 (11)	-1.3 (9.2)	0.3 (-2.5 to 3.0)	.84
Hematocrit, %	95	42 (4)	94	44 (4)	2.1 (2.4)	95	41 (4)	94	41 (4)	-0.1 (2.3)	2.1 (1.5 to 2.8)	<.001
Weight, kg	95	91 (17)	94	89 (16)	-1.2 (1.8)	95	94 (18)	92	94 (18)	0.2 (2.6)	-1.3 (-2.0 to -0.7)	<.001

Abbreviation: LAVI, left atrial volume index; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume index; LVESVI, left ventricular end-systolic volume index; LVMI, left ventricular mass index; NA, not applicable; RWT, relative wall thickness.

^a Intention-to-treat population, adjusted for age, sex, type 2 diabetes, and atrial fibrillation.

^b Indexed to body surface area.

-índice de massa ventricular esquerda foi significativamente reduzido pela empagliflozina (-9,0 [IC de 95%, -17,2 a -0,8] g / m²; P = 0,03).

Empagliflozina não teve associação significativa com deformação longitudinal global ou espessura relativa da parede em comparação com placebo.

O tratamento com empagliflozina aumentou o hematócrito em 5% da linha de base, com um efeito de tratamento ajustado significativo em comparação com o placebo (2,1% [IC 95%, 1,5% a 2,8%]; P <0,001).

RESULTADOS

As associações de empagliflozina com LVEDVI e LVESVI não diferiram entre pacientes com IC isquêmica e não isquêmica, aqueles com ou sem DM2, ou aqueles com níveis de NT-proBNP menores do que 600 ng / L vs 600 ng / L ou superior.

