

Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada (FEVE > 40%), classe funcional NYHA II a IV e em uso de terapia padrão

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

Este relatório foi preparado para a AstraZeneca pela Asas Avaliações Econômicas em Saúde Ltda

Este documento e as informações nele contidas são fornecidos confidencialmente e não podem ser divulgados a terceiros. Não é permitida a utilização do nome da Asas ou de seus sócios em nenhuma submissão ou evento.

SETEMBRO 2024

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

SUMÁRIO

1	DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA	10
1.1	Definições e epidemiologia da insuficiência cardíaca	10
1.2	Morbidade e mortalidade associadas à IC com FEVE > 40%	11
1.3	Qualidade de vida de pacientes com IC e FEVE > 40%	12
1.4	Impacto econômico	14
1.5	Diagnostico da IC com FEVE > 40%	15
1.6	Tratamento da IC com FEVE > 40%	17
2	NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS	19
3	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	20
3.1	Mecanismo de ação	20
3.2	Situação Regulatória	22
3.3	Posologia e modo de administração.....	23
3.4	Disponibilidade Atual no SUS.....	23
3.5	Posicionamento proposto para esta incorporação	23
4	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
4.1	Busca na literatura e seleção dos estudos.....	24
4.2	Resultados da busca	25
4.3	Descrição dos estudos selecionados.....	26
4.4	Análise da qualidade da evidência.....	42
4.5	Evidências adicionais	44
4.6	Interpretação das evidências de eficácia e segurança	49
5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS e outros órgãos governamentais	50
6	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	51
6.1	Análise de custo-efetividade.....	51
6.1.1	Características do modelo:.....	51
6.1.2	Probabilidades de transição	53
6.1.3	Custos	54
6.1.4	Utilidades	55
6.1.5	Resultados do modelo econômico	56
6.1.6	Análise de sensibilidade	57
6.2	Análise de impacto orçamentário.....	61

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

6.2.1 População elegível.....	61
6.2.2 <i>Market share</i>	63
6.2.3 Custos	63
6.2.4 Resultados	64
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
8 REFERÊNCIAS	66
APENDICE 1	76
APENDICE 2	79
APENDICE 3.....	81

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARM	Antagonista de receptor de mineralocorticoide
ARNI	Inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
CRM	Comorbidades cadorrenais-metabólicas
DAC	Doença arterial coronariana
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FA	Fibrilação atrial
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL	<i>Health related quality of life</i>
IC	Insuficiência cardíaca
ICFEIr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida
ICFEm	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada
ICFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IF	Índice de fragilidade
IMC	Índice de massa corporal
KCCQ	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
KCCQ-CS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical score</i>
KCCQ-OS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Overall score</i>
KCCQ-TSS	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Total summary score</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
SGTL-2	Co-transportador sódio glicose tipo 2
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos
TGF	Taxa de filtração glomerular

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes no estudo DELIVER.	27
Tabela 2. Resultados dos desfechos cardiovasculares primários e secundários e desfechos de segurança no estudo DELIVER.	29
Tabela 3. Características dos pacientes incluídos no estudo PRESERVED-HF.....	36
Tabela 4. Desfechos do estudo PRESERVED-HF após 12 semanas de seguimento.....	37
Tabela 5. Características dos pacientes incluídos no estudo DETERMINE-Preserved.	41
Tabela 6. Desfechos do estudo DETERMINE-Preserved após 16 semanas de seguimento.	42
Tabela 7. Custos anuais considerados na análise de custo-utilidade.....	55
Tabela 8. Parâmetros empregados na análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.	56
Tabela 9. Resultados da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.....	57
Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada no cenário alternativo.	60
Tabela 11. População estimada no caso-base da análise de impacto orçamentário.	62
Tabela 12. Market share considerados no caso base e nos cenários alternativos	63
Tabela 13. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.....	64
Tabela 14. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada no cenário conservador.....	65
Tabela 15. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada no cenário agressivo.....	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.....	16
Quadro 2. Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)	17
Quadro 3. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.	24

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	25
Quadro 5. Estudos post-hoc do ensaio DELIVER.	32
Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.....	43
Quadro 7. Posologia e Custos do tratamento.....	54
Quadro 8. Parâmetros de prevalência e <i>market share</i> empregados nas análises de impacto orçamentário de relatórios de recomendação da Conitec recentes sobre a incorporação de tecnologias para tratamento da insuficiência Cardíaca:	61
Quadro 9. Racional para acompanhamento dos pacientes no impacto orçamentário	64

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa conceitual do instrumento <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i> (KCCQ)	13
Figura 2. Fluxograma diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida de acordo com a diretrizes do Ministério da Saúde.....	16
Figura 3. Manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)	18
Figura 4. potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 no rim.....	21
Figura 5. Potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 no coração e pulmão.	22
Figura 6. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.....	26
Figura 7. Desfechos de eficácia na população total no estudo DELIVER.	29
Figura 8. Desfecho primário em subgrupos pré-especificados no estudo DELIVER.	31
Figura 9. Efeitos da dapagliflozina no desfecho primário e seus componentes no estudo PRESERVED-HF... 38	
Figura 10. Efeitos da dapagliflozina no desfecho secundário e seus componentes no estudo PRESERVED-HF.	39
Figura 11. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.	43
Figura 12. Efeito da dapagliflozina sobre desfechos clínicos relevantes na análise combinada dos estudos DAPA-HF e DELIVER.	45
Figura 13. Efeito da dapagliflozina sobre os desfechos clínicos importantes ao longo de todo espectro de fração de ejeção ventricular esquerda.	46
Figura 14. Efeito da dapagliflozina sobre o desfecho morte cardiovascular na análise combinada de acordo com subgrupos pré-especificados.	47
Figura 15. Efeito da dapagliflozina sobre o estado de saúde dos pacientes com IC de acordo com o KCCQ na análise combinada dos estudos DAPA-HF e DELIVER.....	48
Figura 16. Efeito da dapagliflozina sobre o estado de saúde dos pacientes com IC de acordo com o KCCQ ao	

CONFIDENCIAL

longo de todo espectro de fração de ejeção ventricular esquerda.	48
Figura 17. Estrutura do modelo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida.	52
Figura 18. Gráfico de Tornado da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.	58
Figura 19. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-utilidade sobre incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.	58
Figura 20. Curva de aceitabilidade do modelo de custo-utilidade sobre incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.	59
Figura 21. Estrutura do modelo econômico alternativo.	60

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A insuficiência cardíaca (IC) representa um importante problema de saúde pública dada a sua crescente prevalência e alto risco de hospitalização e morte. A IC geralmente é classificada com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) em IC com FEVE reduzida (ICFEr), levemente reduzida (ICFEIr) e preservada (ICFEp). Estima-se que quase metade dos casos de IC seja do tipo ICFEIr e ICFEp em que a FEVE é maior que 40%. A IC com FEVE > 40% é reconhecida como uma síndrome sistêmica que envolve diferentes órgãos e múltiplas anormalidades fisiopatológicas associadas a uma alta morbimortalidade. Enquanto alguns estudos demonstram que os pacientes com IC em ambos os grupos (ICFEp e ICFEr) apresentam desfechos clínicos e prognósticos semelhantes, outros apontam que os pacientes com ICFEp apresentam um prognóstico melhor, apesar da evidente gravidade em ambas as formas, reconhecida na literatura científica e comunidade médica. Entretanto é importante ressaltar que a sobrevida dos pacientes com ICFEr tem melhorado significativamente nas últimas décadas, enquanto o mesmo não foi observado para pacientes com ICFEp. Isso porque, diferentemente da ICFEr, existem poucas terapias comprovadamente eficazes para IC com FEVE > 40%. O tratamento farmacológico atual de pacientes com IC e FEVE > 40% tem por objetivo reduzir os sintomas de congestão e tratar as comorbidades subjacentes. Diferentes estudos demonstraram a ausência de benefícios de medicamentos comumente usados para o tratamento da ICFEr como inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina, betabloqueadores, ou antagonistas dos receptores mineralocorticoides. Ensaios clínicos recentes com inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose do tipo 2 (SGTL-2), como a dapagliflozina, demonstraram o benefício desta classe de medicamentos em pacientes com ICFEIr e ICFEp. Apesar disso, atualmente, não existem opções de tratamento modificadores da doença disponíveis no SUS para pacientes com IC e FEVE > 40%, ao contrário do que ocorre para a IC com FEVE reduzida. Com isso, o tratamento de indivíduos com ICFEIr e ICFEp no SUS limita-se ao manejo de comorbidades e tratamento da congestão com diuréticos. Portanto, existe uma necessidade não atendida por tratamentos custo-efetivos que possam reduzir a mortalidade, as taxas de hospitalização e melhorar os sintomas e a qualidade de vida para pacientes com IC e FEVE levemente reduzida ou preservada.

Objetivo: O presente dossiê tem como objetivo apresentar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do uso de Forxiga® (dapagliflozina) no tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) em uso de terapia padrão e classe funcional NYHA II a IV e apresentar estudos econômicos sobre a sua incorporação no SUS.

Evidências clínicas: Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de identificar evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança do Forxiga® (dapagliflozina) no tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40%. Foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Três ensaios clínicos que

investigaram a eficácia da dapagliflozina em pacientes com IC e FEVE > 40% foram identificados. O principal deles foi o DELIVER, um ensaio clínico randomizado duplo cego multicêntrico de fase 3 que incluiu cerca de seis mil pacientes que foram randomizados para receberem dapagliflozina associada ao cuidado padrão ou apenas cuidado padrão. O estudo demonstrou que o tratamento com dapagliflozina leva a uma redução estatisticamente significativa no risco do desfecho primário composto eventos de IC ou mortalidade cardiovascular comparativamente ao placebo (HR = 0,82; IC95% 0,73 a 0,92; $p < 0,001$; NNT = 32,3). A dapagliflozina também proporcionou benefícios sintomáticos de acordo com o escore KCCQ-TSS (mudança média em relação ao basal de +2,4 (IC95% 1,5 a 3,3) pontos vs. placebo; $p < 0,001$). O perfil de segurança da dapagliflozina já é bem estabelecido e os resultados de segurança dos estudos envolvendo pacientes com FEVE > 40% confirmam que a dapagliflozina é bem tolerada também por este grupo de pacientes. Adicionalmente, estudos post-hoc do ensaio DELIVER demonstraram que a dapagliflozina levou à redução precoce e sustentada nos eventos clínicos a partir de duas semanas de tratamento e que iniciar o tratamento durante ou logo após a hospitalização por IC é seguro e eficaz.

Evidências econômicas: A análise de custo-utilidade mostrou que a dapagliflozina é custo-efetiva com uma razão de custo efetividade (RCEI) de R\$ 20.886,48 por QALY em um modelo em que a melhoria dos sintomas é considerada, além de reduzir o risco de hospitalização e morte, a exemplo de modelos de IC anteriormente publicados e validados por agências de tecnologias em saúde. A custo-efetividade da dapagliflozina é mantida mesmo em um modelo conservador em que os benefícios relacionados à melhoria dos sintomas não são considerados. Neste cenário o RCEI é igual a R\$ 24.760,28 /QALY. No cenário base, o impacto orçamentário incremental total da incorporação da dapagliflozina seria de R\$8,2 milhões no primeiro ano e R\$ 101,6 milhões em cinco anos considerando que atualmente no SUS, pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica já têm acesso ao medicamento.

Recomendações de Sociedades Médicas e Agências de ATS: A dapagliflozina é recomendada como uma opção para tratamento da IC com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida em adultos pela agência *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e pelo *Pharmaceutical Benefits Scheme* do governo Australiano.

Conclusão: Existem evidências de alta certeza de que a dapagliflozina é eficaz na redução de eventos de IC, como, hospitalização e visitas à emergência, mortalidade e letalidade, independentemente da FEVE. O tratamento com dapagliflozina oferece alívio sintomático significativo a pacientes com IC e uma FEVE > 40%. O modelo de custo-utilidade mostrou que a dapagliflozina é uma intervenção altamente custo-efetiva, com razão de custo-efetividade significativamente inferior ao limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde. Atualmente, pacientes com IC e FEVE reduzida já têm acesso à dapagliflozina no SUS e, portanto, a sua incorporação para pacientes com IC e FEVE > 40% significa expandir o acesso aos benefícios do medicamento para uma parcela importante dos pacientes com IC que, apesar de apresentarem uma morbidade similar a dos pacientes com ICFeR, ainda não possuem acesso a opções terapêuticas comprovadamente eficazes.

1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Definições e epidemiologia da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é uma condição médica complexa em que o coração não consegue bombear sangue em quantidade suficiente de maneira que atenda às necessidades metabólicas do corpo, seja em repouso ou durante o esforço, ou sem que ocorra um aumento na pressão intracardíaca (1). Mais comumente, a IC resulta de disfunção miocárdica que pode ser sistólica (refletindo a contração do ventrículo esquerdo do coração), diastólica (refletindo o relaxamento e o enchimento do ventrículo esquerdo do coração) ou ambas (1,2).

Diferentes condições cardíacas, defeitos congênitos e doenças sistêmicas podem resultar no desenvolvimento da IC, sendo a maioria atribuível à cardiopatia isquêmica, hipertensão e à doença pulmonar obstrutiva crônica (3). Em pesquisa realizada no Brasil que incluiu pacientes com IC hospitalizados, as etiologias isquêmica e hipertensiva foram as mais prevalentes, correspondendo a cerca de 30% e 20% dos casos, respectivamente (4).

Pacientes com IC frequentemente apresentam comorbidades que podem contribuir para a gravidade da doença (5). Dentre as comorbidades mais comuns entre pacientes com IC estão a hipertensão, fibrilação atrial (FA), doença arterial coronariana (DAC), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, doença renal crônica (DRC) e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (6). Comorbidades como DRC e DM2 têm importantes implicações para o estado de saúde dos pacientes e nos custos com saúde (7,8), o que contribui para aumentar a morbidade e mortalidade da IC (9).

A IC geralmente é classificada com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) mensurada por ecocardiografia ou outros exames de imagem. A FEVE expressa o percentual de sangue bombeado a partir do ventrículo esquerdo a cada contração (10) e com base nela, os pacientes com IC podem ser classificados como pacientes com IC com FEVE reduzida (ICFEr), levemente reduzida (ICFElr), preservada (ICFEp), ou melhorada (ICFEm) (11,12). Pacientes com sinais e sintomas de IC, peptídeos natriuréticos elevados, evidência de anormalidades estruturais e FEVE reduzida (menor ou igual a 40%) (11) são classificados como ICFEr. Pacientes com IC e FEVE entre 41% e 49% são descritos como tendo ICFElr (13). Pacientes com uma FEVE \geq 50% são classificados no grupo ICFEp (13). Finalmente, pacientes que já apresentaram FEVE anterior \leq 40%, porém que obtiveram uma medição subsequente de FEVE $>$ 40% são classificados como ICFEm (12). É importante ressaltar que a síndrome clínica da IC inclui pacientes em toda a faixa de FEVE e, apesar de existirem quatro classificações de IC, na prática clínica no Brasil, são consideradas efetivamente duas populações com IC distintas, uma com FEVE \leq 40% e outra com FEVE $>$ 40%. Desta forma, pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr) e fração de ejeção

melhorada (ICFEm), em geral, não são considerados como subgrupos clinicamente diferentes para fins de decisões terapêuticas.

A IC com FEVE > 40% configura um importante problema de saúde pública dada sua crescente prevalência. O envelhecimento da população e a alta ocorrência de obesidade, diabetes e hipertensão na população mundial contribuem para este cenário em que quase metade de todos os casos de IC são de pacientes com FEVE preservada (14). Atualmente, a IC com FEVE > 40% é reconhecida como uma síndrome sistêmica que envolve diferentes órgãos e múltiplas anormalidades fisiopatológicas associadas a uma alta morbimortalidade. Existem evidências de que pacientes com IC de ambos os grupos (ICFEp e ICFEr) têm prognósticos e sobrevida similares (15–18). Enquanto outras evidências sugerem que pacientes com ICFEp apresentariam um prognóstico melhor apesar da evidente gravidade de ambas as formas que é reconhecida na literatura científica e comunidade médica (19,20). Apesar disso, diferentemente da ICFEr, existem poucas terapias comprovadamente eficazes para IC com FEVE > 40%.

A prevalência da IC vem crescendo nos últimos anos e estima-se que no Brasil, ela seja de 1 a 2% com uma incidência de 240.000 novos casos ao ano (21). Dados epidemiológicos sugerem que a ICFElr e ICFEr tornem-se os fenótipos de IC dominantes no futuro, dada a sua prevalência substancial e crescente entre os pacientes com IC. De acordo com o estudo de Stevens et al (22), no ano de 2015 havia 2.845.722 pessoas com IC no Brasil, e destes estima-se que de 30 a 60% sejam pacientes com IC com FEVE > 40% (23). Dados sobre a incidência da ICFElr e ICFEp, por sua vez, são escassos. Estudo realizado nos Estados Unidos sobre uma coorte de pacientes encontrou uma incidência acumulada em seis anos de 11,7% para ICFEp avançada (definida como sintomas refratários de IC apesar das terapias padrão) e 11,4% para ICFElr (24).

1.2 Morbidade e mortalidade associadas à IC com FEVE > 40%

A IC é um problema de saúde pública em rápida expansão, com uma prevalência estimada de 64 milhões de pessoas globalmente(25). Projeções para os Estados Unidos sugerem que a prevalência da condição irá aumentar cerca de 46% até 2030 (26). Assim, a IC continua associada a alta mortalidade e morbidade, baixa qualidade de vida e capacidade funcional, e impõe um ônus substancial ao sistema de saúde.

Diferentes estudos mostram alta morbidade associada à hospitalização de pacientes com IC. Nos Estados Unidos, Clark et al. (27) encontraram um aumento significativo nas hospitalizações devido à ICFEp, de 189.260 episódios em 2008 para 495.095 em 2018. O perfil dos pacientes apresentou mudanças no período, com o aumento das hospitalizações entre jovens. A prevalência de comorbidades também aumentou entre as hospitalizações de ICFEp, incluindo diabetes (43,0% em 2008 para 51,6% em 2018), obesidade (14,2% para 32,8%) e apneia obstrutiva do sono (9,2% para 19,5%) ($p < 0,001$).

A presença de comorbidades é um fator adicional que contribui para morbidade em pacientes com IC. Em um amplo estudo realizado nos Estados Unidos com dados do PINNACLE *Registry*, que incluiu 697.542 pacientes com IC, dentre eles 324.387 com ICfEp e 56.527 com ICfElr (28), as comorbidades mais prevalentes entre os pacientes com ICfEp foram hipertensão (79,1%), DAC (55,5%), FA (34,4%) e DM2 (25,7%). Pacientes com ICfElr apresentaram prevalência mais alta de comorbidades em comparativamente àqueles com ICfEr.

A mortalidade causada pela IC também é elevada e está associada a indicadores individuais, sociais, econômicos e dos serviços de saúde (21). De acordo com o estudo ESC HF-LT (*European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry*) (7), a mortalidade em um ano em pacientes com IC foi principalmente devida à morte cardiovascular, sendo de 50,6% na ICfElr e 47,2% na ICfEp. Já a mortalidade não cardiovascular foi de 27,8% na ICfElr e 30,7% na ICfEp, valores maiores do que os observados para ICfEr (20,1%). No estudo ECHOES (*Echocardiographic Heart of England Screening*) (29) dentre as causas de morte em 10 anos a insuficiência cardíaca foi a causa da morte em 19% dos pacientes com FEVE > 40%.

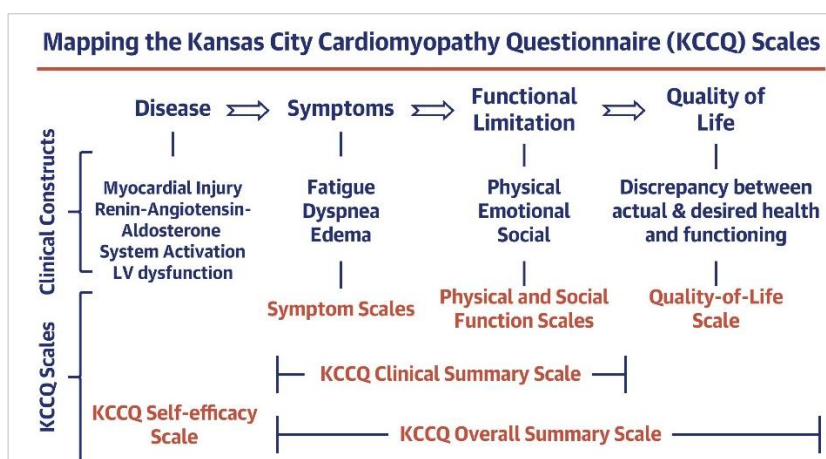
No Brasil, a morbidade e mortalidade relacionadas à IC são maiores do que em países desenvolvidos (30). Entre 2015 e 2020, foram realizadas 1.079.853 internações para tratamento da IC no SUS (31), total que corresponde a cerca de 2% do total de internações no país no mesmo período. Além disso, o tempo médio de internação foi de oito dias, uma média 141% maior do que a média brasileira para internações por todas as causas (31). A alta taxa de internações correlaciona-se com o alto número de óbitos em pacientes com IC. Entre os anos de 2006 e 2017, foram notificadas no Brasil 1.242.014 mortes por IC, com taxas brutas de mortalidade que variaram de 0 a 200 mortes por 100 mil habitantes entre os municípios brasileiros (21). O estudo realizado por Fernandes identificou que, entre os anos de 2008 e 2017, houve um aumento na taxa de mortalidade hospitalar (30,1% [p-valor = 0,003]) e na duração da internação por IC no Brasil (12,3% [p-valor = 0,004]) (32). Já a taxa de letalidade da IC no período de 2018 a 2021 no Brasil foi de 12%, ou seja, a cada 100 internações, 12 resultam em óbito (33). Esta taxa é consideravelmente maior que da hipertensão e DM2, 2,12% e 4,48%, respectivamente, que são importantes fatores de risco para óbitos no Brasil (33).

1.3 Qualidade de vida de pacientes com IC e FEVE > 40%

O impacto da ICfElr e ICfEp na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) está associado a uma ampla gama de sintomas e limitações funcionais que afetam as atividades diárias, habilidades físicas e bem-estar emocional. A HRQoL dos pacientes com IC e FEVE > 40% é afetada de forma semelhante ou mais intensamente que a de pacientes com ICfEr (14). Em indivíduos com IC e FEVE > 40%, anormalidades cardíacas e alterações na composição corporal causam congestão tecidual e prejudicam o aporte de oxigênio aos tecidos, o que resulta na intolerância ao exercício e inatividade física tão frequentemente observadas (34,35). Os níveis de atividade física destes pacientes podem ser tão suprimidos quanto em pacientes com

DPOC moderada a grave (36), o que impacta negativamente na qualidade de vida destes indivíduos (34,35).

O Questionário *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ) é o instrumento mais comumente empregado para avaliar os sintomas, limitações físicas e sociais e qualidade de vida de pacientes com IC (37). O KCCQ é aplicado avaliando as duas semanas de forma a captar a variabilidade diária dos sintomas da IC. Ele inclui 23 itens relativos a sete domínios (figura 1): frequência de sintomas, gravidade dos sintomas, estabilidade dos sintomas, limitações físicas, limitações sociais, qualidade de vida, e autoeficácia (compreensão do paciente sobre como gerenciar sua IC). Os domínios frequência e gravidade dos sintomas são combinados em um escore total de sintomas (*total symptoms score*, KCCQ-TSS), que pode ser combinado com o domínio de limitação física para criar um escore clínico sumário (*clinical summary score*, KCCQ-CS) que reflete os principais conceitos das classes funcionais da *New York Heart Association* (NYHA). Os domínios de sintomas, limitações físicas, limitações sociais e qualidade de vida também podem ser combinados para criar um escore global sumário (*overall summary*, KCCQ-OS) (37). As pontuações para cada domínio variam de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas indicam uma menor gravidade dos sintomas e melhor qualidade de vida.



Fonte: Reproduzido de Spertus *et al.* (37)

Figura 1. Mapa conceitual do instrumento *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (KCCQ)

Dados de mundo real apontam para uma redução nos escores totais do KCCQ em pacientes com ICFeP. No estudo BIOSTAT-CHF, que incluiu 3.499 pacientes com IC (38), a qualidade de vida foi menor na ICFeP em comparação com a ICFeI e ICFeR. De acordo com os diferentes domínios do KCCQ, pacientes com ICFeP apresentaram mais limitações físicas, maior frequência e gravidade de sintomas, e mais limitações sociais (todos com valor de $p < 0,001$).

A menor qualidade de vida poderia ser explicada pela maior prevalência de comorbidades entre pacientes com ICFeP. Assim como observado em outros estudos (28), no BIOSTAT-CHF (38) a ocorrência de comorbidades aumentou paralelamente com o aumento da FEVE, com pacientes com ICFeP e ICFeR

apresentando o maior e menor número de comorbidades, respectivamente. A maioria das comorbidades foi associada a um declínio significativo no escore médio do KCCQ (todos $p < 0,001$). Uma diferença mínima clinicamente importante (\geq cinco pontos) foi observada na coorte total para cada uma das comorbidades analisadas, sendo a maior diferença no escore médio do KCCQ (redução de 10 pontos) observada em pacientes com DPOC. Pacientes com ICFe relataram mais limitações físicas, aumento na frequência de sintomas e maior carga de sintomas, bem como mais limitações sociais (38).

1.4 Impacto econômico

A IC é um problema de saúde de proporções substanciais. A alta morbidade da doença está associada a um importante ônus econômico aos sistemas de saúde. Projeções econômicas realizadas nos Estados Unidos preveem um aumento de custos relacionados à IC de 127% até o ano de 2030 (26). O impacto econômico relacionado à IC com FEVE $> 40\%$ é impulsionado principalmente por altas taxas de hospitalizações (39). Uma revisão sistemática sobre os custos associados à ICFe entre 2001 e 2020 concluiu que as hospitalizações representaram aproximadamente 80% dos custos totais associados ao tratamento destes pacientes (27). Outro estudo realizado nos Estados Unidos, no período entre 2012 e 2018, corrobora estes achados ao verificar que o custo mensal médio com assistência médica por paciente com IC era de US\$ 7.482. Esse custo foi principalmente ocasionado por altas taxas de internações e acompanhamento ambulatorial (40).

No Brasil, o estudo de Stevens *et al.* (22) estimou que o custo total relacionado à IC em 2015 foi cerca de 22,1 bilhões de reais. Deste total, 65%, ou R\$ 14,4 bilhões, foram gastos com assistência à saúde enquanto 35%, ou R\$ 7,6 bilhões, foram custos indiretos relacionados à perda de produtividade. A perda de renda destes pacientes por absenteísmo e morte prematura totalizou 3,5 bilhões de reais naquele ano. O estudo de Souza *et al.* (33) encontrou resultados semelhantes. De acordo com os autores, entre 2018 e 2021, os gastos do governo federal com cuidado médico aos pacientes com IC totalizou R\$ 78 bilhões. O mesmo estudo avaliou também o impacto da IC sobre o sistema previdenciário e perda de produtividade. De acordo com os resultados, no período analisado, entre 2018 e 2021, havia 929.718 beneficiários do sistema de seguridade social cadastrados por IC dentre um total de cerca de 32 milhões de beneficiários ativos, o que corresponde a aproximadamente 3% do total de beneficiários. Entre esses, 84% recebiam benefícios permanentes como aposentadorias por incapacidade. Os autores observaram que o número de beneficiários era proporcional ao número de internações e apresentou tendência de aumento no período analisado.

A IC é uma das principais causas de hospitalizações em pessoas com idade > 65 anos e de rehospitalização na população em geral (41). A IC também contribui com custos indiretos substanciais como resultado de mortalidade prematura, perda de produtividade e a necessidade de fornecer cuidados

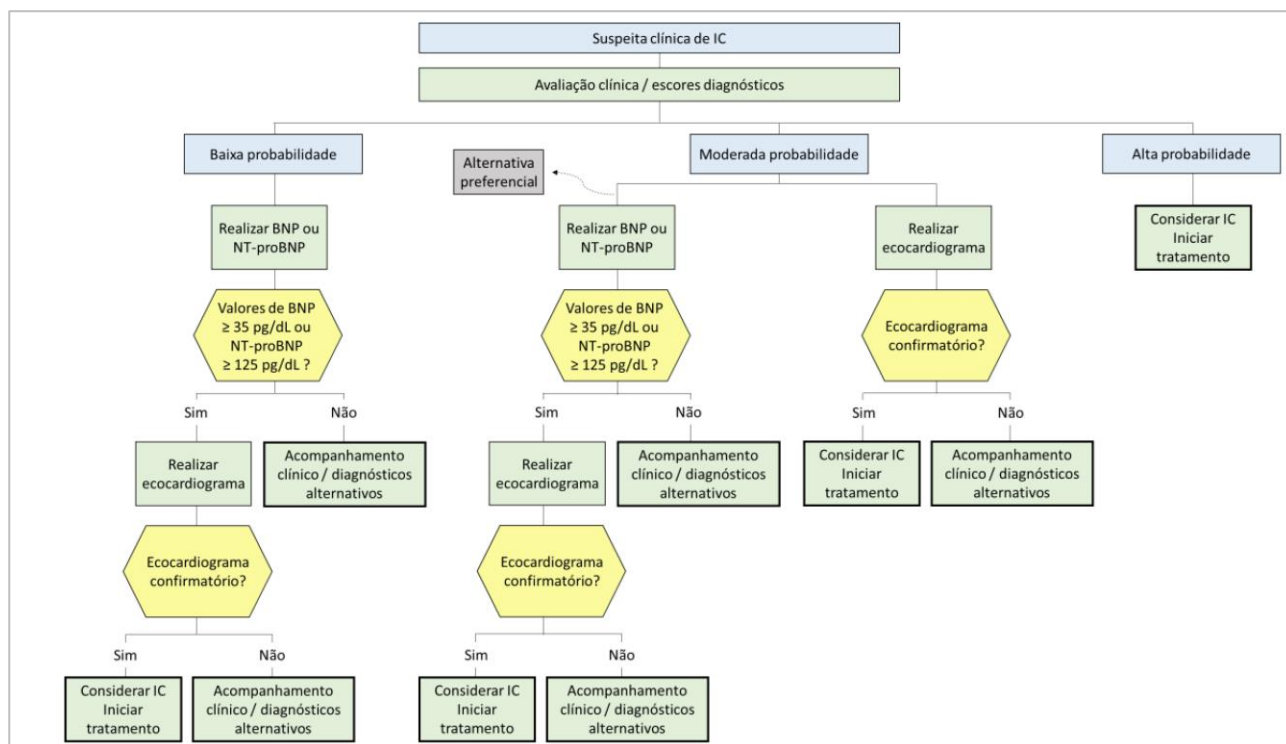
domiciliares ou institucionais de longo prazo para alguns pacientes (42). Assim, reduzir as hospitalizações e otimizar a prevenção e o tratamento da doença com terapias eficazes é fundamental para mitigar o impacto econômico associado à IC.

1.5 Diagnóstico da IC com FEVE > 40%

O diagnóstico de IC é estabelecido pela presença de disfunção cardíaca e por sintomas e sinais específicos, tais como dificuldade respiratória, fadiga, inchaço nos tornozelos ou edema (11). A ICFeI e a ICFeP são caracterizadas por uma fisiopatologia complexa com manifestações fenotípicas variáveis e múltiplos fatores de risco (43). Apesar da pesquisa contínua sobre IC, informações na literatura sobre os preditores específicos e fatores de risco para a população com FEVE > 40% ainda é escassa e, neste contexto, a imagem cardíaca e a dosagem dos peptídeos natriuréticos desempenham um papel crucial no diagnóstico.

Apesar de não haver uma diretriz nacional do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento de pacientes com IC com FEVE > 40%, de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (44), o diagnóstico da IC é baseado em achados de história clínica, exames físicos e complementares. Escores diagnósticos, como os critérios de Boston e Framingham podem auxiliar na classificação de probabilidade clínica da IC e guiar a escolha de exames complementares. Entre eles, incluem-se a radiografia de tórax, o eletrocardiograma de repouso, a ecocardiografia e a dosagem sérica de BNP ou a sua porção N-terminal (NT-proBNP).

A figura 2 apresenta o algoritmo diagnóstico estabelecido na diretriz do Ministério da Saúde. O processo se inicia pela avaliação clínica dos pacientes a fim de determinar a probabilidade de IC utilizando, por exemplo, os critérios de Boston (quadro 1). Pacientes com probabilidade baixa ou moderada devem realizar dosagem de BNP ou NT-proBNP. Em pacientes com probabilidade moderada, a estratégia inicial pode ser a dosagem de BNP ou NT-proBNP ou a realização de ecocardiografia. Para pacientes com alta probabilidade clínica, não se recomendam testes diagnósticos. Ainda de acordo com essa diretriz (44) deve-se suspeitar de ICFeP no paciente com achados característicos de IC na história clínica, exame físico e de imagem que apresentem fração de ejeção normal (> 50%), em especial quando há níveis de BNP ou NT-proBNP elevados.



Fonte: Reproduzido de Brasil, 2020 (44)

Figura 2. Fluxograma diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida de acordo com a diretrizes do Ministério da Saúde

Quadro 1. Critérios de Boston para classificação da probabilidade de desenvolver IC.

Critério	Pontuação
História	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao caminhar em terreno plano	2
Dispneia ao caminhar em terreno inclinado	1
Exame físico	
Frequência cardíaca entre 91-110 bpm	1
Frequência cardíaca maior que 110 bpm	2
Turgência venosa jugular	2
Turgência venosa jugular + hepatomegalia ou edema	3
Crepitantes pulmonares basais	1
Crepitantes pulmonares acometendo além das bases pulmonares	2
Sibilos	3
Terceira bulha (galope)	3
Radiografia de tórax	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema pulmonar intersticial	3
Efusão pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico maior que 0,50	3
Redistribuição do fluxo para ápices pulmonares	2

Fonte: Adaptado de Brasil, 2020 (44)

A gravidade da IC e o impacto na atividade física dos pacientes podem ser categorizados por meio da classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), em classes de I a IV. A classe I refere-se a pacientes assintomáticos; classe II, classe III e classe IV correspondem a pacientes levemente, moderadamente e gravemente sintomáticos, respectivamente (11). O quadro 2 apresenta a descrição das classes NYHA.

Quadro 2. Classificação funcional da New York Heart Association (NYHA)

Classe NYHA	Descrição
I	Sem limitações para realização de atividade física. Atividades habituais não causam dispneia, cansaço, palpitações.
II	Discreta limitação para realização de atividade física. Atividades habituais causam dispneia, cansaço, palpitações.
III	Importante limitação para realização de atividade física. Atividades de intensidades inferiores causam dispneia, cansaço, palpitações.
IV	Limitações para realização de qualquer atividade física. Sintomas de IC em repouso.

Fonte: Adaptado de Brasil, 2020 (44)

1.6 Tratamento da IC com FEVE > 40%

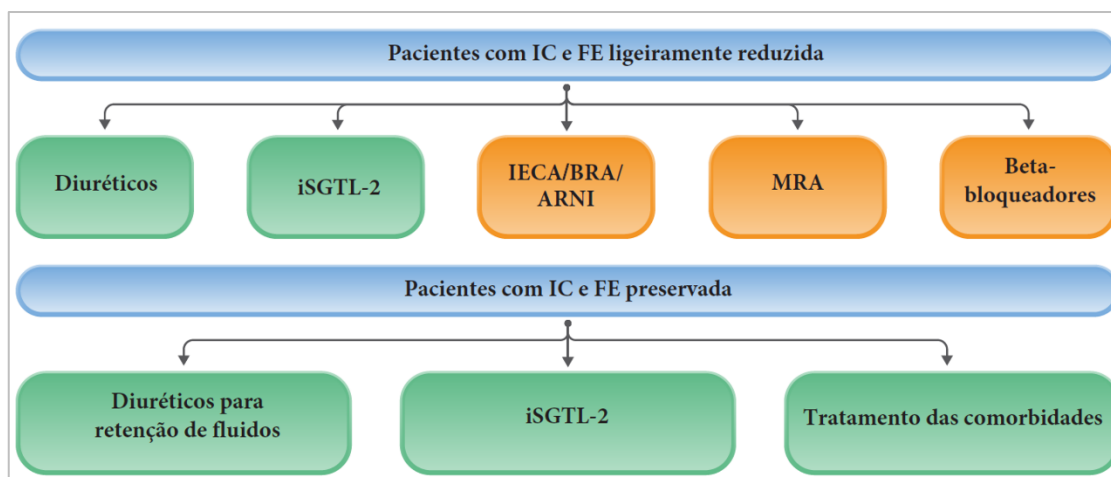
O tratamento farmacológico de pacientes com IC e FEVE > 40% tem por objetivo reduzir os sintomas de congestão e tratar as comorbidades subjacentes. Existem evidências limitadas sobre tratamentos específicos para esta população e, historicamente, uma série de estudos demonstraram benefícios limitados e controvertidos de diferentes medicamentos comumente usados para o tratamento da ICFe como IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina), BRA (bloqueadores do receptor de angiotensina), betabloqueadores, digitálicos, nitratos, sacubitril-valsartana, ou ARM (antagonistas dos receptores mineralocorticoides) (45–51). A espironolactona, um antagonista dos receptores mineralocorticoides (ARM) foi testada no ensaio clínico TOPCAT em pacientes com ICFe com resultados limítrofes. Houve redução nominal das taxas do desfecho primário, porém sem atingir significância estatística (52). Análise *post hoc* do estudo TOPCAT incluindo apenas pacientes arrolados nas Américas (do Sul e do Norte), e que tiveram participantes que preenchiam os critérios de inclusão de forma adequada, encontraram benefícios estatisticamente significativos na redução das taxas de hospitalização por IC e de mortalidade cardiovascular (53). Como são análises exploratórias, estes resultados não foram incorporados de forma contundente nas diretrizes clínicas nacionais ou internacionais.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a linha de cuidado do Ministério da Saúde reconhece que não há intervenção específica que reduza a mortalidade de pacientes com ICFe e recomenda a investigação de condições potencialmente reversíveis e associadas como as cardiomiopatias infiltrativas e restritivas, além de considerar causas alternativas de intolerância ao esforço (54).

Recomenda ainda o tratamento de comorbidades como isquemia miocárdica, FA e hipertensão para diminuição de sintomas e progressão da doença e considera os seguintes tratamentos para controle dos sintomas e comorbidades associadas (54):

- Diuréticos de alça ou tiazídicos: Indicados para diminuir sintomas congestivos
- Diurético Pougador de Potássio (Espironolactona): Benefício em redução de hospitalizações
- Bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs): Benefício em redução de hospitalizações

No entanto, ensaios clínicos recentes com inibidores dos cotransportadores de sódio-glicose do tipo 2 (SGLT-2), como a dapagliflozina, demonstraram o benefício desta classe de medicamentos em pacientes com ICFeI e ICFeP (55). De acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology* (ACC) de 2023, pacientes com ICFeP que não apresentem contraindicações devem ser tratados com inibidores da SGLT-2, com o objetivo de melhorar os sintomas, a capacidade funcional e reduzir a morbidade e mortalidade associadas à IC (56). A *European Society of Cardiology* (ESC) também atualizou suas diretrizes em 2023 para incluir inibidores de SGLT-2 como opções terapêuticas para tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40% sendo recomendados com classe de recomendação I e nível de evidência A (figura 3) (11). Ambas as recomendações se basearam nos resultados de ensaios clínicos recentemente publicados que demonstraram que o tratamento de pacientes com IC e FE > 40% com inibidores de SGLT-2 leva à redução do risco de hospitalização e morte cardiovascular neste grupo de pacientes (55,57).



Legenda: IC, insuficiência cardíaca; FE, fração de ejeção; iSGLT-2, inibidores do cotransportador de sódio-glicose do tipo 2; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; ARNI, inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina; MRA, antagonista dos receptores mineralocorticoides.

Fonte: European Society of Cardiology (ESC), 2023 (11)

Figura 3. Manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e preservada de acordo com as diretrizes da European Society of Cardiology (ESC)

2 NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

A IC afeta de 1 a 2% da população brasileira e espera-se um aumento de sua prevalência nos próximos anos, particularmente de ICfELr e ICfEp, devido ao envelhecimento da população e crescimento das taxas de obesidade e DM2 (33). A mortalidade por IC permanece elevada e até 75% dos pacientes morrem em cinco anos após o diagnóstico (21,32,33). Uma parcela substancial de aproximadamente 50% dos pacientes com IC sintomática apresentam ICfELr ou ICfEp. Estas condições estão associadas a uma morbidade considerável devido a frequentes hospitalizações e limitações físicas que impactam profundamente a qualidade de vida dos pacientes. A crescente morbidade e mortalidade associada à IC com FEVE > 40% acarreta o aumento de custos associados ao tratamento destes pacientes o que onera de forma importante o sistema de saúde brasileiro (33).

Apesar disso, atualmente, existem opções limitadas de tratamento modificadores da doença disponíveis no SUS para tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40%, ao contrário do que ocorre para a IC com FEVE reduzida. Com isso, o tratamento de indivíduos com ICfELr e ICfEp no SUS limita-se ao manejo de comorbidades e tratamento da congestão com diuréticos, já que existe benefício clínico limitado de medicamentos rotineiramente utilizados no tratamento de pacientes com IC com FEVE reduzida como, por exemplo, IECA, BRA, digitálicos ou nitratos (45–51). Na ausência de alternativas, o uso da espironolactona pode ser opção de tratamento, embora não encontre respaldo em diretrizes locais. Neste cenário, existe uma necessidade não atendida de novos tratamentos custo-efetivos facilmente acessíveis que possam reduzir a mortalidade, as taxas de hospitalização e melhorar os sintomas e a qualidade de vida para pacientes com IC e FEVE > 40%.

Embora os tratamentos para ICfEr estejam bem estabelecidos e sejam comprovadamente eficazes, até recentemente, havia uma lacuna importante em relação a opções terapêuticas que de fato modificassem o curso da doença. Este cenário mudou com o a publicação de estudos clínicos que comprovaram a eficácia dos inibidores de SGLT-2 como a dapagliflozina na redução de eventos de IC (mortalidade, letalidade, hospitalização e visitas à emergência por IC) em pacientes com IC e FEVE reduzida. Com base nestes estudos, a dapagliflozina foi incorporada no SUS em 2022 para o tratamento adicional de pacientes adultos com IC com ICfEr (FEVE \leq 40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão (58). Digno de nota, anteriormente a dapagliflozina já se encontrava disponível no SUS para o tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e posteriormente foi recomendada também para doença renal crônica (59,60)

Mais recentemente, a publicação dos resultados do ensaio clínico DELIVER demonstraram a eficácia da dapagliflozina na redução de eventos de IC e mortalidade cardiovascular entre pacientes com IC e FEVE > 40%. Este é um dos poucos ensaios que comprovaram a eficácia de um tratamento neste grupo de pacientes e representa um marco no manejo da IC com FEVE ligeiramente reduzida ou preservada. No ano seguinte,

em 2023, a *European Society of Cardiology* (ESC) (11) e o *American College of Cardiology* (56) atualizaram suas diretrizes de tratamento da IC para incluir a indicação dos inibidores de SGLT-2 para o tratamento de pacientes com FEVE > 40%. Agências como o *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) também emitiram recomendação favorável ao uso da dapagliflozina para o tratamento da ICFeI e ICFeP (61).

Os objetivos principais do tratamento da IC são minimizar a progressão da doença e consequentemente as mortes e hospitalizações e otimizar o estado de saúde dos pacientes, melhorando seus sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida. Os efeitos comprovados da dapagliflozina estão em linha com estes objetivos e as evidências demonstram que a dapagliflozina é eficaz em todo o espectro da FEVE. Desta forma, a sua incorporação no SUS atenderá a uma importante necessidade não atendida ampliando seu benefício a uma importante parcela dos pacientes com IC, a exemplo do que já ocorre para pacientes com ICFeI. A incorporação contribui ainda para as metas do Ministério da Saúde definidas na Estratégia de Saúde Cardiovascular (ECV) na Atenção Primária à Saúde (APS) que prevê o aperfeiçoamento do processo de cuidado dos pacientes com doença cardiovascular objetivando a redução nas taxas de complicações, internações e morbimortalidade por doenças cardiovasculares (54,62).