Essas descobertas foram consistentes em todos os subgrupos

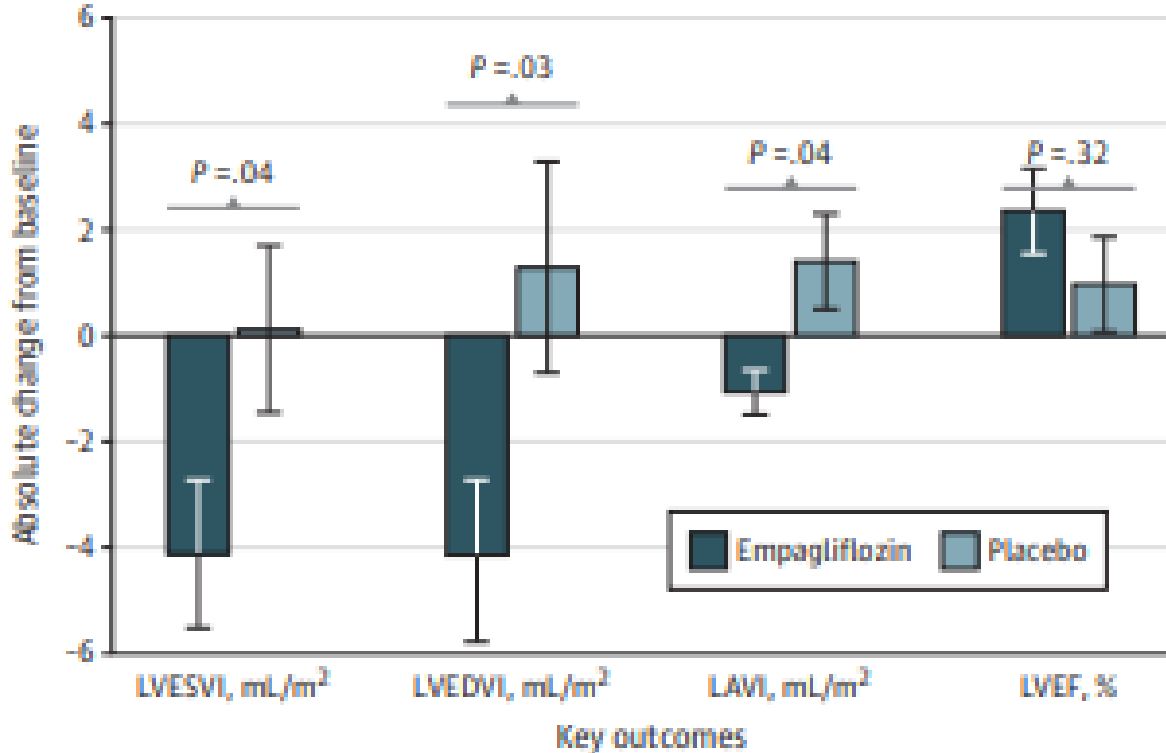
DISCUSSÃO

- Dois recentes ensaios clínicos randomizados em grande escala demonstraram um menor risco de agravamento da IC ou morte por causas cardiovasculares entre pacientes com HFrEF recebendo dapagliflozina ou empagliflozina em comparação com placebo, mas o mecanismo ainda não foi totalmente elucidado.
- Estudos anteriores mostraram que uma redução de 5% nos volumes de VE foi associada a 14% a 20% de redução no desfecho combinado de morte ou hospitalização por IC.

DISCUSSÃO

- Foi proposto que um dos principais mecanismos porque um agente SGLT2i exerce seus efeitos cardioprotetores é uma redução na pré-carga, principalmente por causa do efeito natriurético.
- Foi observado um aumento no hematócrito com empagliflozina, que provavelmente resultou de natriurese endosmótica.
- Embora as mudanças observadas nos volumes do VE com a empagliflozina neste estudo não estivessem associadas às mudanças nos níveis de hematócrito, a diminuição mais modesta, porém significativa nos volumes do VE pode ser uma consequência da indução de natriurese.
- Assim como no Empire HF, tanto o DAPA-HF, como o EMPEROR-HF, não foram observadas associação do SGLT2i com NT-pro BNP, sugerindo um modo de ação além disso.
- No estudo atual, a empagliflozina foi associada à redução nos volumes do VE, apesar de não haver associação geral com os níveis de NT-proBNP.
- A associação potencial entre os efeitos da empagliflozina nas reduções do tamanho e geometria da câmara e melhoria da pré-carga requer uma investigação mais aprofundada com um seguimento mais longo.

Figure. Changes From Baseline to 12 Weeks in Primary Efficacy Measures



Error bars indicate 95% CIs. LAVI indicates left atrial volume index; LVEDVI, left ventricular end-diastolic volume indexes; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESVI, left ventricular end-systolic volume indexes.

O presente estudo mostra que a empagliflozina foi associado a uma diminuição nos volumes de VE em 5% a 8%, que era aparente após 12 semanas de acompanhamento.

Isso está de acordo com os dados translacionais que mostram que a empagliflozina atenua a remodelação cardíaca adversa em porcos sem diabetes e com IC isquêmica.

Em contraste, um estudo menor com 56 pacientes com diabetes tipo 2 e IC sintomática não demonstrou associação de 12 meses de tratamento com dapagliflozina nos parâmetros de remodelação do VE.

Limitações

- Este estudo de curto prazo incluiu uma população mais jovem, com melhor capacidade funcional, bem como menores concentrações plasmáticas de NT-proBNP, em comparação com outros ensaios envolvendo iSGLT2 e IC.
- Se esses resultados também se aplicam a pacientes com HFrEF e doença mais avançada, ainda é especulativo.

Conclusões

- Esta subanálise do **Empire HF**, com 190 pacientes, descobriu que quando a empagliflozina foi comparada com placebo, o tratamento causou uma redução modesta, mas estatisticamente significativa nos volumes do átrio e do ventrículo esquerdos, mas não na fração de ejeção, após 12 semanas de tratamento.
- Esses achados foram consistentes em todos os subgrupos, incluindo pacientes com diabetes tipo 2.

Obrigada!

UFPE