3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

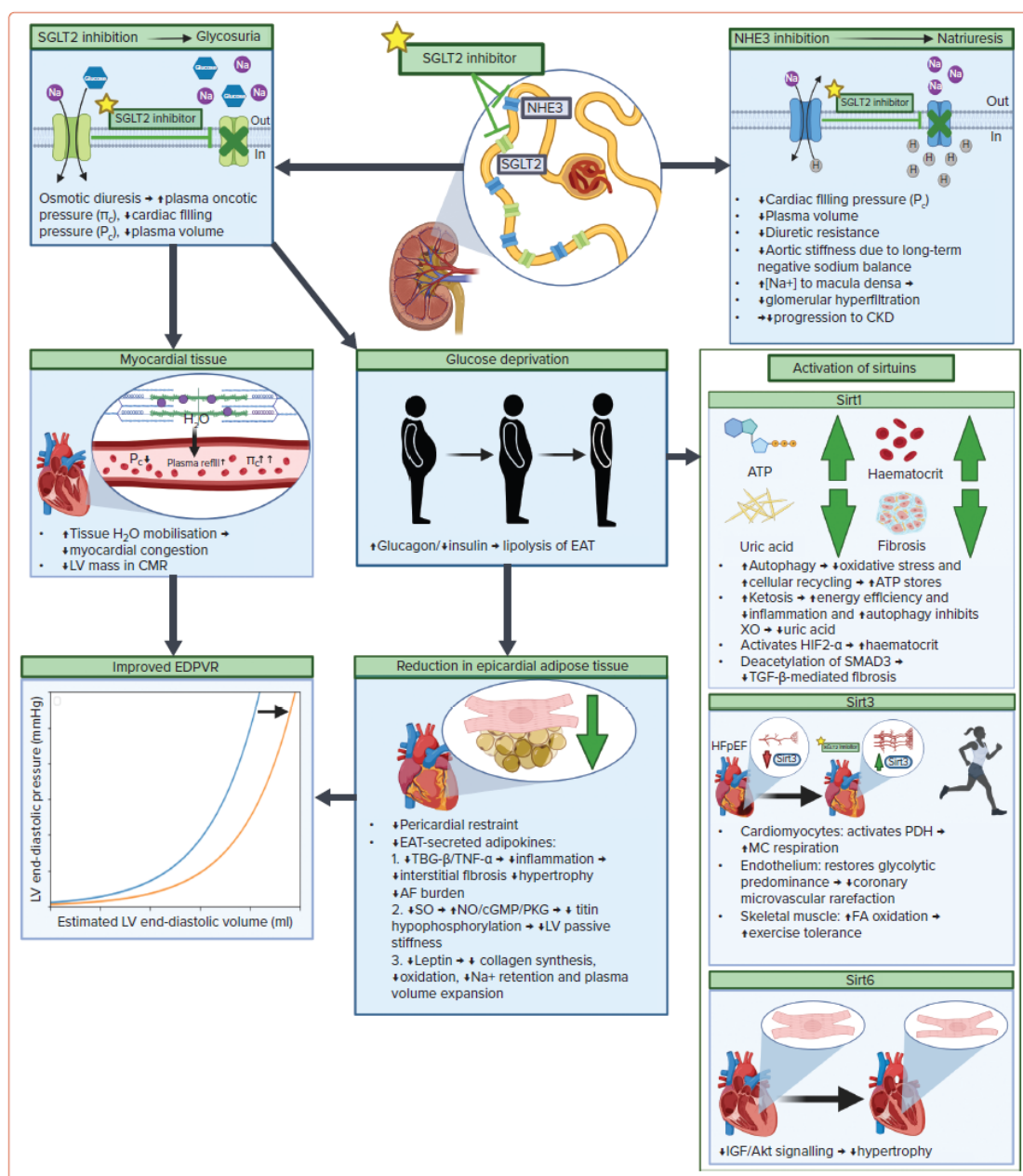
3.1 Mecanismo de ação

Forxiga® (dapagliflozina) é um inibidor altamente potente, seletivo e reversível do SGLT-2, que melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e promove benefícios cardiovasculares em pacientes com ou sem diabetes (63). A inibição do SGLT-2 pela dapagliflozina reduz a absorção de glicose do filtrado glomerular no túbulo renal proximal, com redução concomitante da reabsorção de sódio, levando à excreção urinária da glicose e diurese osmótica. Forxiga® (dapagliflozina), portanto, aumenta a entrega de sódio ao túbulo distal, o que se acredita aumentar a retroalimentação no túbulo glomerular e reduzir a pressão intraglomerular. Os efeitos secundários adicionais da inibição do SGLT2 pela dapagliflozina incluem redução modesta da pressão sanguínea, redução de peso e aumento do hematócrito (63).

Os benefícios cardiovasculares de Forxiga® (dapagliflozina) não são dependentes unicamente do efeito da diminuição da glicemia sanguínea, e não são limitados a pacientes com diabetes. Adicionalmente à osmose diurética e às ações hemodinâmicas relacionadas à inibição do SGLT-2, efeitos secundários significativos no metabolismo do miocárdio, canais iônicos, fibrose, adipocinas e ácido úrico podem ser

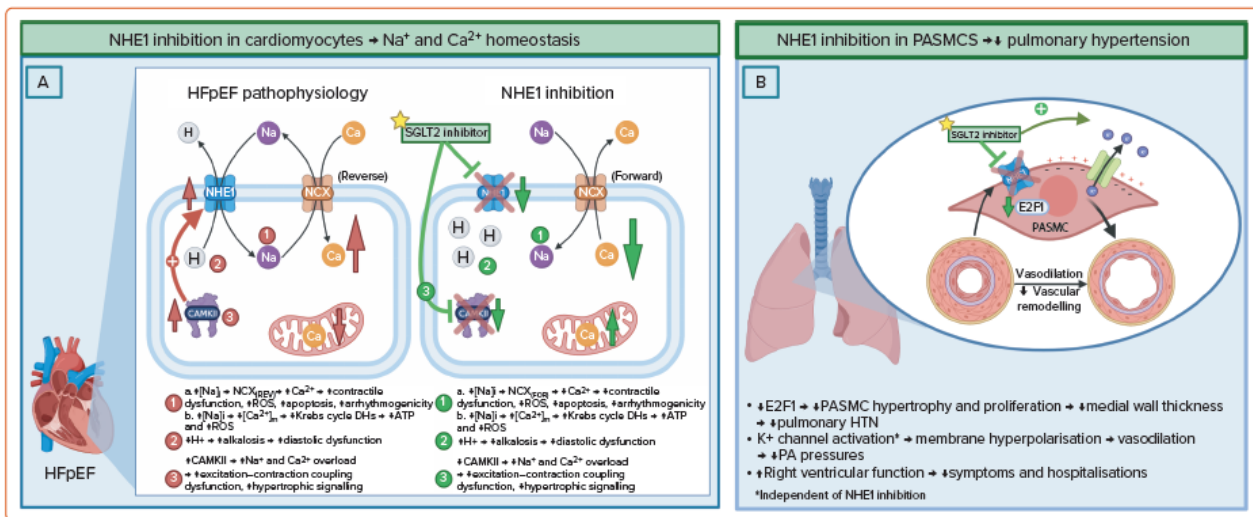
mecanismos subjacentes dos efeitos positivos de Forxiga® (dapagliflozina) no sistema cardiorrenal (63).

A figura 4 ilustra potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 no rim e a figura 5 no coração e nos pulmões, com efeitos indiretos em sistemas orgânicos de extrema relevância na fisiopatologia da ICfEp (64). Em especial, parte destes benefícios pode estar relacionada à inibição da bomba trocadora de Na-H (NHE3). No coração, ocorre incremento na utilização de cetonas e de autofagia, redução de inflamação e estresse oxidativo com melhora da função mitocondrial, culminando com uso mais apropriado da energia gerada, redução de fibrose e hipertrofia. Todos estes processos potencialmente se associam com melhora da função diastólica e, consequentemente, dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da ICfEp (65).



Fonte: Reproduzido de Deschaine et al. (64).

Figura 4. potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 no rim.



Fonte: Reproduzido de *Deschaine et al.* (64)

Figura 5. Potenciais mecanismos de ação dos inibidores da SGLT-2 no coração e pulmão.

3.2 Situação Regulatória

O medicamento Forxiga® (dapagliflozina) possui registro pelas agências regulatórias americana FDA (*Food and Drugs Administration*) FDA e europeia EMA (*European Medicines Agency*) desde 2014 e 2012, respectivamente. A ampliação da indicação do medicamento para incluir pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ocorreu alguns anos depois, em 2020, por ambas as agências (66,67).

A eficácia e a segurança do Forxiga® (dapagliflozina) para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca e FEVE > 40% foram avaliadas em ensaios clínicos de fase III (55,68) que subsidiaram a ampliação do registro do medicamento para incluir esta indicação pelas agências regulatórias americana FDA (*Food and Drugs Administration*) FDA e europeia EMA (*European Medicines Agency*) em 2023 (66,67).

No Brasil, o Forxiga® (dapagliflozina) possui registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2013 e desde 2020 teve sua indicação ampliada para insuficiência cardíaca. Atualmente as indicações registradas são:

- Em monoterapia como adjuvante à dieta e exercícios para melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes;
- Em combinação com metformina, uma tiazolidinediona; uma sulfonilureia; um inibidor da DPP4 (com ou sem metformina); metformina e uma sulfonilureia, ou insulina (isolada ou com até duas medicações antidiabéticas orais), para pacientes com diabetes mellitus tipo 2, para melhora do controle glicêmico quando a terapia existente juntamente com dieta e exercícios não proporciona controle glicêmico adequado.
- Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 visando à prevenção do desenvolvimento ou agravamento de insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular e para a prevenção do desenvolvimento ou agravamento de

nefropatia;

- Tratamento da doença renal crônica em pacientes adultos;
- Tratamento de insuficiência cardíaca crônica (NYHA II-IV) em pacientes adultos.

3.3 Posologia e modo de administração

Para pacientes com insuficiência cardíaca, a dose recomendada de Forxiga® (dapagliflozina) é de 10 mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, independentemente das refeições.

3.4 Disponibilidade Atual no SUS

A dapagliflozina foi incorporada no SUS para as seguintes indicações:

- Pacientes com DM2 e idade ≥ 65 anos e alto risco cardiovascular
- Pacientes com DM2 com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para DCV ou com DCV estabelecida e idade entre 40-64 anos
- Tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 40\%$), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides
- Tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão

3.5 Posicionamento proposto para esta incorporação

Atualmente no SUS não existe um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. O posicionamento proposto para dapagliflozina é como terapia adicional à terapia padrão para pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada e sintomáticos (classe funcional NYHA II a IV).

4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida a fim de identificar evidências científicas sobre a eficácia clínica e segurança do Forxiga® (dapagliflozina) no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida ($FEVE \geq 40\%$). Para tal, a seguinte pergunta estruturada foi definida:

Pergunta: Forxiga® (dapagliflozina) é eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE \geq 40%), NYHA II a IV e em uso de terapia padrão?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no quadro 3.

Quadro 3. Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.

P - População	Pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE $>$ 40%) e classe funcional NYHA II a IV em uso de terapia padrão
I – Intervenção	Forxiga® (dapagliflozina) adicionada à terapia padrão ¹ .
C - Comparador	Terapia padrão ¹ + placebo
O - Desfechos	Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade e qualidade de vida.
Tipos de Estudo	Ensaio clínico randomizado de fase 2 ou 3 e revisões sistemáticas com ou sem metanálise.

¹ Diuréticos e outras terapias para o tratamento de comorbidades como IECA/ARA II, betabloqueador, antagonista de receptor de mineralocorticoide

4.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada e de acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE, *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A busca foi realizada em 15 de dezembro de 2023 e atualizada em 20 de fevereiro de 2024.

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à doença e à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (quadro 4). Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan (69) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	("Heart Failure"[MeSH Terms] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[All Fields] OR "Cardiac insufficiency"[Title/Abstract]) AND ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[Title/Abstract] OR "Farxiga"[Title/Abstract] OR "Forxiga"[Title/Abstract] OR "bms 512148"[Title/Abstract] OR "BMS512148"[Title/Abstract] OR "bms 512148"[Title/Abstract])	499
Embase	#1. 'heart failure'/exp OR (((heart OR cardia* OR myocardial) NEAR/3 (failure OR insufficienc* OR decompensat*)):ab,ti) #2. 'dapagliflozin':ab,ti OR 'farxiga':ab,ti OR 'forxiga':ab,ti #3. #1 AND #2 #4. #3 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Preprint'/it OR 'Review'/it)	813
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees #2 "Right-Sided Heart Failure" OR "Right Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Right Sided" OR "Heart Failure, Right-Sided" OR "Heart Decompensation" OR "Decompensation, Heart" OR "Heart Failure, Left Sided" OR "Left Sided Heart Failure" OR "Heart Failure, Left-Sided" OR "Left-Sided Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Congestive Heart Failure" OR "Heart Failure, Congestive" OR "Myocardial Failure" #3 #1 OR #2 #4 dapagliflozin OR farxiga #5 #3 AND #4	7 (reviews)
LILACS	("Insuficiência Cardíaca" OR "Insuficiencia Cardíaca" OR "Heart Failure" OR "Heart Decompensation" OR "Congestive Heart Failure") AND ("dapagliflozin" OR "dapagliflozina" OR "forxiga" OR "farxiga")	8
Total de referências selecionadas		28

Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO (quadro 3). Estudos envolvendo subpopulações específicas ou estudos que incluíssem outras intervenções foram excluídos.

4.2 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 1.327 publicações. Após a exclusão das duplicatas e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 59 estudos para leitura de texto completo. Destes, um total de 28 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (figura 6). Dos estudos selecionados, três são ensaios clínicos randomizados, e os demais 25 são publicações de análises post-hoc destes ensaios clínicos. A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo bem como os motivos da exclusão é apresentada no Apêndice 1.

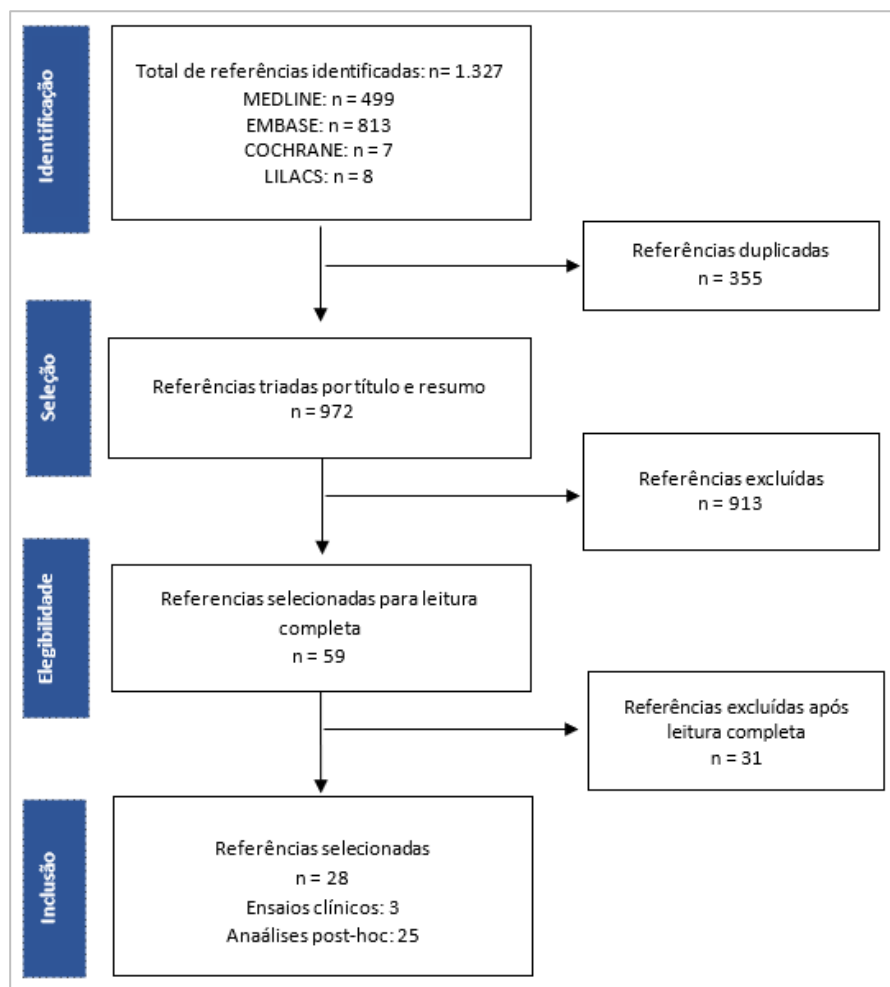


Figura 6. Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.

4.3 Descrição dos estudos selecionados

Foram identificados três ensaios clínicos que investigaram a eficácia da dapagliflozina em pacientes com IC e FEVE > 40%: DELIVER (NCT03619213) (55), PRESERVED-HF (NCT03030235) (68) e DETERMINE-preserved (NCT03877224) (70). Destes, o ensaio clínico mais relevante para esta submissão é o DELIVER, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo, e multicêntrico, que comparou o tratamento com dapagliflozina associado ao tratamento padrão *versus* placebo mais tratamento padrão em pacientes com IC e FEVE ≥ 40%.

O PRESERVED-HF é um ensaio clínico que incluiu menos pacientes comparativamente ao DELIVER bem como teve um tempo de seguimento menor. O objetivo do estudo foi avaliar se a dapagliflozina associada ao tratamento padrão melhoraria os sintomas e limitações físicas dos pacientes com IC e FEVE ≥ 45% em comparação ao placebo, conforme medido pela escala KCCQ-CS. Os resultados deste estudo

demonstraram que a dapagliflozina melhora significativamente os sintomas autorrelatados e as limitações físicas de pacientes com IC e FEVE $\geq 45\%$ em comparação com o placebo. O DETERMINE-Preserved foi delineado para avaliar os efeitos da dapagliflozina nos sintomas e capacidade funcional de pacientes com IC por meio do teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e incluiu um número maior de pacientes com tempo de seguimento mais longo comparativamente ao estudo PRESERVED-HF.

A seguir, os três ensaios clínicos mencionados anteriormente serão descritos juntamente com os resultados das respectivas análises post-hoc identificadas na revisão de literatura.

Solomon *et al.* (DELIVER, NCT03619213) (55)

O DELIVER foi um ensaio clínico de fase 3, internacional, multicêntrico, paralelo, duplo-cego, randomizado, controlado, no qual pacientes com IC e FEVE $\geq 40\%$ receberam 10 mg de dapagliflozina diariamente ou placebo correspondente. Os dois grupos receberam terapia padrão que consistiu em diferentes classes de medicamentos utilizados no tratamento destes pacientes como inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, dentre outros. Foram incluídos pacientes com 40 anos de idade ou mais que apresentassem IC estabilizada, com ou sem diabetes mellitus tipo 2. Todos os pacientes apresentavam FEVE $\geq 40\%$, diagnóstico documentado de insuficiência cardíaca sintomática (NYHA Classe II-IV) e evidências de doença cardíaca estrutural além de nível sérico de peptídeo natriurético elevado. Foram incluídos tanto pacientes ambulatoriais quanto hospitalizados por IC.

O desfecho primário avaliado foi a piora da IC, definida como a ocorrência de hospitalização ou atendimento de emergência por IC ou morte cardiovascular. Os desfechos secundários incluíram: número total de eventos de piora da IC, mortes cardiovasculares e mudança no escore total de sintomas no mês 8 de acordo com KCCQ. Tendo em vista os dados robustos sobre a segurança da dapagliflozina, apenas eventos adversos graves, que levaram à descontinuação da dapagliflozina ou placebo, e outros eventos adversos selecionados foram analisados.

Entre 27 de agosto de 2018 e 30 de dezembro de 2020, um total de 6.263 pacientes de diferentes países foram incluídos no estudo e randomizados entre os grupos dapagliflozina ou placebo. A mediana do tempo de seguimento foi igual a 2,3 anos (IQR 1,7 a 2,8). As características clínicas e demográficas dos pacientes são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos pacientes no estudo DELIVER.

Característica	Dapagliflozina (N = 3.131)	Placebo (N = 3.132)
Idade (anos), média \pm DP	71,8 \pm 9,6	71,5 \pm 9,5

Sexo feminino, n (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
Raça, n (%)		
Asiática	630 (20,1)	644 (20,6)
Preta	81 (2,6)	78 (2,5)
Branca	2214 (70,7)	2225 (71,0)
Outra	206 (6,6)	185 (5,9)
Região geográfica, n (%)		
América do Norte	428 (13,7)	423 (13,5)
América Latina	602 (19,2)	579 (18,5)
Europa e Arábia Saudita	1494 (47,7)	1511 (48,2)
Ásia	607 (19,4)	619 (19,8)
Classe NYHA, n (%)		
II	2314 (73,9)	2399 (76,6)
III	807 (25,8)	724 (23,1)
IV	10 (0,3)	8 (0,3)
Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)		
Média, %	54,0±8,6	54,3±8,9
Distribuição percentual, n (%)		
≤49%	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50–59%	1133 (36,2)	1123 (35,9)
≥60%	931 (29,7)	960 (30,7)
História clínica, n (%)		
Diabetes mellitus tipo 2	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Hipertensão	2755 (88,0)	2798 (89,3)
FEVE prévia ≤40%	572 (18,3)	579 (18,5)
Taxa de filtração glomerular estimada, ml/min/1,73 m ²	61±19	61±19

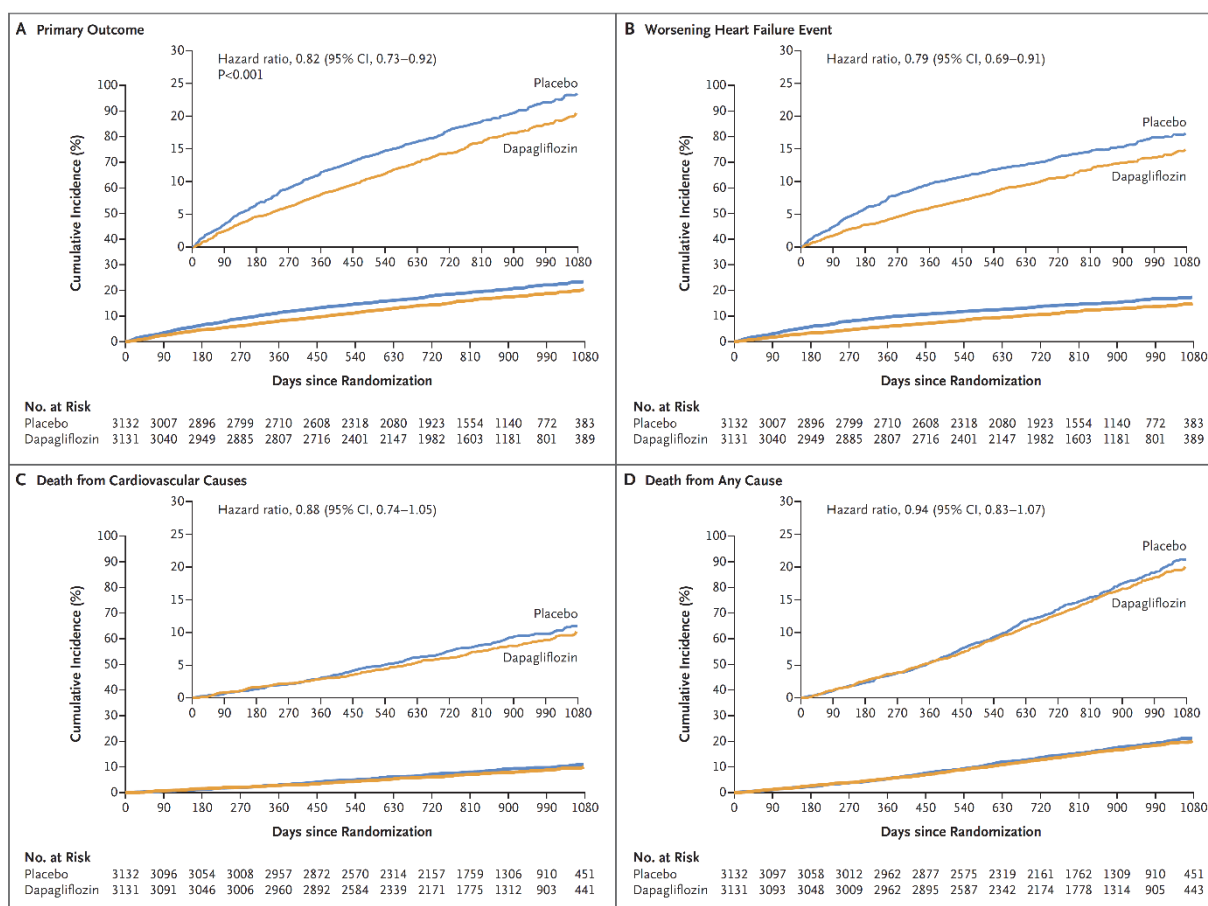
Legenda: DP, desvio-padrão.

Fonte: Adaptado de Solomon *et al.* (55)

O desfecho primário ocorreu em 512 (16,4%) pacientes no grupo dapagliflozina e em 610 (19,5%) pacientes no grupo placebo (HR = 0,82; IC95% 0,73 a 0,92; $p < 0,001$) (figura 7A). O número de mortes cardiovasculares e eventos de piora da IC foi menor no grupo dapagliflozina (HR = 0,77; IC95%, 0,67 a 0,89; $p < 0,001$). A incidência dos componentes do desfecho primário favoreceu o grupo dapagliflozina tanto na população geral quanto dentre aqueles com FEVE < 60%, incluindo piora da IC (HR = 0,79; IC95%, 0,69 a 0,91) e morte cardiovascular (HR = 0,88; IC 95%, 0,74 a 1,05) (figuras 7B e C), assim como a mortalidade por qualquer causa (HR = 0,94; IC95%, 0,83 a 1,07) (figura 7D). A mudança no escore total do KCCQ indicou um benefício da dapagliflozina em comparação com placebo nos sintomas de IC (*win ratio* = 1,11; IC95%, 1,03 a

1,21; $p = 0,009$). Os resultados de todos os desfechos (primário e secundários) analisados são apresentados na tabela 2.

Eventos adversos graves, incluindo morte, foram relatados em 1.361 (43,5%) pacientes no grupo dapagliflozina e em 1.423 (45,5%) pacientes no grupo placebo (tabela 2). Eventos adversos que levaram à interrupção da dapagliflozina ou do placebo foram relatados em 182 (5,8%) pacientes no grupo dapagliflozina e em 181 (5,8%) pacientes no grupo placebo.



Legenda: Estimadores de Kaplan Meier para desfecho primário (A), componentes individuais do desfecho primário (piora da insuficiência cardíaca [B] e morte cardiovascular [C]), e morte por qualquer causa (D).

Fonte: Reproduzido de Solomon *et al.* (55)

Figura 7. Desfechos de eficácia na população total no estudo DELIVER.

Tabela 2. Resultados dos desfechos cardiovasculares primários e secundários e desfechos de segurança no estudo DELIVER.

Variável	Dapagliflozina (N = 3.131)		Placebo (N = 3.132)		Hazard ou Rate Ratio ou Win Ratio (IC95%)	p-valor
	Valores	Eventos (100 pacientes/ano)	Valores	Eventos (100 pacientes/ano)		
Desfechos de eficácia						
Desfecho primário composto, n (%)	512 (16,4)	7,8	610 (19,5)	9,6	0,82 (0,73–0,92)	<0,001

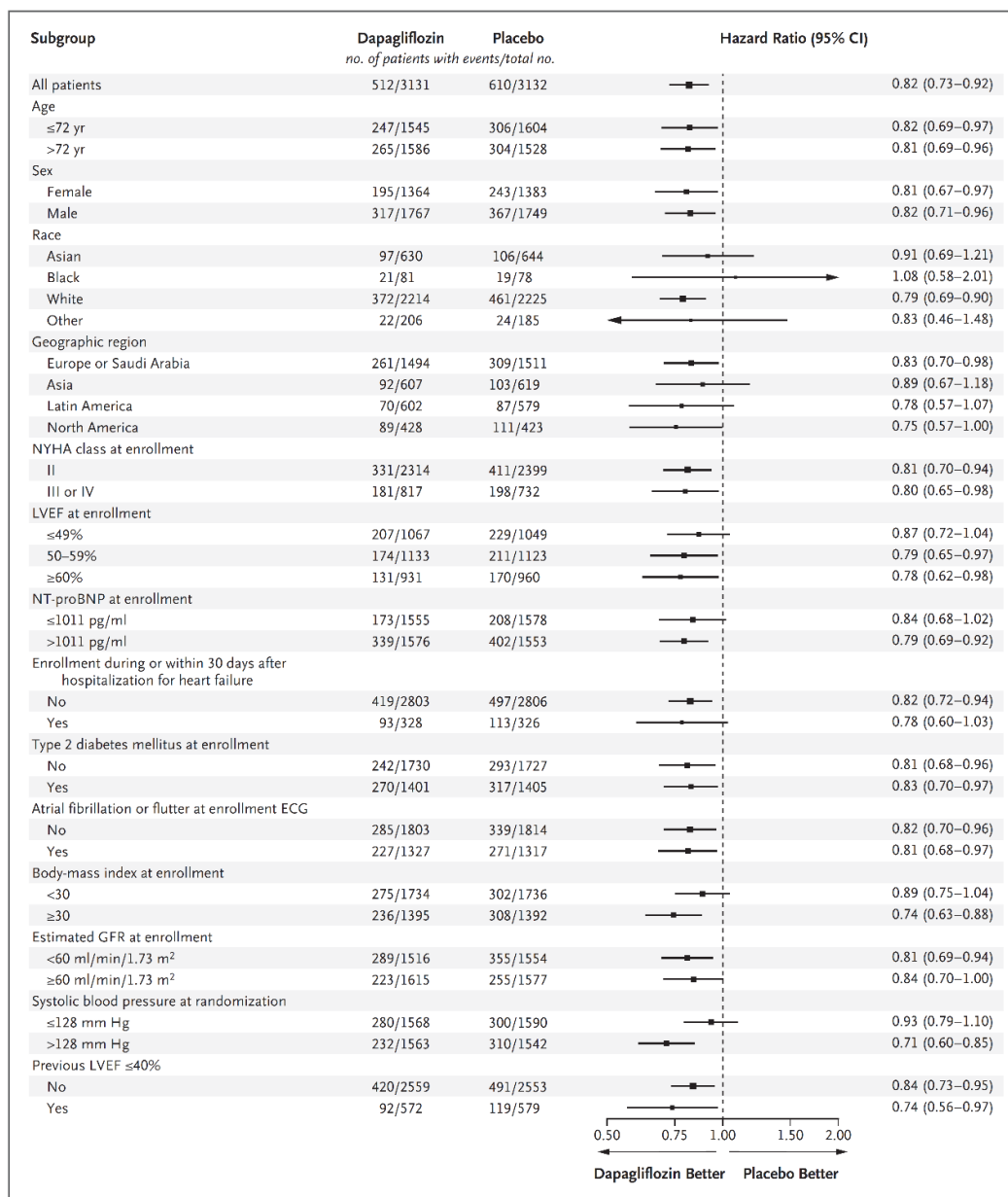
Hospitalização ou atendimento de emergência por IC, n (%)	368 (11,8)	5,6	455 (14,5)	7,2	0,79 (0,69–0,91)	NA
Hospitalização por IC, n (%)	329 (10,5)	5	418 (13,3)	6,5	0,77 (0,67–0,89)	NA
Atendimento de emergência por IC, n (%)	60 (1,9)	0,9	78 (2,5)	1,1	0,76 (0,55–1,07)	NA
Morte cardiovascular, n (%)	231 (7,4)	3,3	261 (8,3)	3,8	0,88 (0,74–1,05)	NA
<i>Desfechos secundários</i>						
Total de eventos de piora da IC e mortes cardiovasculares	815	12	1057	15,3	0,77 (0,67–0,89)	<0,001
Mudança no escore KCCQ no mês 8	—	—	—	—	1,11 (1,03–1,21)	0,009
Mudança média no escore KCCQ total no mês 8	—	—	—	—	2,4 (1,5–3,4)	NA
Morte por qualquer causa, n (%)	497 (15,9)	7,2	526 (16,8)	7,6	0,94 (0,83–1,07)	NA
<i>Desfechos de segurança, n (%)</i>						
Qualquer evento adverso grave	1361/3126 (43,5)	—	1423/3127 (45,5)	—	—	—
Qualquer evento adverso que levou à interrupção do tratamento	182/3126 (5,8)	—	181/3127 (5,8)	—	—	—
Qualquer evento adverso que levou à descontinuação do tratamento	436/3126 (13,9)	—	494/3127 (15,8)	—	—	—
Qualquer amputação	19/3126 (0,6)	—	25/3127 (0,8)	—	—	—
Qualquer evento adverso que causou risco de amputação de membros inferiores	188/3126 (6,0)	—	199/3127 (6,4)	—	—	—
Cetoacidose diabética provável ou definida	2/3126 (0,1)	—	0	—	—	—
Qualquer evento hipoglicêmico maior	6/3126 (0,2)	—	7/3127 (0,2)	—	—	—
Qualquer evento adverso que levou à descontinuação do tratamento sugestivo de depleção de volume	42/3126 (1,3)	—	32/3127 (1,0)	—	—	—
Gangrena de Fournier	0	—	0	—	—	—

Legenda: IC, insuficiência cardíaca; KCCQ, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

Fonte: Adaptado de Solomon *et al.* (55)

O efeito da dapagliflozina no desfecho primário foi consistente em todos os subgrupos predefinidos analisados. Estes incluíram diabetes mellitus tipo 2; início do tratamento durante a hospitalização ou até 30 dias após alta e FEVE < 40% anteriormente ao início do tratamento (figura 8). Os autores concluíram que, em

pacientes com IC e FEVE levemente reduzida ou preservada, a dapagliflozina resultou em um menor risco do desfecho composto primário (piora da IC ou morte cardiovascular), em menos eventos de piora da IC e mortes cardiovasculares, e menos sintomas, sem aumento da incidência de eventos adversos. Os achados foram consistentes em subgrupos predefinidos, incluindo aqueles definidos de acordo com a FEVE. Esses resultados corroboram o uso de um inibidor de SGLT2 como terapia essencial em pacientes com IC, independentemente da presença diabetes mellitus tipo 2 ou FEVE.



Fonte: Reproduzido de Solomon *et al.* (55)

Figura 8. Desfecho primário em subgrupos pré-especificados no estudo DELIVER.

Análises *post-hoc* do estudo DELIVER

Foram identificadas na revisão de literatura um total de 25 publicações referentes a análises *post-*

hoc do estudo DELIVER. A maioria destas análises tiveram como objetivo avaliar a eficácia da dapagliflozina no tratamento da IC com FEVE > 40% em diferentes subgrupos de pacientes definidos de acordo com características clínicas ou tipos de terapia de base, enquanto as demais investigaram o efeito do medicamento em desfechos específicos. As principais características e resultados destes estudos são apresentados no quadro 5.

Estas análises demonstraram que a eficácia do tratamento com dapagliflozina se mantém em diferentes grupos de pacientes e para diferentes desfechos, confirmando que a dapagliflozina é eficaz em para um amplo espectro clínico de pacientes com IC e FEVE > 40% e de forma independente da terapia de base utilizada pelo paciente.

Quadro 5. Estudos post-hoc do ensaio DELIVER.

Estudo	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
Vardeny <i>et al.</i> 2024 (71)	Investigar o efeito da dapagliflozina na mortalidade por causas específicas em pacientes com IC com FE melhorada (ICFEm).	A dapagliflozina foi associada a uma redução na mortalidade cardiovascular em relação ao placebo (34 <i>versus</i> 53 eventos; HR = 0,62; IC95%, 0,41 a 0,96).	Pacientes com ICFEm tratados com dapagliflozina apresentaram risco de morte semelhante àqueles com ICFeIr ou ICFeP. Esses dados apoiam as recomendações atuais das diretrizes para o uso de inibidores da SGLT-2 em todo o espectro da FEVE.
Peikert <i>et al.</i> 2023 (72)	Investigar a eficácia da dapagliflozina em pacientes que utilizam betabloqueadores.	A dapagliflozina reduziu a ocorrência do desfecho composto primário tanto em pacientes tratados com betabloqueadores (HR = 0,82; IC95%: 0,72 a 0,94) quanto entre aqueles que não utilizavam estes medicamentos (HR = 0,79; IC95%: 0,61 a 1,03). O mesmo foi observado para desfechos secundários como mortalidade por todas as causas, eventos totais de IC, morte cardiovascular e escore KCCQ.	Os benefícios da dapagliflozina foram consistentes entre pacientes que utilizam ou não betabloqueadores, corroborando a evidência de que inibidores de SGLT2 podem ser utilizados independentemente da terapia médica de base.
Ostrominski <i>et al.</i> 2023 (73)	Avaliar os efeitos do tratamento com dapagliflozina em pacientes com hipertensão resistente ao tratamento.	A eficácia da dapagliflozina para o desfecho composto primário foi similar entre pacientes com hipertensão controlada, não resistente e resistente. Estes últimos apresentaram a maior redução absoluta na taxa de eventos primários quando tratados com dapagliflozina (4,1 por 100 pacientes-ano) em comparação àqueles com hipertensão não resistente (2,7 por 100 pacientes-ano) e pressão arterial controlada (0,8 por 100 pacientes-ano).	A dapagliflozina melhorou os resultados clínicos e foi bem tolerada em pacientes com hipertensão resistente.
Butt <i>et al.</i> 2023 (74)	Investigar a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).	A dapagliflozina reduziu a frequência do desfecho composto primário independentemente da DPOC: sem DPOC: HR = 0,82 (IC95% 0,72 a 0,93); com DPOC: HR = 0,82 (IC95% 0,62 a 1,10). Efeitos similares foram observados para os desfechos hospitalização por IC e mortalidade.	Os efeitos benéficos da dapagliflozina foram similares independentemente da presença de DPOC.
Pabon <i>et al.</i> 2023 (75)	Determinar a eficácia e segurança da dapagliflozina em pacientes com ICFEm considerando a terapia de IC de base.	A eficácia da dapagliflozina foi maior no subgrupo de pacientes recebendo de 0 a 1 terapias para IC no início do estudo em comparação àqueles recebendo 2 ou mais terapias (desfecho primário, HR = 0,46; IC95% 0,2 a 0,84). O efeito da dapagliflozina sobre a mortalidade por todas as causas não foi significativamente modificado pelo número de terapias para IC no início do estudo.	O benefício da dapagliflozina em pacientes com ICFEm foi maior entre pacientes utilizando 0 a 1 medicamentos para IC no início do estudo.
Chatur <i>et al.</i>	Avaliar a eficácia da	A dapagliflozina reduziu a necessidade de aumento	A dapagliflozina reduziu todo o

2023 (76)	dapagliflozina em desfechos de piora da IC.	de dose de diuréticos (HR = 0,72 [IC95% 0,64 a 0,82]). Quando a intensificação da terapia diurética foi analisada como parte do desfecho composto expandido que incluiu piora da IC e morte cardiovascular, a dapagliflozina reduziu a ocorrência deste desfecho em 24% (HR = 0,76 [IC 95%, 0,69 a 0,84]).	espectro de eventos de piora da IC, incluindo aqueles que ocorreram exclusivamente no ambiente ambulatorial como a intensificação da terapia diurética.
Ostrominski <i>et al.</i> 2023 (77)	Avaliar os efeitos da dapagliflozina em pacientes com comorbidades cardiorrenais-metabólicas (CRM)	Os benefícios da dapagliflozina sobre o desfecho composto primário foram consistentes independentemente do número de condições de CRM no início do estudo (nenhuma CRM, HR = 0,74 [IC95% 0,50 a 1,10]; 1 CRM, HR = 0,90 [IC95%: 0,72 a 1,14]; 2 CRM, HR = 0,83 [IC95% 0,68 a 1,00]; 3 CRM, HR = 0,77 [IC95% 0,62 a 0,97]).	A dapagliflozina foi bem tolerada, e seus benefícios de tratamento foram consistentes independentemente do número de CRM.
Chatur <i>et al.</i> 2023 (78)	Avaliar a eficácia da dapagliflozina segundo o tipo de terapia diurética.	O benefício da dapagliflozina no desfecho composto primário se manteve independentemente do uso de diuréticos: sem diurético HR = 0,74 (IC95% 0,48 a 1,12); diurético (exceto de alça) HR = 1,08 (IC95% 0,67 a 1,74); diurético de alça com dose equivalente a <40 mg de furosemida HR = 0,76 (IC95% 0,60 a 0,97), 40 mg HR = 0,81 (IC95% 0,66 a 1,00), >40 mg 0,84 (IC95% 0,68 a 1,04) A dapagliflozina reduziu a frequência de novos tratamentos com diuréticos de alça em 32% (HR = 0,68; IC95% 0,55 a 0,84, p < 0,001). A dose média de diurético de alça aumentou a uma taxa maior no grupo placebo (4,5 mg/ano [IC95% 3,4 a 5,3] <i>versus</i> 2,0 mg/ano [IC95% 1,2 a 2,3]).	O benefício da dapagliflozina se mantém em pacientes com um amplo espectro de necessidades diuréticas, incluindo aqueles que não estão recebendo estes medicamentos. O uso da dapagliflozina está associado à redução do uso de diuréticos.
Chatur <i>et al.</i> 2023 (79)	Investigar o efeito da dapagliflozina em desfechos de hospitalização.	A dapagliflozina reduziu a frequência de hospitalização por IC (não complicadas RR = 0,67 [IC95% 0,55 a 0,82]; complicadas RR = 0,82 [IC95% 0,63 a 1,06]). A dapagliflozina reduziu as hospitalizações totais por IC independentemente do tempo de internação hospitalar (tempo de internação <5 dias RR = 0,76 [IC95% 0,58 a 0,99] e tempo de internação ≥5 dias RR = 0,71 [IC95% 0,58 a 0,86]).	O tratamento com dapagliflozina reduziu as hospitalizações por IC independentemente da gravidade do paciente e da duração da internação.
Jhund <i>et al.</i> 2023 (80)	Avaliar o efeito da dapagliflozina sobre eventos de IC e morte cardiovascular.	A taxa de eventos de IC e morte cardiovascular foi de 15,3 por 100 pacientes-ano no grupo placebo e 11,8 por 100 pacientes-ano no grupo dapagliflozina (HR = 0,73 [IC95% 0,62 a 0,87]). Este efeito se manteve em subgrupos predefinidos (sexo, idade, raça, região, NYHA, FEVE, diabetes, NT-proBNP)	A dapagliflozina reduziu o risco de eventos IC ou mortes cardiovasculares uma ampla variedade de subgrupos e em todo o espectro da fração de ejeção.
Kondo <i>et al.</i> 2023 (81)	Avaliar a eficácia da dapagliflozina de acordo com o tempo de diagnóstico de IC.	O benefício da dapagliflozina no desfecho primário foi similar em todas as categorias de duração da IC: ≤6 meses, HR = 0,67 (IC95% 0,50 a 0,91); de >6 a 12 meses, HR = 0,78 (IC95% 0,55 a 1,12); de >1 a 2 anos, HR = 0,81 (IC95% 0,60 a 1,09); de >2 a 5 anos, HR = 0,97 (0,77 a 1,22); >5 anos, HR = 0,78 (IC95% 0,64 a 0,96).	Os benefícios da dapagliflozina foram consistentes em todas as faixas de duração da IC analisadas.
Kosiborod <i>et al.</i> 2023 (82)	Avaliar o efeito da dapagliflozina no escore KCCQ.	Os efeitos da dapagliflozina na redução da morte cardiovascular/piora da IC foram maiores em pacientes com maior carga de sintomas basal (do tercil inferior para o superior do KCCQ-TSS: HR = 0,70 (IC95% 0,58 a 0,84), HR = 0,81 (IC 95% 0,65 a 1,01), HR = 1,07 IC 95% 0,83-1,37), respectivamente. Os pacientes tratados com dapagliflozina experimentaram melhorias no KCCQ-TSS independentemente da FEVE.	Os benefícios clínicos da dapagliflozina parecem especialmente pronunciados em pacientes com maior comprometimento sintomático basal. A dapagliflozina melhorou todos os domínios do KCCQ e a proporção de pacientes que experimentaram mudanças clinicamente significativas no estado de saúde.
Vardeny <i>et al.</i>	Investigar o efeito da	Em pacientes com IC	Pacientes com IC

2022 (83)	dapagliflozina em pacientes com IC com FE melhorada (ICFEm).	dapagliflozina, o HR para desfecho composto primário foi de 0,74 (IC95% 0,56 a 0,97) em comparação ao placebo, resultados que são semelhantes aos dos pacientes com ICFeI e ICFeP.	com dapagliflozina apresentaram um risco do desfecho primário (mortalidade ou piora da IC) semelhante àqueles com ICFeI ou ICFeP.
Inzucchi <i>et al.</i> 2022 (84)	Avaliar a eficácia da dapagliflozina de acordo com a glicemia.	A dapagliflozina reduziu o risco do desfecho primário em comparação com o placebo independentemente da glicemia basal: normoglicêmica HR = 0,77 (IC95% 0,57 a 1,04); pré-diabetes HR = 0,87 (IC95% 0,69 a 1,08); diabetes tipo 2: HR = 0,81 (IC95% 0,69 a 0,95).	A dapagliflozina trouxe benefícios nos desfechos de IC em todos os subgrupos de glicemia analisados.
Yang <i>et al.</i> 2022 (85)	Avaliar a eficácia da dapagliflozina de acordo com o uso de antagonistas dos receptores de mineralocorticoides (ARM) ou Inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI).	O benefício da dapagliflozina sobre o desfecho primário foi similar entre pacientes em uso de MRA (HR = 0,76 [IC95% 0,64 a 0,91]) ou não (0,86 [IC95% 0,74 a 1,01]) e independentemente da taxa de filtração glomerular (TGF). O mesmo foi observado para pacientes que utilizavam ARNI ou não (HR = 0,74 [IC95% 0,45 a 1,22] e HR = 0,82 [IC95% 0,73 a 0,92], respectivamente).	Os benefícios da dapagliflozina foram similares independentemente do uso de MRA ou ARNI.
Causland <i>et al.</i> 2022 (86)	Avaliar a eficácia da dapagliflozina de acordo com a presença de doença renal.	A dapagliflozina foi eficaz na redução do desfecho primário em todos os estágios de doença renal: TFG ≥ 60 mL/min/1,73 m ² : HR = 0,84 (IC95% 0,70 a 1,00); TGF 45-<60 mL/min/1,73 m ² : HR = 0,68 (IC95% 0,54 a 0,87); TGF <45 mL/min/1,73 m ² : HR = 0,93 (IC 95%, 0,76 a 1,14). A dapagliflozina atenuou o declínio na TGF a partir do baseline (diferença = 0,5; IC95% 0,1 a 0,9 mL/min/1,73 m ² por ano; e do mês um ao 36 (diferença = 1,4; IC95% 1,0 a 1,8) mL/min/1,73 m ² por ano).	A dapagliflozina retardou a taxa de declínio da TGF em comparação com o placebo. A função renal basal não modificou o benefício da dapagliflozina.
Vaduganathan <i>et al.</i> 2022 (87)	Avaliar o curso temporal dos benefícios da dapagliflozina em desfechos clinicamente relevantes.	O tempo até a primeira significância estatística nominal para o desfecho primário foi de 13 dias (HR = 0,45; IC95% 0,20 a 0,99), e a significância estatística foi mantida a partir do dia 15. A primeira significância estatística nominal para eventos de piora da IC (HR, 0,45; IC 95%, 0,21-0,96) foi alcançada e mantida a partir dia 16 após a randomização. O mesmo foi observado para hospitalização por IC (HR, 0,42; IC 95%, 0,18-0,96).	A dapagliflozina levou a reduções precoces e sustentadas nos eventos clínicos já a partir de 2 semanas do início do tratamento.
Myrhe <i>et al.</i> 2022 (88)	Avaliar o efeito da dapagliflozina de acordo com os níveis basais de NT-proBNP.	A dapagliflozina reduziu a incidência do desfecho primário independentemente dos níveis basais de NT-proBNP: Q1 (300-623 ng/L): HR = 0,99 (IC95% 0,74 a 1,34); Q2 (624-1,010 ng/L): HR = 0,72 (IC95% 0,55 a 0,95); Q3 (1,011-1,751 ng/L): HR = 0,74 (IC95% 0,58 a 0,94); Q4 (1,752-31,290 ng/L): HR = 0,82 (IC95% 0,68 a 0,98).	Os benefícios da dapagliflozina foram observados em pacientes com níveis basais de NT-proBNP a partir de 624 ng/L.
Ostrominski <i>et al.</i> 2022 (89)	Avaliar os efeitos da dapagliflozina de acordo com a classe NYHA basal	A dapagliflozina reduziu o risco do desfecho composto primário independentemente da classe NYHA basal: NYHA II (HR = 0,81 [IC95% 0,70 a 0,94]; NYHA III/IV (HR = 0,80 [IC95% 0,65 a 0,98]). Pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram maiores chances de melhora da classe NYHA nas 4 semanas iniciais (OR = 1,37 [IC95% 1,17 a 1,60] e essa melhora foi mantida até as 32 semanas (OR = 1,32 [IC 95% 1,16 a 1,51]).	O tratamento com dapagliflozina proporcionou benefícios clínicos independentemente da classe NYHA basal e resultou em melhorias precoces, sustentadas e clinicamente significativas ao longo do tempo.
Cunningham <i>et al.</i> 2022 (90)	Resultados de pacientes que iniciaram o tratamento durante ou após a hospitalização.	A dapagliflozina reduziu o desfecho primário em 22% em pacientes recentemente hospitalizados (HR = 0,78 [IC95%: 0,60 a 1,03] e 18% em pacientes sem hospitalização recente (até 30 dias) (HR = 0,82 [IC95% 0,72 a 0,94]). O efeito da dapagliflozina sobre os desfechos secundários também foi observado, independentemente de hospitalização recente por IC.	Iniciar a dapagliflozina durante ou logo após a hospitalização por IC é seguro e eficaz.

Butt <i>et al.</i> 2022 (91)	Efeitos da dapagliflozina conforme a presença ou ausência de FA.	O benefício da dapagliflozina no desfecho primário foi consistente entre os subgrupos de FA: sem FA, HR = 0,89 (IC95% 0,74 a 1,08); FA paroxística, HR = 0,75 (IC95%: 0,58 a 0,97); FA persistente/permanente, HR = 0,79 (IC95% 0,66 a 0,95). O mesmo foi observado para os demais desfechos secundários como hospitalização por IC, morte cardiovascular, mortalidade por todas as causas e melhoria no escore total do KCCQ.	Os efeitos benéficos da dapagliflozina foram observados em todos os subgrupos de FA.
Peikert <i>et al.</i> 2022 (92)	Avaliar a eficácia e segurança da dapagliflozina de acordo com a idade dos pacientes.	O benefício da dapagliflozina no desfecho primário foi observado em todas as faixas etárias: <55 anos (HR = 0,80 [IC95% 0,47 a 1,37]; 55 - 64 anos (HR = 0,88 [IC95% 0,65 a 1,19]); 65 a 74 anos (HR = 0,79 [IC95% 0,65 a 0,96]; ≥75 anos (HR = 0,82 [IC95% 0,69 a 0,98]).	A dapagliflozina reduziu a mortalidade cardiovascular ou eventos de piora da insuficiência cardíaca em todas as faixas etárias, incluindo pacientes tradicionalmente mais vulneráveis com 75 anos ou mais.
Butt <i>et al.</i> 2022(93)	Avaliar a eficácia e tolerabilidade da dapagliflozina de acordo com o índice de fragilidade (IF).	O efeito da dapagliflozina no desfecho primário foi observado independentemente do IF: IF classe 1 a 3, HR = 0,85 (IC95%, 0,68 a 1,06), 0,89 (IC95% 0,74 a 1,08) e 0,74 (IC95% 0,61 a 0,91), respectivamente.	O benefício da dapagliflozina foi consistente em toda a faixa de fragilidade estudada.
Adamson <i>et al.</i> 2022 (94)	Avaliar os benefícios da dapagliflozina de acordo com o índice de massa corporal (IMC).	A dapagliflozina reduziu o risco do desfecho primário de forma similar em todas as categorias de IMC: peso normal, HR = 0,89 (IC95% 0,69 a 1,15); sobrepeso, HR = 0,87 (IC95% 0,70 a 1,08); obesidade classe I, HR = 0,74 (IC95% 0,58 a 0,93); obesidade classe II, HR = 0,78 (IC95% 0,57 a 1,08); obesidade classe III, HR = 0,72 (IC95% 0,47 a 1,08).	O tratamento com dapagliflozina melhora os resultados cardiovasculares em todo o espectro de IMC.

Legenda: ARM, antagonista do receptor de mineralocorticoides; ARNI, inibidor do receptor de angiotensina-neprilisina; CRM, comorbidades cadioarrenais-metabólicas; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; FA, fibrilação atrial; FEVE, fração de ejeção ventricular esquerda; HR, hazard ratio; IC, insuficiência cardíaca; IC95%, intervalo de confiança 95%; ICFeIr, insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida; ICFeM, insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada; ICFeP, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; IF, índice de fragilidade; IMC, índice de massa corporal; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B; NYHA, New York Heart Association; SGLT-2, cotransportador sódio glicose tipo 2; TGF, taxa de filtração glomerular.

Nassif *et al.* (PRESERVED-HF, NCT03030235) (68)

O estudo PRESERVED-HF foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico que incluiu pacientes com IC com FEVE preservada. O objetivo do estudo foi avaliar se o tratamento com dapagliflozina melhoraria os sintomas e limitações físicas dos pacientes independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2. Foram incluídos no ensaio pacientes adultos ambulatoriais com ou sem diabetes, com diagnóstico clínico de IC com FEVE ≥ 45% e NYHA classes II a IV. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receberem dapagliflozina oral 10 mg ou placebo correspondente uma vez ao dia. O desfecho primário foi o escore de KCCQ-CS avaliado após 12 semanas do início do tratamento. Desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes com mudança significativa (5 pontos ou mais) no KCCQ-OS; teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), proporção de pacientes com diminuição de 20% ou mais nos níveis séricos de NT-proBNP e BNP.

Entre março de 2017 e maio de 2021, um total de 324 pacientes foram randomizados. As

características clínicas e demográficas foram equilibradas entre os grupos. A mediana da idade foi igual a 70 anos (IQR 63 a 77), 57% dos pacientes eram mulheres e 30% afro-americanos. A duração mediana da IC foi de 3,0 anos (IQR 1,0 a 6,5) e 56% dos pacientes haviam sido hospitalizados por IC pelo menos uma vez antes do recrutamento. Cerca de 56% tinham diabetes tipo 2. As características dos pacientes são apresentadas na tabela 3.

Tabela 3. Características dos pacientes incluídos no estudo PRESERVED-HF.

Características	Dapagliflozina (n = 162)	Placebo (n = 162)
<i>Demográficas</i>		
Idade (anos), média (DP)	69 (64, 77)	71 (63, 78)
Mulheres, n (%)	92 (56,8)	92 (56,8)
Branco, n (%)	108 (67,1)	109 (69,0)
Afro-americanos, n (%)	50 (31,1)	47 (29,7)
<i>História clínica</i>		
Duração da IC (anos)	3,0 (1,1, 6,5)	3,2 (1,0, 6,6)
Hospitalização prévia por IC, n (%)	98 (60,5)	83 (51,2)
Fração de ejeção, %	60 (55, 65)	60 (54, 65)
Doença isquêmica coronariana, n (%)	32 (19,8)	31 (19,1)
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	90 (55,6)	91 (56,2)
Fibrilação atrial, n (%)	82 (50,6)	89 (54,9)
Cardioversor desfibrilador implantável, n (%)	7 (4,3)	9 (5,6)
<i>Uso de medicamentos, n (%)</i>		
Inibidores da enzima conversora de angiotensina/Bloqueadores do receptor de angiotensina	98 (60,5)	98 (60,5)
Receptor da Angiotensina – Inibidor da Neprilisina	2 (1,2)	3 (1,9)
Betabloqueadores	119 (73,5)	116 (71,6)
Hidralazina	25 (15,4)	18 (11,1)
Nitratos de ação longa	34 (21,0)	27 (16,7)
Antagonista do receptor mineralocorticoide	50 (30,9)	68 (42,0)
Diuréticos de alça	151 (93,2)	135 (83,3)
Medicamentos para dislipidemia	132 (81,5)	127 (78,4)
Anticoagulantes	71 (43,8)	84 (51,9)
<i>Exame físico</i>		
Índice de massa corporal, mediana (IQR)	35,1 (30,4, 41,8)	34,6 (29,7, 40,4)
Frequência cardíaca, média (DP)	70 (61, 77)	68 (62, 75)
Pressão arterial (mmHg), média (DP)	134 (120, 152)	132 (118, 148)

NTproBNP (pg ml ⁻¹), média (DP)	641 (373, 1210)	710 (329, 1449)
NYHA Classe II, n (%)	96 (59,3)	90 (55,6)
NYHA Classe III/IV, n (%)	65 (40,1)	72 (44,4)
KCCQ-OS, média (DP)	63,2 ± 20,4	62,3 ± 20,6
KCCQ-CS, média (DP)	63,4 ± 19,7	61,8 ± 20,3
TC6M (m), mediana (IQR)	244 (165, 329)	244 (154, 317)

Legenda: DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal; IQR, intervalo interquartil; NYHA, *New York Heart Association*; KCCQ-CS, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*; KCCQ-OS, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Overall Summary Score*; TC6M, teste de caminhada de 6 minutos.

Fonte: Adaptado de Nassif *et al.* (68)

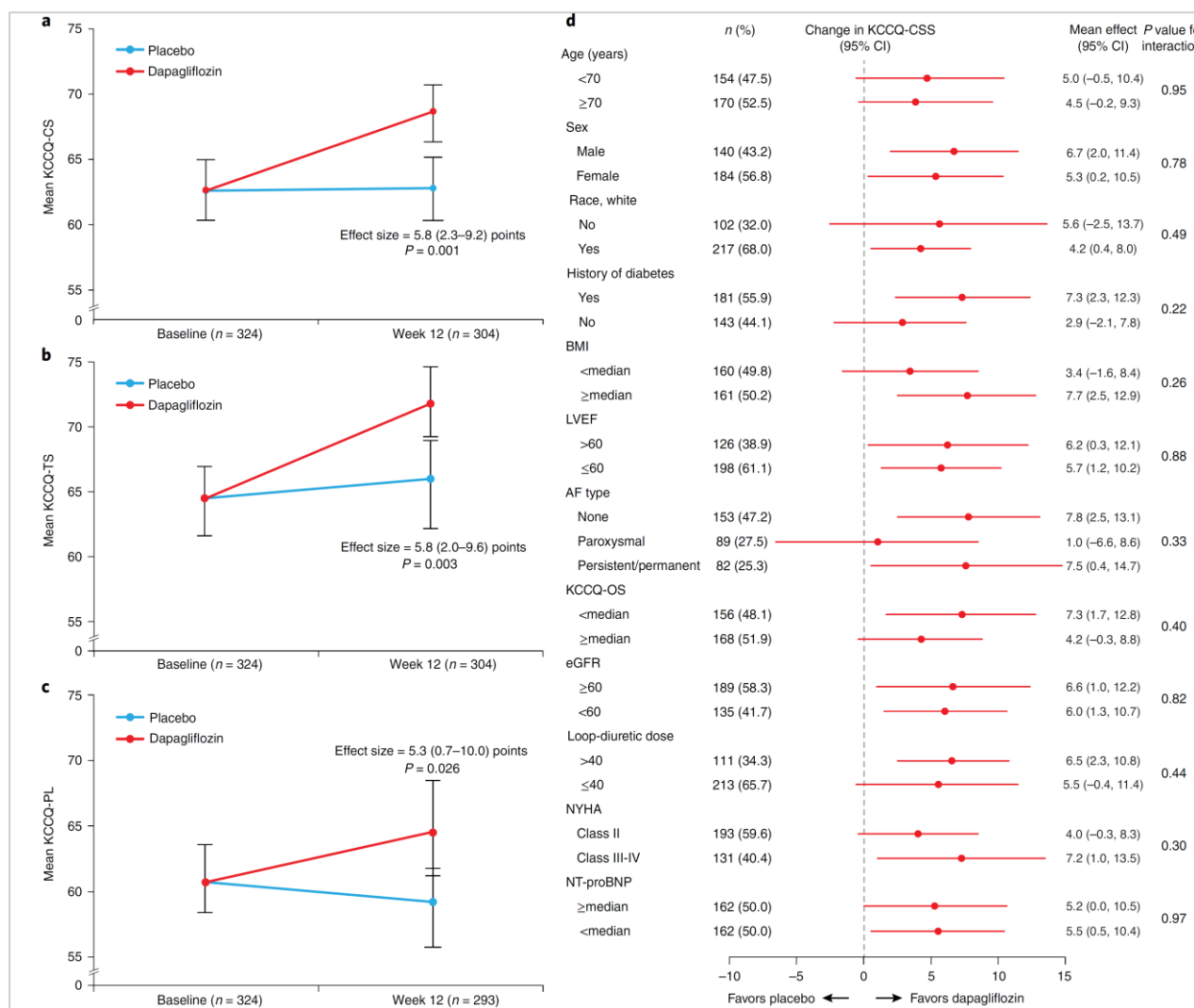
Após 12 semanas de tratamento, a diferença no escore KCCQ-CS entre os grupos foi 5,8 pontos (IC95%, 2,3 a 9,2; $p = 0,001$), sendo que o maior escore foi observado no grupo tratado com dapagliflozina (tabela 4 e figura A). Os resultados foram consistentes nos subgrupos de pacientes com e sem diabetes tipo 2, fração de ejeção maior ou menor que 60%, bem como em todos os outros subgrupos pré-especificados (figura 9).

Tabela 4. Desfechos do estudo PREESERVED-HF após 12 semanas de seguimento.

Desfechos	Dapagliflozina n = 162 (média, IC95%)	Placebo n = 162 (média, IC95%)	Tamanho do efeito	p-valor
KCCQ-CS	68,6 (66,2 a 71,0)	62,8 (60,4 a 65,3)	5,8 (2,3, 9,2)	0,001
KCCQ-OS	68,9 (66,5 a 71,3)	64,5 (62,1 a 66,8)	4,5 (1,1, 7,8)	0,009
TC6M, m	262 (252 a 272)	242 (232 a 252)	20,1 (5,6 a 34,7)	0,007
NTproBNP pg.ml ⁻¹	733 (673 a 799)	739 (678 a 805)	0,99 (0,88 a 1,12)	0,9
BNP, pg.ml ⁻¹	147 (136 a 160)	147 (136 a 160)	1,00 (0,89 a 1,12)	0,99
Pressão arterial, mmHg	133 (130 a 135)	133 (131 a 136)	-0,6 (-4,4 a 3,3)	0,78
Peso, kg	101,3 (100,9 a 101,8)	102,1 (101,6 a 102,6)	-0,72 (-1,42 a 0,01)	0,046

Legenda: KCCQ-CS, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score*; KCCQ-OS, *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Overall Summary Score*; TC6M, teste de caminhada de 6 minutos.

Fonte: Adaptado de Nassif *et al.* (68)

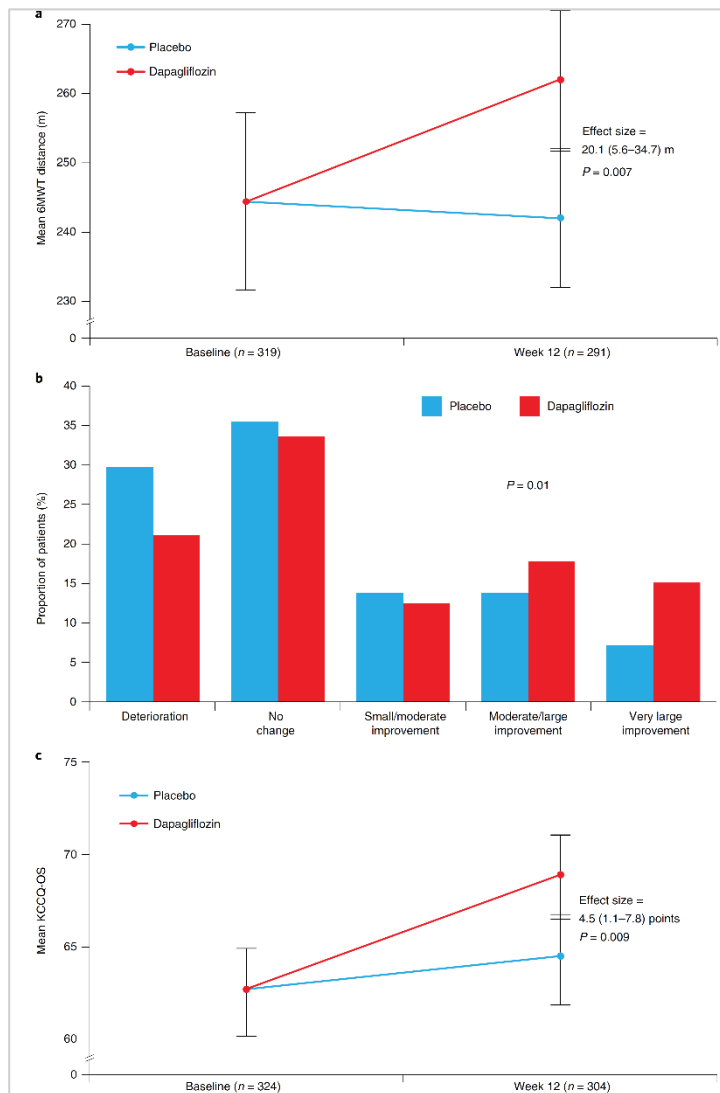


Legenda: Efeitos da dapagliflozina versus placebo em 12 semanas no KCCQ-CS (a), KCCQ-TS (b), pontuação de limitações físicas do KCCQ (KCCQ-PL) (c) e KCCQ-CS por subgrupo (d).

Fonte: Adaptado de Nassif *et al.* (68)

Figura 9. Efeitos da dapagliflozina no desfecho primário e seus componentes no estudo PRESERVED-HF.

Pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram melhora na distância percorrida em 6 minutos às 12 semanas, sendo a diferença entre os grupos tratado e placebo igual a 20,1 m (IC95%, 5,6 a 34,7; $p = 0,007$) (tabela 4 e figura 10A). Menos pacientes tratados com dapagliflozina em comparação com placebo experimentaram deterioração ou nenhuma mudança em seu estado de saúde ($P = 0,01$; figura 8B). A média do escore KCCQ-OS também foi maior no grupo dapagliflozina em comparação ao placebo em 12 semanas (diferença ajustada 4,5 pontos [IC 95% 1,1 a 7,8; $P = 0,009$]) (tabela 4 e figura 10C).



Legenda: Efeitos da dapagliflozina *versus* placebo em 12 semanas na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (a), análise de resposta do KCCQ-CS (b) e KCCQ-OS (c).

Fonte: Adaptado de Nassif *et al.* (68)

Figura 10. Efeitos da dapagliflozina no desfecho primário e seus componentes no estudo PRESERVED-HF.

A frequência de eventos adversos foi igual a 27,2% (44) e 23,5% (38) nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente. Eventos adversos graves ocorreram em 31 (19,1%) e 22 (13,6%) dos pacientes nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente; 18 (11,1%) e 15 (9,3%) interromperam seu tratamento devida à ocorrência de eventos adversos. Eventos adversos de depleção de volume foram relatados em 11 (6,8%) *versus* 7 (4,3%) pacientes; e lesão renal aguda em 5 (3,1%) *versus* 5 (3,1%) nos grupos dapagliflozina e placebo, respectivamente. Não ocorreram eventos de cetoacidose diabética, hipoglicemia grave ou amputação de membro inferior durante o ensaio. Uma morte ocorreu no grupo dapagliflozina e duas no grupo placebo; todas consideradas como não cardiovasculares.

Lewis *et al.* (95)

O estudo de Lewis e colaboradores (95) é uma análise post-hoc do ensaio PRESERVED-HF que teve como objetivo verificar a probabilidade de pacientes tratados com dapagliflozina (*versus* placebo) excederem o limiar da diferença mínima clinicamente importante (DMCI) na distância percorrida no teste da caminhada de seis minutos (TC6M) e analisar a relação entre características pré-especificadas dos pacientes e os resultados do TC6M.

Pacientes tratados com dapagliflozina apresentaram maior probabilidade de experimentar uma DMCI no TC6M às 12 semanas em comparação àqueles no grupo placebo (OR ajustada = 1,66 [IC95% 1,0 a 2,75]; $p=0,05$). Estes pacientes também foram menos propensos a experimentar uma redução de 15 m na distância percorrida no TC6M (OR ajustada, 0,56 [IC 95%, 0,33–0,94]; $p=0,03$) e apresentaram maior probabilidade de experimentar um aumento de 20 m ou mais na distância percorrida (OR ajustada = 1,83 [IC95% 1,09 a 3,08]).

Pacientes com diabetes tipo 2 tratados com dapagliflozina tenderam a percorrer maiores distâncias no TC6M comparados a pacientes sem diabetes. O mesmo foi observado para pacientes com índice de massa corporal (IMC) mais alto e com sintomas nas classes II e IV do NYHA.

McMurray *et al.* (DETERMINE-Preserved, NCT 03877224) (70)

O estudo DETERMINE-Preserved é um ensaio clínico de fase III multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou o efeito da adição de 10 mg de dapagliflozina ao tratamento padrão sobre sintomas e capacidade funcional de pacientes com ICfEp. O tempo de seguimento foi de 16 semanas. Homens e mulheres com idade ≥ 40 anos e diagnóstico de IC por mais de 2 meses eram elegíveis se tivessem classe funcional NYHA II a IV e atendessem aos critérios de distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M): a distância percorrida no TC6M deveria ser ≥ 100 metros e ≤ 425 metros tanto no momento do recrutamento (primeiro teste) quanto na randomização (segundo teste). O segundo TC6M poderia variar $\pm 15\%$ em relação ao primeiro teste. Se o requisito de 15% não fosse atendido, o paciente poderia se qualificar através de um terceiro teste, realizado em até uma semana após o segundo, desde que o terceiro TC6M estivesse variasse até $\pm 15\%$ em relação ao segundo teste. Além disso, os pacientes deveriam ter uma FEVE $> 40\%$, evidência de doença cardíaca estrutural e NT-proBNP ≥ 250 pg/mL. O desfecho primário do estudo foi a variação na semana 16 em relação ao valor basal do TC6M, e dos escores KCCQ-TSS (Total Symptom Score) e KCCQ-PLS (Physical Limitations Scale).

Um total de 504 pacientes foram randomizados no DETERMINE-Preserved entre 9 de abril de 2019 e 9 de julho de 2020. As características de base dos pacientes são apresentadas na tabela 5.

Tabela 5. Características dos pacientes incluídos no estudo DETERMINE-Preserved.

Características	Dapagliflozina (n=253)	Placebo (n=251)
Idade (anos), mediana (IQR)	73 (67, 78)	73 (73, 79)
Sexo, n (%)		
Masculino	162 (64,0)	158 (62,9)
Feminino	91 (36,0)	93 (37,1)
Raça, n (%)		
Branco	192 (75,9)	178 (70,9)
Preto	17 (6,7)	17 (6,8)
Outra	44 (17,4)	56 (22,3)
Região geográfica, n (%)		
Outras	120 (47,4)	120 (47,8)
Europa ocidental e América do norte	133 (52,6)	131 (52,2)
FEVE %, mediana (IQR)	50,0 (45, 59)	53 (45, 60)
Classe NYHA, n (%)		
II	205 (81,0)	216 (86,4)
III	48 (19,0)	34 (13,6)
IV	0	0
NT-proBNP (pg/mL), mediana (IQR)	850 (462, 1607)	716 (397, 1457)
Pacientes com ritmo sinusal	539 (351, 938)	551 (321, 987)
Pacientes com fibrilação atrial	1198 (697, 1857)	1101 (573, 1756)
Índice de massa corporal (kg/m ²) mediana (IQR)	29 (25, 34)	28 (25, 33)
TFG (ml/min/1,73 m ²), mediana (IQR)	57 (44, 72)	58 (46, 72)
Pressão sanguínea sistólica (mm Hg) , mediana (IQR)	128 (116, 137)	128 (116, 140)
História clínica, n (%)		
Diabetes mellitus tipo 2	109 (43,1)	111 (44,2)
Fibrilação atrial	137 (54,2)	125 (49,8)
Tratamento, n (%)		
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	112 (44,3)	86 (34,3)
Bloqueadores do receptor de angiotensina	93 (36,8)	98 (39,0)
Receptor da Angiotensina/Inibidor da Neprilisina	14 (5,5)	17 (6,8)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou	203 (80,2)	183 (72,9)
Bloqueadores do receptor de angiotensina		
Inibidores da enzima conversora de angiotensina ou	217 (85,8)	199 (79,3)
Bloqueadores do receptor de angiotensina ou		
Receptor da Angiotensina/Inibidor da Neprilisina		
Betabloqueador	222 (87,7)	207 (82,5)

Antagonistas do receptor de mineralocorticoides	89 (35,2)	111 (44,2)
Diurético	221 (87,4)	210 (83,7)
Diurético de alça	203 (80,2)	186 (74,1)
Cardioversor desfibrilador implantável	21 (8,3)	13 (5,2)
Terapia de ressincronização cardíaca	7 (2,8)	8 (3,2)

Legenda: IQR, intervalo interquartil; NYHA, *New York Heart Association*; NT-proBNP, fragmento N-terminal, do peptídeo natriurético tipo B; TGF, taxa de filtração glomerular.

Fonte: Adaptado de McMurray *et al.* (70)

Neste estudo não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos primários analisados em pacientes tratados com dapagliflozina ou placebo (tabela 6).

Tabela 6. Desfechos do estudo DETERMINE-Preserved após 16 semanas de seguimento.

Desfechos	Dapagliflozina (n=253)	Placebo (n=251)
KCCQ-TSS		
Baseline	77,1 (57,3, 88,5); n=253	78,1 (63,5, 91,7); n=250
Semana 16	81,8 (63,5, 94,8); n=226	81,3 (65,6, 93,8); n=219
Mudança na semana 16	5,2 (-3,1, 12,5); n=253	1,0 (-5,7, 15,1); n=251
Estimador HL da mediana da diferença (IC95%)	3,2 (0,4, 6,0); P=0,079	
KCCQ-PLS		
Baseline	70,8 (50,0, 87,5); n=250	75,0 (58,3, 87,5); n=249
Semana 16	75,0 (58,3, 91,7); n=223	75,0 (58,3, 91,7); n=218
Mudança na semana 16	0,00 (-4,1, 12,5); n=250	0,00 (-8,3, 12,5); n=250
Estimador HL da mediana da diferença (IC95%)	3,1 (-0,1, 5,4); P=0,232	
Teste de caminhada de 6 minutos		
Baseline	320 (251, 364); n=253	323 (265, 364); n=250
Semana 16	330 (265, 383); n=222	332 (270, 384); n=214
Mudança na semana 16	9 (-15, 37); n=253	9 (-15, 36); n=251
Estimador HL da mediana da diferença (IC95%)	1,6 (-5,9, 9,0); P=0,668	

Legenda: KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; PLS, Physical Limitation Scale; and TSS, Total Symptom Score. HL Hodges Lehmann.

Fonte: Adaptado de McMurray *et al.* (70)

4.4 Análise da qualidade da evidência

Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, foi utilizada a ferramenta RoB2 da Cochrane (96). A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (97). Foram avaliados os desfechos primários e principais desfechos secundários dos estudos incluídos. Todos os ensaios clínicos selecionados

foram considerados como de baixo risco de viés para os desfechos avaliados (figura 11). A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (quadro 6) foi considerada alta para os desfechos primários e baixa para desfechos secundários, devido à imprecisão das estimativas de efeito.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Total	
DELIVER	Hospitalização ou atendimento de emergência por IC ou morte CV	+	+	+	+	+	+	+
	Número de eventos de piora da IC ou morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	+
	Mudança no KCCQ em 8 meses	+	+	+	+	+	+	+
	Morte cardiovascular	+	+	+	+	+	+	+
	Morte por qualquer causa	+	+	+	+	+	+	+
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	+
PRESERVED-HF	Mudança no KCCQ-CS em 12 semanas	+	+	!	+	+	+	D1 Randomização
	Mudança no TC6M em 12 semanas	+	+	!	+	+	+	D2 Desvios das intervenções pretendidas
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	D3 Dados faltantes
DETERMINE-Preserved	Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	D4 Mensuração do desfecho
	Mudança no KCCQ-PLS em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	D5 Seleção de resultados reportados
	Mudança no TC6M em 16 semanas	+	+	!	+	+	+	
	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+	

Figura 11. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.

Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância	
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dapagliflozina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (IC95%)			
Hospitalização ou atendimento de emergência por IC ou morte CV (seguimento: mediana 2,3 anos)													
1 (55)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	512/3131 (16,4%)	610/3132 (19,5%)	HR 0.82 (0.73 para 0.92)	32 menos por 1.000 (de 49 menos para 14 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico	
Mudança no KCCQ-TSS em 8 meses (seguimento: média 8 meses)													
1 (55)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Win ratio, 1,11; IC95% 1,03 a 1,21; P = 0.009				⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante	
Número de eventos de piora da IC ou morte cardiovascular (seguimento: mediana 2,3 anos)													
1 (55)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	815/3131 (26,0%)	1057/3132 (33,7%)	HR 0,77 (0,67 para 0,69)	66 menos por 1.000 (de 96 menos para 90 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítico	
Morte cardiovascular (seguimento: mediana 2,3 anos)													
1 (55)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	231/3131 (7,4%)	261/3132 (8,3%)	HR 0.88 (0,74 para 1,05)	10 menos por 1.000 (de 21 menos para 4 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Crítico	
Morte por qualquer causa (seguimento: mediana 2,3 anos)													
1 (55)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	497/3131 (15,9%)	526/3132 (16,8%)	HR 0,94 (0,83 para 1,07)	9 menos por 1.000 (de 26 menos para 11 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Crítico	
Mudança no KCCQ-CS em 12 semanas (seguimento: média 12 semanas)													

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Dapagliflozina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (IC95%)		
1 (68)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Tamanho do efeito 5,8 pontos (IC95% 2,3–9,2), P = 0,001				⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante
Mudança no TC6M em 12 semanas (seguimento: média 12 semanas)												
1 (68)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Tamanho do efeito 20,1 m (IC95% 5,6 a 34,7) P=0,007				⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante
Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)												
1 (70)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 3,1 (IC95% -50,1 a 5,4); P=0,232				⊕⊕○○ Baixa	Importante
Mudança no KCCQ-TSS em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)												
1 (70)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 3,2 (IC95% 0,4 a 6,0); P=0,079				⊕⊕○○ Baixa	Importante
Mudança no TC6M em 16 semanas (seguimento: média 16 semanas)												
1 (70)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	Estimador Hodges-Lehman da mediana da diferença 1,6 (IC95% -5,9, a 9,0); P=0,668				⊕⊕○○ Baixa	Importante
Eventos adversos graves (seguimento: variação 12 semanas para 2,4 anos)												
3 (55,68,70)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	1418/3540 (40,1%)	1464/3538 (41,4%)	RR 1.10 (0,83 para 1,47)	41 mais por 1.000 (de 70 menos para 194 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Crítico

IC95%: Intervalo de confiança 95%; HR: Hazard Ratio; RR: Risco relativo

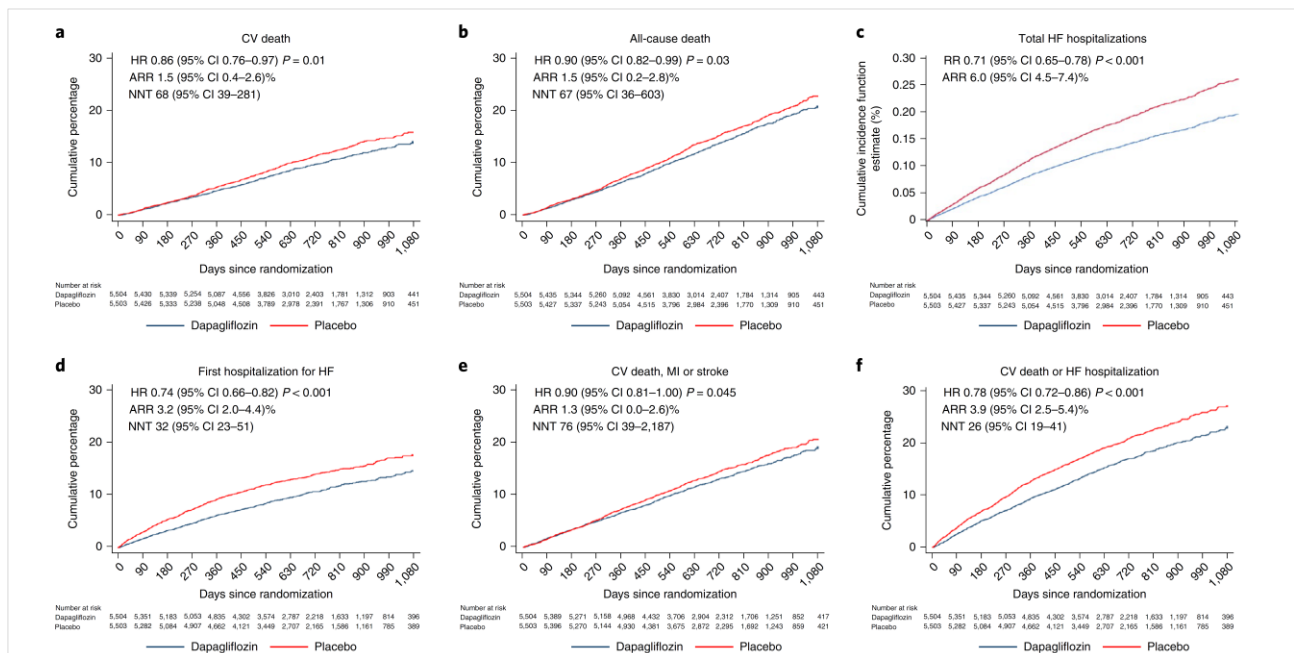
a. IC95% inclui a ausência de efeito.

4.5 Evidências adicionais

O estudo DELIVER (55) não foi planejado com poder estatístico suficiente para testar o efeito da dapagliflozina nos componentes individuais do desfecho primário composto ou em desfechos secundários relevantes. Por isso, foram realizadas análises combinadas dos estudos DELIVER (55) e DAPA-HF (70) a fim de examinar os efeitos da dapagliflozina sobre desfechos de interesse em pacientes com IC em todo o espectro de FEVE. Assim foi possível investigar desfechos relevantes para os quais os estudos não possuíam poder estatístico suficiente de forma individual. A seguir, serão descritos os resultados de duas destas análises combinadas.

A análise combinada publicada por Jhund *et al.* (98) teve por objetivo avaliar os seguintes desfechos ao longo do espectro de FEVE: morte por causas cardiovasculares, morte por qualquer causa, hospitalização por IC e eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE). Para todos os desfechos analisados, a ocorrência foi menor no grupo dapagliflozina (figura 12). Na população combinada, a dapagliflozina reduziu o risco de morte por causas cardiovasculares em 14% (HR = 0,86 [IC95% 0,76 a 0,97; p = 0,01]). O risco de morte por qualquer causa também foi reduzido (HR = 0,90 [IC 95% 0,82 a 0,99; p = 0,03]). A redução absoluta de risco (RAR) foi de 1,5% (IC 95% 0,2 a 2,8%) e o número necessário para tratar (NNT) ao longo do tempo de

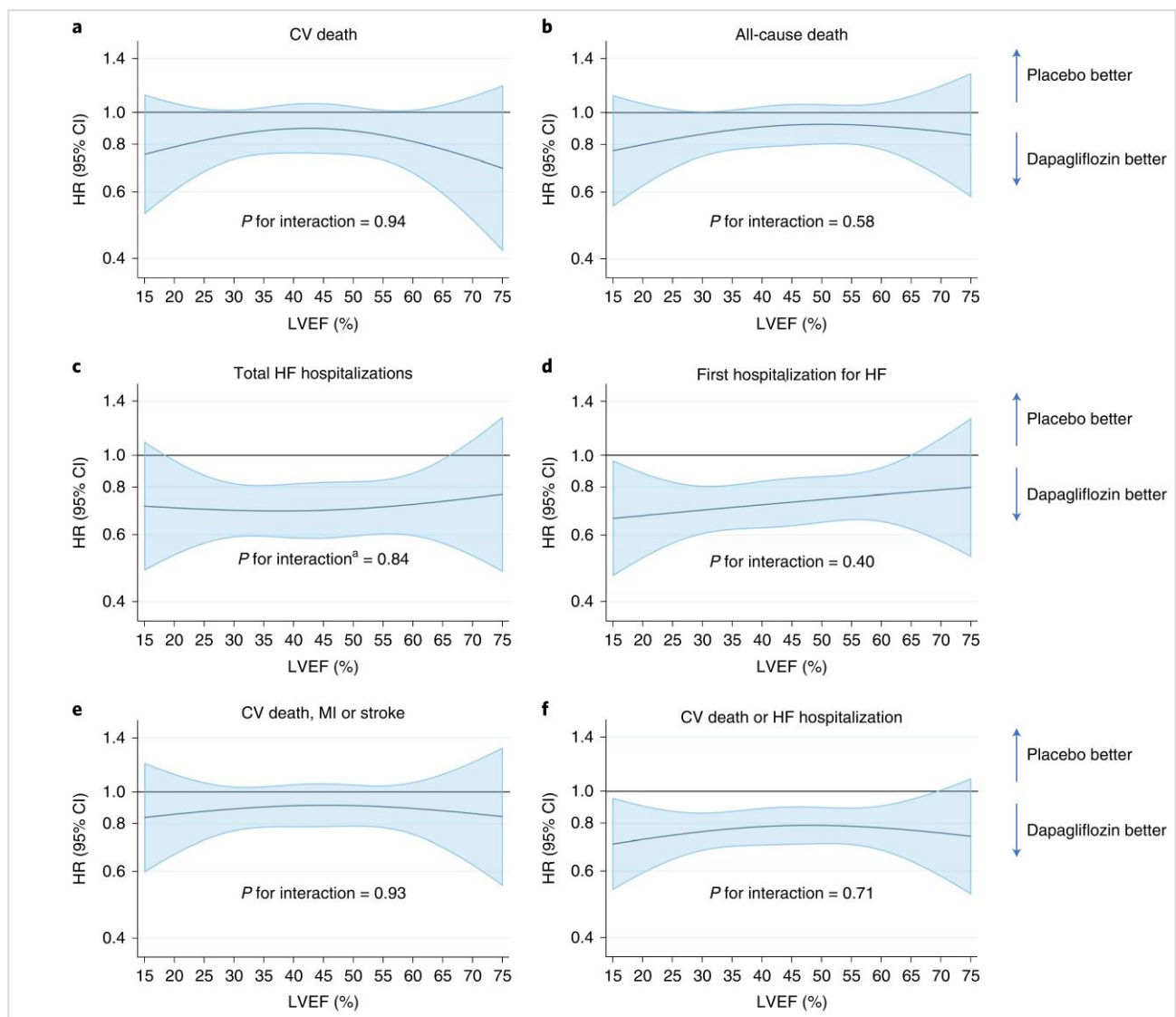
seguimento mediano foi de 67 (IC95% 36 a 603). A dapagliflozina também reduziu o risco de internações hospitalares totais (ou seja, primeira e subsequentes) por IC (RR 0,71 [IC95% 0,65 a 0,78; $P < 0,001$]). Comparada ao placebo, a dapagliflozina também reduziu a incidência de (MACE) (morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) com um HR igual a 0,90 (IC95% 0,81 a 1,00; $P = 0,045$). Para todos os desfechos analisados não houve evidência de interação entre a FEVE e o efeito do tratamento (figura 13)



Legenda: CV, cardiovascular; HF, insuficiência cardíaca; MI, infarto do miocárdio; HR, hazard ratio; ARR, redução de risco absoluto; NNT, número necessário para tratar; CI, intervalo de confiança.

Fonte: Reproduzido de Jhund *et al.* (98)

Figura 12. Efeito da dapagliflozina sobre desfechos clínicos relevantes na análise combinada dos estudos DAPA-HF e DELIVER.

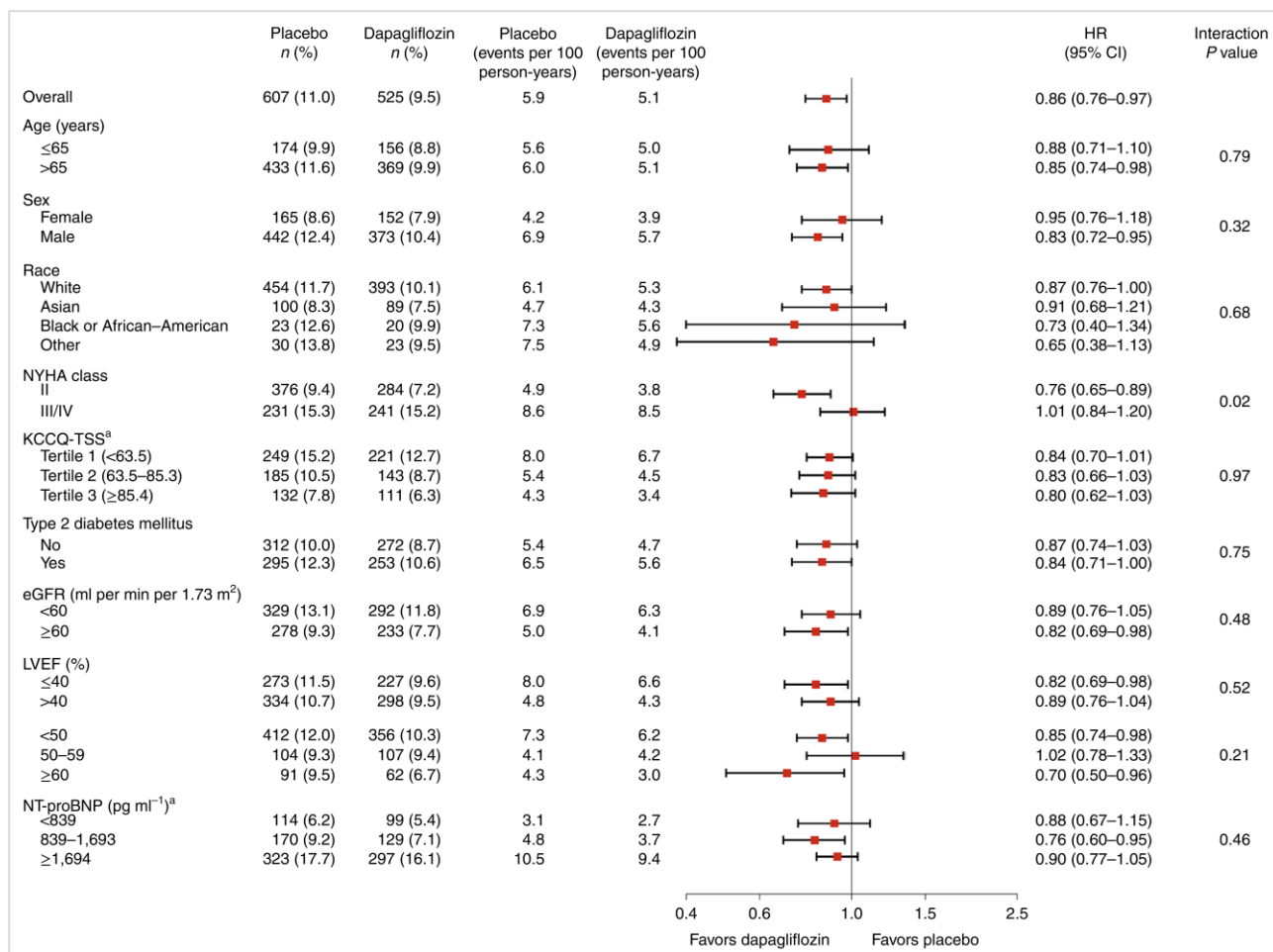


Legenda: CV, cardiovascular; HF, insuficiência cardíaca; MI, infarto do miocárdio; LVEF, fração de ejeção ventricular esquerda; HR, hazard ratio; CI, intervalo de confiança.

Fonte: Reproduzido de Jhund *et al.* (98)

Figura 13. Efeito da dapagliflozina sobre os desfechos clínicos importantes ao longo de todo espectro de fração de ejeção ventricular esquerda.

Além disso, o efeito da dapagliflozina sobre a morte cardiovascular foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados analisados, exceto para a classe funcional NYHA, em que o benefício pareceu ser menor em pacientes em uma classe funcional pior (Figura 14).

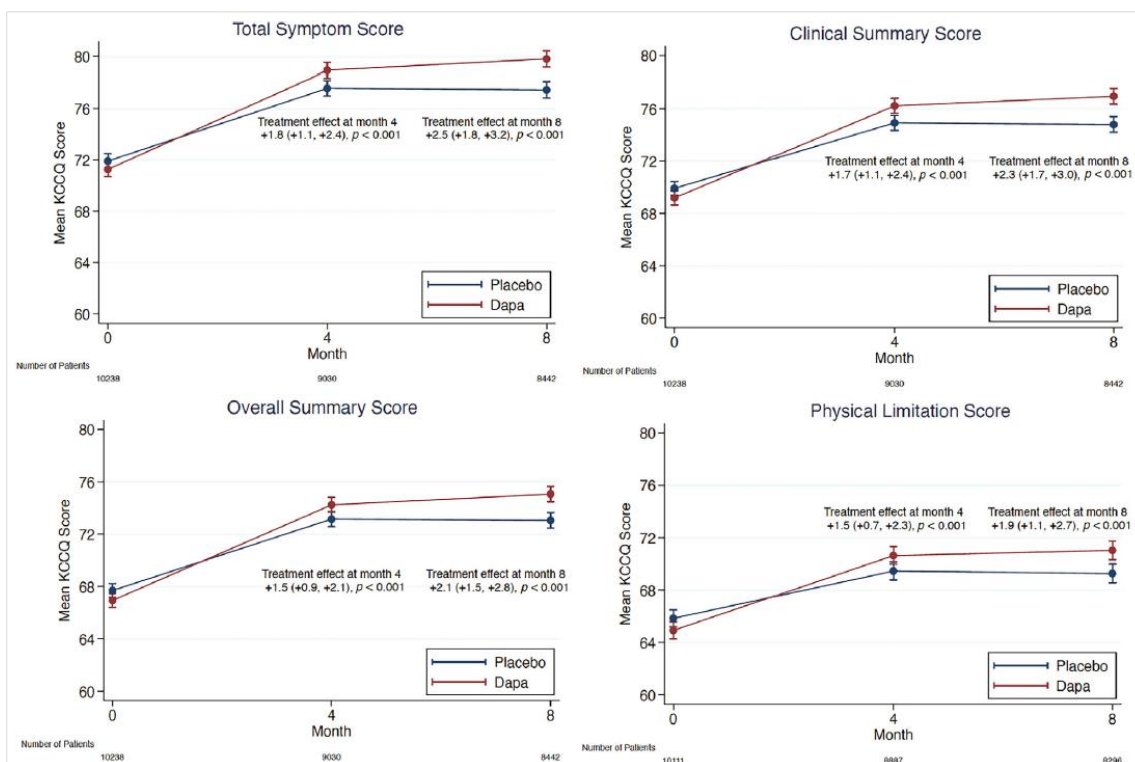


Legenda: NYHA, New York Heart Association; KCCQ-TSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; GRF, taxa de filtração glomerular; LVEF, fração de ejeção ventricular esquerda cardiovascular; NT-proBNP, fragmento N-terminal, do peptídeo natriurético tipo B; HR, hazard ratio; CI, intervalo de confiança.

Fonte: Reproduzido de Jhund *et al.* (98)

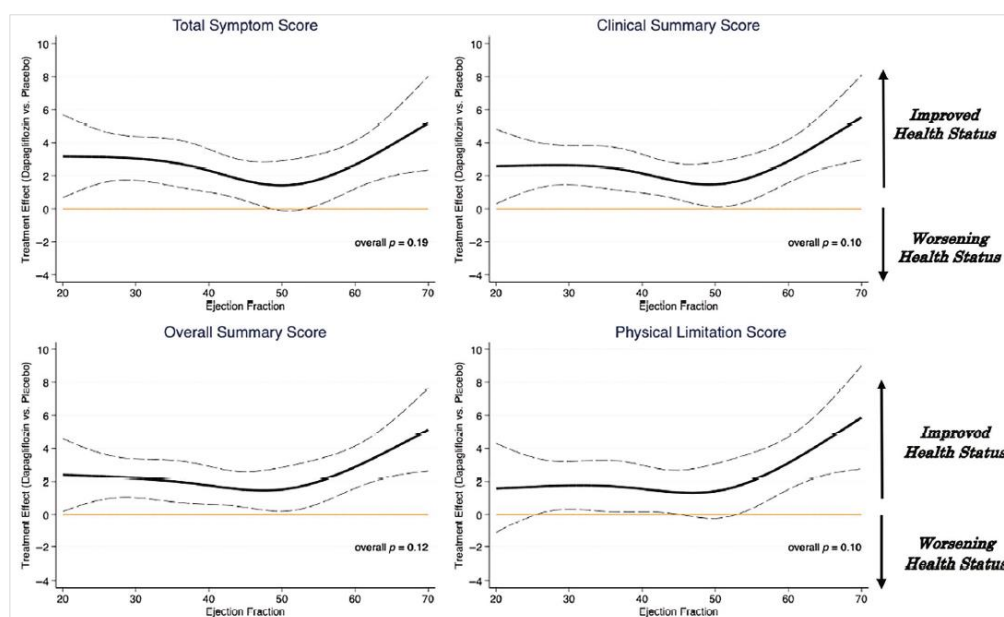
Figura 14. Efeito da dapagliflozina sobre o desfecho morte cardiovascular na análise combinada de acordo com subgrupos pré-especificados.

Uma segunda análise combinada dos estudos DELIVER (55) e DAPA-HF (70) foi realizada por Bhatt *et al.* (99) com o objetivo de examinar o efeito da dapagliflozina sobre o estado de saúde dos pacientes medido pelo KCCQ em todo o espectro de FEVE. Os participantes tratados com dapagliflozina apresentaram uma melhora significativa na média do KCCQ-TSS aos 4 meses (diferença média: +1,8 [IC95% +1,4 a +2,4]) e aos 8 meses (diferença média: +2,5 [IC95%: +1,8 a +3,2]) após a randomização (figura 15). A dapagliflozina melhorou o estado de saúde em comparação com o placebo após oito meses de tratamento em todos os domínios do KCCQ-TSS, -CS, -OS, -PLS de maneira consistente em toda a faixa de fração de ejeção, incluindo entre aqueles com FEVE > 60% (figura 16).



Fonte: Reproduzido de Bhatt *et al.* (99)

Figura 15. Efeito da dapagliflozina sobre o estado de saúde dos pacientes com IC de acordo com o KCCQ na análise combinada dos estudos DAPA-HF e DELIVER.



Fonte: Reproduzido de Bhatt *et al.* (99)

Figura 16. Efeito da dapagliflozina sobre o estado de saúde dos pacientes com IC de acordo com o KCCQ ao longo de todo espectro de fração de ejeção ventricular esquerda.

4.6 Interpretação das evidências de eficácia e segurança

O DELIVER (55) é um dos poucos ensaios clínicos publicados que demonstrou benefícios terapêuticos estatisticamente significativos para pacientes com IC e FEVE > 40%, incluindo pacientes com FEVE preservada. Foi observada uma redução estatisticamente significativa no risco do desfecho primário composto por eventos de IC ou mortalidade cardiovascular no grupo tratado com dapagliflozina comparativamente ao placebo. Essa redução é consistente com os resultados de outros estudos que avaliaram a dapagliflozina. No estudo DAPA-HF (70), que incluiu pacientes com idade ≥ 18 anos, classe funcional NYHA \geq II e FEVE $\leq 40\%$, a dapagliflozina reduziu o risco relativo de evento de IC ou mortalidade cardiovascular em 26% (HR = 0,74 [IC95% 0,65 a 0,85; $p < 0,001$]). No estudo DAPA-CKD (100), que incluiu pacientes com doença renal crônica (TGF ≥ 25 e ≤ 75 ml/min/1,73 m²), a dapagliflozina foi associada a uma redução de 29% no risco relativo de hospitalização por IC ou mortalidade cardiovascular (HR = 0,71 [IC95% 0,55 a 0,92; $p = 0,009$]).

No estudo DELIVER (55), a dapagliflozina reduziu a ocorrência do desfecho primário composto eventos de IC (hospitalização ou atendimento de emergência por IC) ou morte cardiovascular em 18% (HR = 0,82; IC95% 0,73 a 0,92; $p < 0,001$). A redução de eventos de IC foi de 21% (HR = 0,79 [IC95% 0,69 a 0,91]) enquanto a redução do risco de morte cardiovascular foi igual a 12% (HR = 0,88 [IC95% 0,74 a 1,05]) não atingindo significância estatística. No entanto, deve-se considerar que o reduzido número de eventos de morte cardiovascular neste grupo de pacientes com gravidade menor comparativamente a pacientes com IC e FEVE reduzida pode ter contribuído para este resultado. De fato, as análises combinadas dos estudos DELIVER e DAPA-HF corroboram esta hipótese já que mostraram que a dapagliflozina reduziu significativamente o risco de mortalidade por causas cardiovasculares na IC em 14% (HR 0,86; [IC 95% 0,76 a 0,97; $p=0,01$]) e o risco de mortalidade por qualquer causa em 10% (HR 0,90 [IC95%: 0,82 a 0,99; $p=0,03$]) independentemente da FEVE (98). Esses resultados são consistentes com as reduções tanto na mortalidade cardiovascular quanto na mortalidade por todas as causas relatadas nos estudos DELIVER e DAPA-HF que, com o maior poder da análise combinada, resultou em diferenças estatisticamente significativas. De forma importante, as análises combinadas dos estudos DELIVER e DAPA demonstraram que o efeito da dapagliflozina em todos os desfechos relevantes é independente da FEVE, ou seja, ocorrem em todo o espectro da FEVE, inclusive entre pacientes com FEVE > 60% ((98,99).

O benefício do tratamento com dapagliflozina em eventos de IC e morte cardiovascular foi observado em todos os subgrupos pré-especificados analisados, incluindo aqueles definidos pela FEVE, sem que fosse observada redução do efeito no grupo com FEVE mais elevada (> 60%) ou naqueles com FEVE melhorada. Todas as análises post-hoc identificadas confirmam esses resultados e demonstram que o efeito da dapagliflozina se mantém em pacientes com características diversas, sejam elas demográficas ou clínicas, incluindo a terapia de IC de base. Este é um dado importante pois confirma que a adição da dapagliflozina à

terapia padrão é eficaz e segura, independentemente dos medicamentos já em uso pelo paciente.

Diante da grande morbidade associada à IC, melhorar os sintomas da doença é um objetivo primordial no manejo dos pacientes. No estudo DELIVER (55), a dapagliflozina proporcionou benefícios sintomáticos de acordo com o escore KCCQ-TSS (mudança média em relação ao basal de +2,4 [IC95% 1,5 a 3,3] pontos vs. placebo; $p < 0,001$). Da mesma forma, no estudo PRESERVED-HF, o tratamento de 12 semanas com dapagliflozina foi associado a melhorias estatisticamente significativas nos sintomas relatados pelo paciente, limitação física e capacidade do exercício (68). Já no estudo DETERMINE-Preserved (70), embora a dapagliflozina não tenha apresentado um efeito estatisticamente significativo no escore KCCQ-TSS, o aumento mediano observado (+3,2 [IC95% 0,4 a 6,0]) foi semelhante àqueles obtidos nos estudos DELIVER (55), e PRESERVED-HF (68), e o valor de p foi de significância estatística limítrofe (0,079) (70). A mudança mediana no escore KCCQ-PLS (+3,1 [IC 95% -0,1 a 5,4]) no DETERMINE-Preserved não foi significativa (70), mas também indica um aumento assim como observado no DELIVER (+1,9 [IC95% 0,9, 3,0]) (55). Não é possível afirmar que estes resultados reflitam, de fato, um menor efeito da dapagliflozina no grupo de pacientes estudado ou se foi limitado pelo poder do estudo e um tamanho amostral relativamente pequeno em comparação ao DELIVER (55).

O perfil de segurança da dapagliflozina já é bem estabelecido (6) e os resultados de segurança dos estudos envolvendo pacientes com FEVE > 40% confirmam que a dapagliflozina é bem tolerada também por este grupo de pacientes. Nos estudos DELIVER, PRESERVED-HF e DETERMINE-Preserved (55,68,70), a ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos dapagliflozina e placebo e não houve diferença na incidência de eventos adversos que levassem à descontinuação do tratamento. No estudo DELIVER (47), efeitos adversos que levaram à interrupção da dapagliflozina ou placebo ocorreram em apenas 182 (5.8%) e 181 (5.8%) dos pacientes, respectivamente. Da mesma forma, outros eventos adversos foram infrequentes em ambos os grupos: amputações (19 [0.6%] e 25 [0.8%], respectivamente), cetoacidose diabética provável ou definida (2 [0.1%] e 0 [0%], respectivamente), evento de hipoglicemia maior (6 [0.2%] e 7 [0.2%], respectivamente) e depleção de volume que potencialmente levou a suspensão dos tratamentos (42 [1.3%] e 32 [1.0%], respectivamente).

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E OUTROS ÓRGÃOS GOVERNAMENTAIS

Em 2023, a agência *The National Institute for Health and Care Excellence- NICE* do Reino Unido recomendou o uso da dapagliflozina como uma opção para tratamento da insuficiência cardíaca crônica sintomática com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida em adultos (61). A recomendação levou em consideração o fato de que o cuidado padrão atual para IC com FEVE > 40% apenas gerencia os sintomas, mas não reduz as hospitalizações por IC. De acordo com agência, a evidência de ensaios clínicos mostra que

a dapagliflozina mais o cuidado padrão é eficaz na redução de eventos de IC e morte cardiovascular e que a análise econômica mostrou que a intervenção é custo-efetiva.

No mesmo ano, a dapagliflozina teve a sua indicação ampliada para incluir pacientes com IC e FEVE > 40% no programa Pharmaceutical Benefits Scheme do governo Australiano (101)

6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Análise de custo-efetividade

Nesta seção, será apresentado o modelo de custo-utilidade elaborado para avaliar os custos e benefícios advindos da incorporação do medicamento Forxiga® (dapagliflozina) no SUS para tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ligeiramente reduzida ou preservada a ser apreciado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

6.1.1 Características do modelo:

Perspectiva

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (102) foi adotada a perspectiva do SUS como pagador de forma que apenas custos médicos diretos foram considerados.

População

A população alvo considerada no modelo são pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FEVE > 40%) em tratamento com terapia padrão disponível no SUS.

Intervenção e comparador

As intervenções comparadas são terapia padrão em associação com dapagliflozina versus terapia padrão isolada.

Horizonte temporal

Para capturar os impactos em custos e benefícios do tratamento, um horizonte *lifetime* foi escolhido. Adotou-se como idade inicial da coorte de pacientes no modelo, a idade média do estudo da coorte brasileira de Araújo *et al.* (103) que foi de 60,3 anos. Dessa forma, considerando-se a expectativa de vida da população brasileira, um seguimento total de 20 anos foi considerado suficiente para a análise.

Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (102), foi adotada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

Estrutura do modelo

A estrutura do modelo proposto visa representar a evolução da doença no que tange aos eventos mais impactantes na vida dos pacientes com IC e FEVE > 40% que são a hospitalização e a mortalidade e, desta forma, quantificar os custos e benefícios da adição da dapagliflozina à terapia padrão disponível no SUS. Essa proposta se justifica tendo em vista que o impacto econômico relacionado à IC com FEVE > 40% é impulsionado principalmente por altas taxas de hospitalizações (33).

Foi elaborado um modelo de Markov constituído por três estados de saúde conforme apresentado na figura 17. Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de saúde “Estável” e podem transitar para os demais estados, ou seja, “Hospitalização” ou “Morte”. Pacientes no estado “Hospitalização” podem retornar ao estado “Estável” ou morrer.

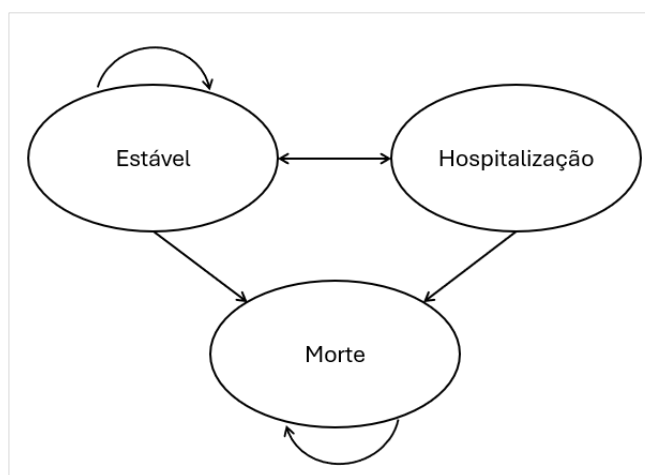


Figura 17. Estrutura do modelo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida.

Os ciclos do modelo foram anuais, considerados suficientes para capturar o impacto das hospitalizações e mortes nessa população. Assumiu-se como pressuposto que só ocorreria um episódio de

hospitalização por ano e que o mesmo teria uma duração de 7,9 dias, que é a duração média das internações por IC de acordo com dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).

6.1.2 Probabilidades de transição

Risco de hospitalização

Para estimar o risco de hospitalização, foram utilizadas as taxas de hospitalização observadas no estudo DELIVER (55) para o grupo de pacientes tratados com dapagliflozina e para o grupo placebo, que foram iguais a 5,0 e 6,5 episódios por 100 pacientes-ano, respectivamente. Estas taxas foram transformadas em probabilidades anuais de transição resultando em riscos de hospitalização iguais a 4,89% para a coorte tratada com dapagliflozina e 6,29% para a coorte tratada apenas com terapia padrão.

Risco de morte

Para estimar o risco de morte, foram utilizados os resultados do estudo DELIVER (55) em que a taxa de morte por todas as causas por 100 pacientes-ano foi igual a 7,6 no grupo placebo versus 7,2 no grupo dapagliflozina. As taxas foram transformadas em probabilidades anuais de transição resultando em riscos de morte iguais a 6,95% para a coorte tratada com dapagliflozina e 7,32% para a coorte tratada apenas com terapia padrão. Estas foram as probabilidades anuais de morte a partir do estado “estável”. Para o risco de morte de pacientes hospitalizados foi considerada a média da mortalidade observada entre os anos 2017 e 2022 para pacientes internados por IC de acordo com dados do DATASUS que foi igual a 11,77% ao ano, independentemente do uso de dapagliflozina.

Descontinuação do tratamento com dapagliflozina

O modelo econômico considerou uma taxa de abandono do tratamento com dapagliflozina tal qual observado no estudo DELIVER (55). Neste estudo, 14,2% dos pacientes tratados com dapagliflozina e 14,1% dos pacientes no grupo placebo abandonaram o tratamento em um seguimento com mediana igual a 2,3 anos. Esta probabilidade de abandono em 2,3 anos foi convertida à probabilidade anual resultando em um risco de abandono igual a 6,44% ao ano. De maneira conservadora, considerou-se que não haveria mais abandono do tratamento após o terceiro ano. As probabilidades de abandono descritas foram consideradas no cálculo dos custos anuais de tratamento com dapagliflozina.

Foi realizada análise do tipo “full ITT”, ou seja, os custos relacionados à descontinuação do tratamento foram considerados, porém os parâmetros de eficácia não foram ajustados de acordo com a troca de tratamento. Ou seja, considerou-se que pacientes que descontinuam a dapagliflozina estão sujeitos ao mesmo risco de hospitalização e morte dos pacientes que continuaram seu tratamento com

dapagliflozina. A análise full ITT é recomendada pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nos casos de switching, ou seja, troca de tratamento durante o horizonte temporal. Essa recomendação visa evitar vieses e a subestimação dos benefícios da tecnologia (104) dado que a análise por intenção de tratar (ITT) em ensaios inclui todos os pacientes de acordo com a sua alocação na randomização, mesmo aqueles que descontinuaram ou trocaram de tratamento (105). Além disso, é uma técnica que vem sendo considerada como apropriada em outros relatórios da CONITEC (106).

6.1.3 Custos

Foram incluídos no modelo apenas custos diretos relacionados ao tratamento farmacológico, acompanhamento ambulatorial dos pacientes estáveis e hospitalização. Os custos foram estimados considerando um mês com 30,42 dias e 12 meses ao ano.

Custo do tratamento farmacológico:

O custo do tratamento com dapagliflozina considerou a posologia recomendada em bula para pacientes com IC que é de um comprimido diário de 10 mg de dapagliflozina. O preço proposto para o medicamento é de R\$ 66,59 (ICMS 18%) a caixa com 30 comprimidos, com desconto de 49,21% sob o PMVG 18% e um preço por comprimido de R\$ 2,22, o que totaliza um custo anual de tratamento igual a R\$ 810,39. Não foram incluídos os custos do tratamento padrão pois eles são iguais em ambos os braços comparadores.

Quadro 7. Posologia e Custos do tratamento

Apresentação	Preço proposto ¹ (ICMS 18%)	Preço Fábrica ² (PF) 18%	Preço Máximo de Venda ao Governo ² (PMVG 18%)	Preço praticado em compras públicas ³ (ICMS 18%)
Forxiga (dapagliflozina) Caixa com 30 comprimidos 10mg	R\$ 66,59	R\$ 167,07	R\$ 131,10	R\$ 2,22 por comprimido

1Preço proposto pelo demandante referente a apresentação de 10 mg em embalagem com 30 comprimidos (considerando ICMS 18%). 2 Lista de preços de medicamentos – Preço Fábrica (PF) ICMS 18% e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Acesso em 30/07/2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. 3. Preço da compra mais recente (30/08/2024). Acesso em 04/09/2024. <http://bps.saude.gov.br/>

Custo do acompanhamento, hospitalização e morte

Os custos do acompanhamento, hospitalização e morte de pacientes com IC foram obtidos a partir do Relatório de recomendação Conitec nº 734 de junho de 2022 que avaliou o uso da dapagliflozina para o

tratamento da IC com FEVE reduzida, e foram iguais a R\$ 1.033,06, R\$ 2.924,18 e R\$ 4.123,59, respectivamente.

De acordo com dados do SIH/SUS, uma internação por IC dura em média 7,9 dias e, portanto, o custo do acompanhamento anual foi estimado proporcionalmente aos dias do ano em que o paciente não estava internado. Assim, no ano em que ocorresse uma hospitalização, incidiriam os custos da hospitalização e os custos do seguimento referentes aos 357,3 dias não hospitalizado (365,2 dias do ano menos 7,9 dias da internação).

Tabela 7. Custos anuais considerados na análise de custo-utilidade

Item	Custo anual
Dapagliflozina	R\$ 810,39
Manejo da IC	R\$ 1.033,06
Hospitalização por IC	R\$ 2.924,18
Morte	R\$ 4.123,59

6.1.4 Utilidades

A estimação dos valores de utilidade considerados no presente modelo foi realizada a partir das utilidades relatadas no relatório de recomendação da CONITEC sobre a incorporação da empagliflozina para o tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40%, os quais foram considerados adequados pela comissão. Eles foram mensurados durante o estudo EMPEROR-Preserved (107) que avaliou a eficácia da empagliflozina, outro inibidor de SGLT-2, em pacientes com IC e FEVE > 40%. Neste estudo, o instrumento EQ-5D foi aplicado a pacientes brasileiros e os valores de utilidade foram calculados considerando-se a tabela de valores brasileira. A utilidade média para as classes NYHA II e III/IV foram respectivamente de 0,6742 e 0,6020.

No modelo do caso base, de maneira conservadora e visando à simplificação, os pacientes não foram categorizados de acordo com o KCCQ ou pela NYHA. A utilidade média empregada para pacientes com IC e FEVE > 40% no estado “estável” foi estimada pela média dos valores de utilidade para as classes NYHA II e III/IV obtidas no estudo EMPEROR-preserved (57,107) mencionadas acima ponderada de acordo com a proporção de pacientes em cada uma destas classes funcionais observada no estudo DELIVER (55) que foram 73,9% e 26,1% dos pacientes nas classes II e III/IV, respectivamente. A utilidade média obtida e empregada no modelo para pacientes estáveis foi igual a 0,6554.

Para o evento de hospitalização por IC foi empregada uma desutilidade igual a $-0,3115 \pm 0,074$ no ano em que o paciente é internado, da mesma forma em que foi realizado no relatório de recomendação da Conitec mencionado anteriormente (107), conforme relatório. Com isso, a utilidade no ano em que ocorre a hospitalização foi estimada em 0,3439 (ou seja, 0,3115 subtraído de 0,6554).

A tabela 8 a seguir apresenta todos os parâmetros utilizados no modelo com suas respectivas

estimativas pontuais, limites inferior e superior e funções de densidade de probabilidade empregados na análise de sensibilidade.

Tabela 8. Parâmetros empregados na análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

Descrição do parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Função de densidade de probabilidade
Probabilidade anual de hospitalização placebo	6,29%	5,03%	7,55%	Beta
Probabilidade anual de hospitalização dapagliflozina	4,88%	3,90%	5,85%	Beta
Probabilidade anual de morte placebo	7,32%	6,95%	8,78%	Beta
Probabilidade anual de morte dapagliflozina	6,95%	5,56%	7,32%	Beta
Probabilidade anual de morte em hospitalizados	11,77%	9,42%	14,12%	Beta
Probabilidade anual de abandono do tratamento com dapagliflozina	6,44%	0,00%	7,73%	Normal
Utilidade estável	0,66	0,52	0,79	Beta
Utilidade hospitalização	0,34	0,28	0,41	Beta
Custo anual do acompanhamento (R\$)	1.033,06	826,45	1.239,67	Gamma
Custo anual da hospitalização (R\$)	3.934,89	3.147,91	4.721,87	Gamma
Custo da morte (R\$)	4.123,59	3711,23	4535,95	Gamma
Custo anual dapagliflozina (R\$)	R\$ 810,39	R\$ 648,60	R\$ 972,89	Gamma
Taxa anual de desconto efetividade	5%	-	-	-
Taxa anual de desconto custos	5%	-	-	-

6.1.5 Resultados do modelo econômico

O uso combinado de dapagliflozina e terapia padrão reduziu a taxa de hospitalização e mortalidade de pacientes com IC com FEVE > 40%. O custo incremental por paciente foi de R\$ 5.073,44 e a efetividade incremental igual a 0,2 QALY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 24.760,28 (tabela 9). Esse resultado demonstra que a associação de dapagliflozina à terapia padrão no tratamento da IC com FEVE > 40% é custo-efetiva, considerando-se um limiar de custo-efetividade de R\$ 40.000,00 (108).

Cabe ressaltar que a dapagliflozina é custo-efetiva ainda que as premissas do modelo tenham sido conservadoras, por não considerarem ganhos em qualidade de vida com a melhora dos sintomas ou mudança de classe funcional NYHA, os quais são tradicionalmente implementados nos modelos de IC (109). Este

cenário foi explorado em um modelo alternativo que será apresentado adiante.

Tabela 9. Resultados da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

Comparadores	Custos (R\$)	QALYs	Efetividade incremental	Custo Incremental (R\$)	RCEI (R\$)
Terapia padrão	11.381,44	4,64	0,20	5.073,44	24.760,28
Terapia padrão e dapagliflozina		4,85			
	16.454,87				

6.1.6 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade determinística univariada

Na análise de sensibilidade determinística univariada, os parâmetros com maior impacto no modelo foram as probabilidades de hospitalização no grupo do tratamento padrão e a utilidade do grupo “Estável”. Todas as análises ficaram abaixo do limiar de 40 mil reais por QALY (figura 18).

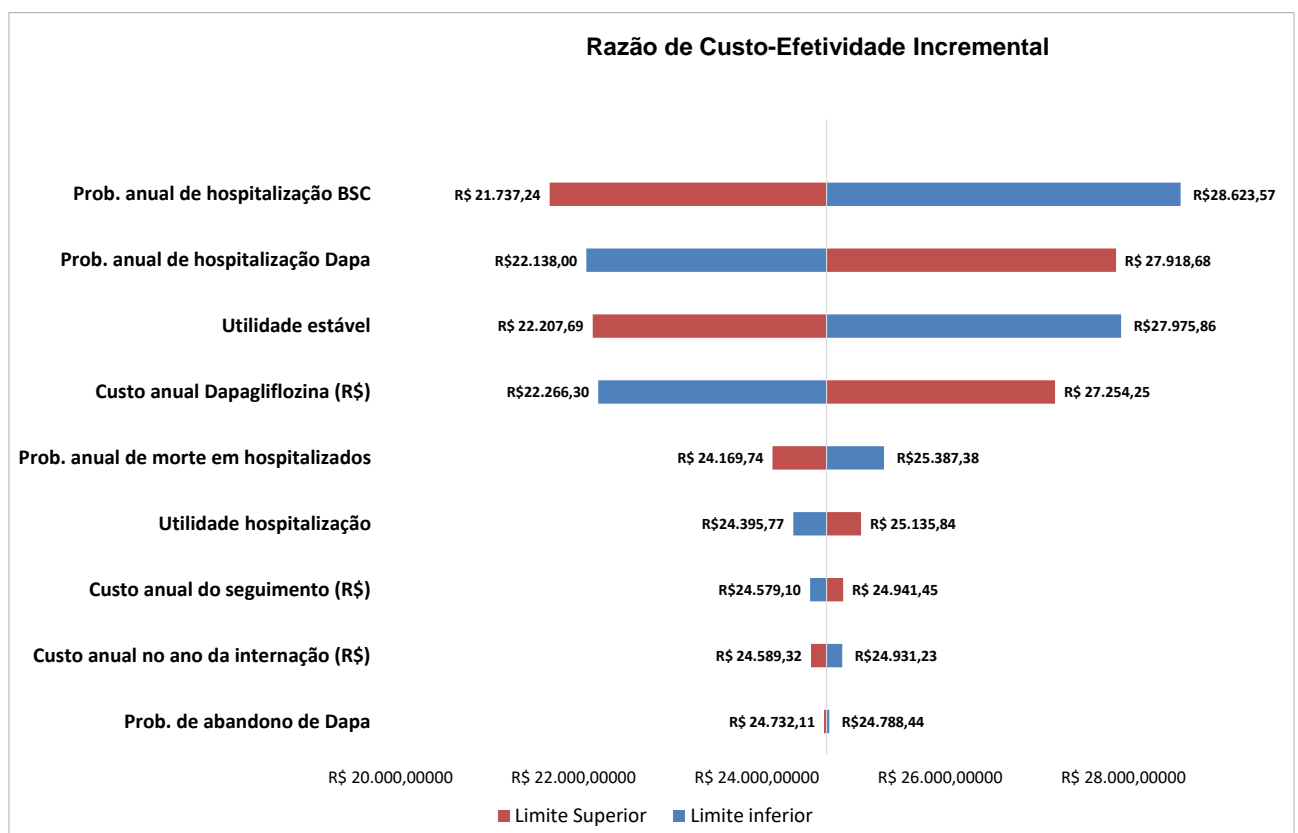


Figura 18. Gráfico de Tornado da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

Análise de sensibilidade probabilística

Em todas as 1.000 simulações realizadas na análise probabilística, o uso da dapagliflozina foi mais efetivo que a terapia padrão isolada. Além disso, em 100% delas, a dapagliflozina foi considerada custo-efetiva diante de um limiar de custo-efetividade igual a R\$ 40.000,00/QALY (figura 19) (108). Estes resultados demonstram que o modelo elaborado é robusto e conservador corroborando a custo-efetividade da dapagliflozina no cenário da IC com FEVE > 40% no Brasil. A curva de aceitabilidade é apresentada na figura 20.

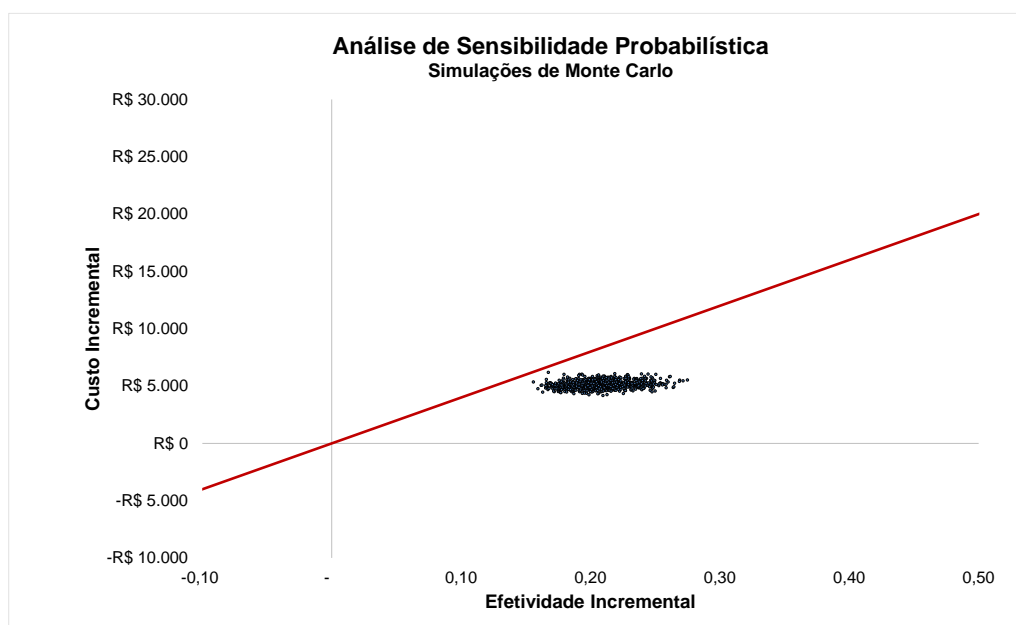


Figura 19. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo-utilidade sobre incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

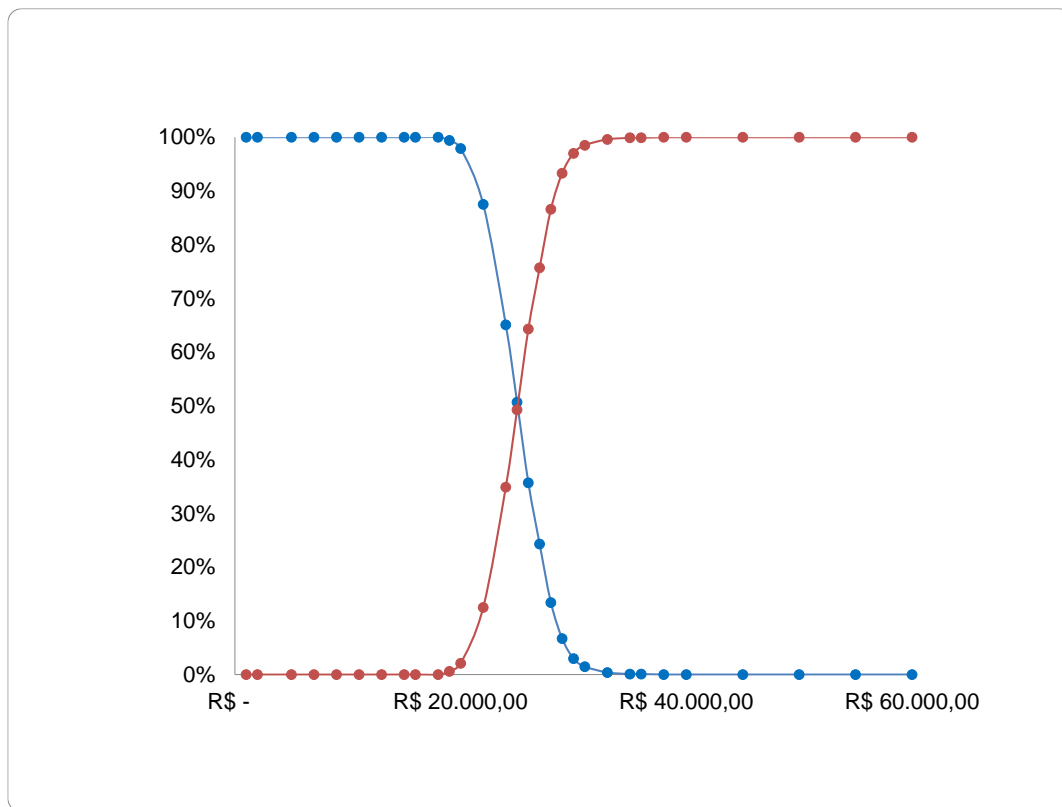
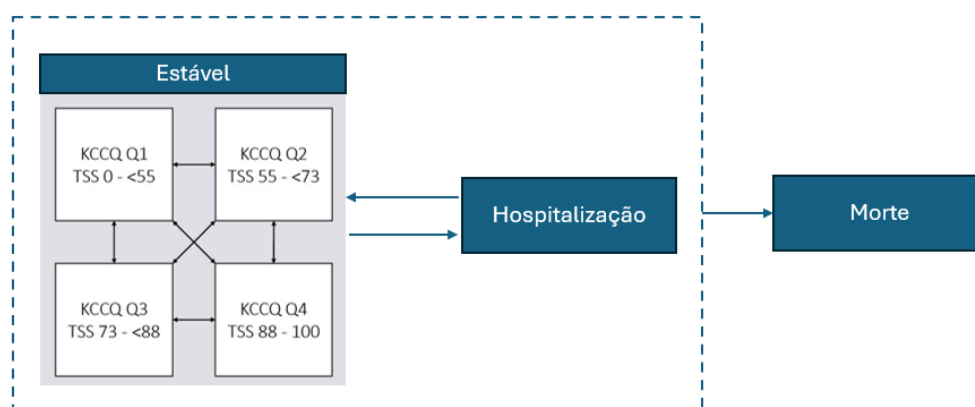


Figura 20. Curva de aceitabilidade do modelo de custo-utilidade sobre incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

Análise de cenário

Os benefícios da dapagliflozina não se restringem à redução do risco de hospitalização. Como demonstrado pelas evidências científicas, a dapagliflozina também é capaz de levar à melhora dos sintomas da IC. Por isso, um modelo alternativo foi elaborado de forma a incorporar o efeito da dapagliflozina no escore total (TSS, total summary score) do KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) que quantifica a frequência e gravidade dos sintomas dos pacientes. Assim, além das transições previstas no modelo econômico do caso base, ou seja, hospitalização ou morte, também foram incorporadas as transições entre os quartis do KCCQ-TSS representados pelos estados KCCQ1, KCCQ2, KCCQ3 e KCCQ4. Ressalta-se que o uso dos quartis de KCCQ-TSS como estados de saúde em modelos econômicos sobre IC já foi avaliado e aceito em pareceres recentes da Conitec (58,107). Este modelo não foi adotado no caso visando a simplificação da análise e para demonstrar que o benefício da dapagliflozina na redução do risco de hospitalização por si só já torna o medicamento custo-efetivo. A estrutura do modelo alternativo é apresentada na figura 21.



Legenda: KCCQ Q TSS, quartil do escore total do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*.

Figura 21. Estrutura do modelo econômico alternativo.

De forma a representar adequadamente a dinâmica da transição entre os quartis do KCCQ-TSS, foram adotados ciclos mensais neste modelo. Por isso, todas as probabilidades e custos apresentados na tabela 8 foram transformados de anuais para mensais. As probabilidades mensais de transição entre os quartis do KCCQ-TSS, bem como os valores de utilidade para cada um destes estados, foram estimadas a partir dos dados do estudo DELIVER (55). A lista dos parâmetros empregados no modelo e seus respectivos valores são apresentados no Apêndice 2.

A tabela 10 apresenta os resultados obtidos. A incorporação dos benefícios da dapagliflozina na melhora dos sintomas dos pacientes no modelo econômico levou a uma redução do RCEI para R\$ 20.886,48 por QALY adicional. Este resultado confirma que o modelo do caso base foi de fato conservador ao não considerar os efeitos da dapagliflozina na redução de sintomas e, novamente, que a dapagliflozina é uma tecnologia custo-efetiva para o tratamento de pacientes com IC com IC com FEVE > 40%.

Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade da incorporação da dapagliflozina para tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada no cenário alternativo.

Comparadores	Custos (R\$)	QALYs	Efetividade incremental	Custo Incremental (R\$)	RCEI (R\$)
Terapia padrão	12.558,96	5,74			
Terapia padrão e dapagliflozina	17.972,98	6,00	0,26	5.414,02	20.886,48

6.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do Forxiga® (dapagliflozina) para tratamento da IC com FEVE > 40%. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (110) e, desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de cinco anos. Trata-se de uma análise dinâmica realizada a partir do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade.

6.2.1 População elegível

A fim de subsidiar a estimativa populacional, foi realizada uma revisão dos recentes relatórios de recomendação da Conitec sobre a incorporação de tecnologias para tratamento da IC. Foram identificados três documentos:

- “Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida” de novembro de 2018 (111);
- “Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides” de junho de 2022 (58);
- “Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III” de novembro de 2022 (107).

Os principais parâmetros para estimação da população elegível empregados nestes relatórios estão sumarizados no quadro 8:

Quadro 8. Parâmetros de prevalência e *market share* empregados nas análises de impacto orçamentário de relatórios de recomendação da Conitec recentes sobre a incorporação de tecnologias para tratamento da insuficiência Cardíaca:

Relatório	População	Prevalência da IC	Market share
Sacubitril/valsartana (111)	Adultos com idade entre 18 e 75 anos	1,15%* com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1-10% Ano 2-15% Ano 3-20% Ano 4-25% Ano 5-30%

Dapagliflozina (58)	adultos com idade entre 18 e 70 anos	1,10%*** com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1-10% Ano 2-20% Ano 3-30% Ano 4-40% Ano 5-50%
Empagliflozina (107)	adultos com idade entre 18 e 90 anos	1,15%* com crescimento anual de 2,12%**	Ano 1-10% Ano 2-20% Ano 3-30% Ano 4-40% Ano 5-50%

Fontes: *Brasil, 2022 (111), **Benjamin *et al.* (112), ***Nogueira *et al.* (113)

Para prevalência da IC na população brasileira foi adotado o valor de 1,10% estimado por Nogueira *et al.* a partir de dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 (113), considerando uma taxa de crescimento anual de 2,12% (112), o que resultou em uma prevalência de 1,82% para o ano de 2025, chegando a 1,98% em 2029, último ano do horizonte temporal da análise. Conforme mostrado no quadro 8, estes parâmetros foram considerados adequados de acordo com a avaliação da Conitec, e visam manter a consistência com relatórios recentes da comissão.

Nesta análise, foram considerados apenas pacientes com classes NYHA II a IV o que corresponde a 52,86% (103). Em seguida, foi estimado o total de pacientes com IC e FEVE > 40%, aplicando-se o percentual de 44,9%, com base em dados do registro *Global Congestive Heart Failure* (114), mesmo percentual empregado em relatório anterior da Conitec (107).

Atualmente no SUS, pacientes com DM2 e DRC com indicação já fazem uso de dapagliflozina. Tendo em vista a alta prevalência destas comorbidades na população com IC, seria razoável considerar que um percentual de pacientes elegíveis já faz uso do medicamento, o que de fato já foi recomendado em decisões anteriores da Conitec (58). Por isso, pacientes com DM2 e DRC foram desconsiderados no cálculo da população elegível. Como não há dados precisos sobre o percentual de pacientes com IC e diabetes e/ou DRC no Brasil, este foi estimado a partir dos percentuais observados no estudo DELIVER (55) (44,8% para DM2 e 49% para DRC), considerando-se que 27% dos pacientes com DM2 também apresentam DRC (115) a fim de evitar a dupla contagem dos pacientes que apresentam as duas comorbidades. Com isso, estimou-se que 32,71% ($44,8\% \times [100\% - 27\%]$) dos pacientes com IC têm DM2 sem DRC; 12,10% ($44,8\% \times 27\%$) apresentam DM2 com DRC e 36,92% ($49\% - 12,10\%$) têm apenas DRC. A tabela 11 apresenta os valores dos parâmetros empregados para estimar a população elegível:

Tabela 7. População estimada no caso-base da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Anos				
	2025	2026	2027	2028	2029
População brasileira adultos (116)	160.600.523	162.166.361	163.624.456	165.026.861	166.375.797

Prevalência IC (112,113)	1,82%	1,86%	1,90%	1,94%	1,98%
Classe funcional NYHA II a IV (103)	52,86%	52,86%	52,86%	52,86%	52,86%
Fração de ejeção > 40% (114)	44,9%	44,9%	44,9%	44,9%	44,9%
Incidentes	0	21.613	21.733	22.076	22.430
Prevalentes	693.701				
Percentual com diabetes sem DRC (55,115)	32,71%	32,71%	32,71%	32,71%	32,71%
Percentual com diabetes com DRC (55,115)	12,10%	12,10%	12,10%	12,10%	12,10%
Percentual com DRC sem diabetes (55,115)	36,92%	36,92%	36,92%	36,92%	36,92%
Prevalência de DRC entre diabéticos (115)	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%	27,00%
Prevalentes não contemplados em recomendações anteriores	126.780				
Incidentes não contemplados em recomendações anteriores	0	3.950	3.972	4.035	4.099

6.2.2 Market share

Em linha com relatórios anteriores da Conitec, considerou-se, de maneira conservadora, uma difusão gradual do uso da dapagliflozina com um *market share* estimado de 10% no primeiro ano e crescimento anual de 10%, chegando a 50% no quinto ano (58,107).

Como cenários alternativos, foi explorado um market share mais conservador e outro mais agressivo (tabela 12).

Tabela 8. Market share considerados no caso base e nos cenários alternativos

Market share	2025	2026	2027	2028	2029
Caso base	10%	20%	30%	40%	50%
Conservador	7%	10%	14%	19%	25%
Agressivo	15%	25%	38%	50%	65%

6.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram aqueles estimados no modelo econômico, seja para os pacientes tratados com dapagliflozina quanto para aqueles que receberam apenas tratamento padrão. Estes custos incluíram aqueles relacionados aos medicamentos, acompanhamento médico e hospitalização e estão descritos na seção 5.

Como foi apresentado no modelo de custo-utilidade, os custos foram apurados de acordo com o tempo de permanência do paciente em cada um dos estados de saúde e estimados até o óbito do paciente ou o término do horizonte temporal, o que ocorresse primeiro. Os pacientes prevalentes no primeiro ano (coorte 1) foram acompanhados ao longo dos cinco anos do impacto orçamentário. Os pacientes incidentes no segundo ano (coorte 2) foram acompanhados por quatro anos e assim sucessivamente conforme quadro 9. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (110).

Quadro 9. Quadro Racional para acompanhamento dos pacientes no impacto orçamentário

Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4	Coorte 5
	Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3	Coorte 4
		Coorte 1	Coorte 2	Coorte 3
			Coorte 1	Coorte 2
				Coorte 1

6.2.4 Resultados

A incorporação da dapagliflozina para tratamento de pacientes com IC e FEVE > 40% resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 8,2 milhões no primeiro ano e R\$ 101,6 milhões no acumulado em cinco anos (tabela 13).

Tabela 9. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada.

Ano	Impacto orçamentário sem dapagliflozina	Impacto orçamentário com dapagliflozina	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 182.798.833,02	R\$ 191.030.815,94	R\$ 8.231.982,91
2026	R\$ 174.756.945,18	R\$ 189.676.887,90	R\$ 14.919.942,72
2027	R\$ 167.284.295,23	R\$ 187.552.470,72	R\$ 20.268.175,49
2028	R\$ 160.389.706,04	R\$ 186.669.455,75	R\$ 26.279.749,71
2029	R\$ 154.111.842,42	R\$ 186.108.127,17	R\$ 31.996.284,75
Total em 5 anos	R\$ 839.341.621,90	R\$ 941.037.757,47	R\$ 101.696.135,58

No cenário com market share mais conservador, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 51.161.864,78 em cinco anos (tabela 14).

Tabela 10. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada no cenário conservador.

Ano	Impacto orçamentário sem dapagliflozina	Impacto orçamentário com dapagliflozina	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 182.798.833,02	R\$ 188.561.221,06	R\$ 5.762.388,04
2026	R\$ 174.756.945,18	R\$ 182.216.916,54	R\$ 7.459.971,36
2027	R\$ 167.284.295,23	R\$ 176.742.777,13	R\$ 9.458.481,89
2028	R\$ 160.389.706,04	R\$ 172.872.587,15	R\$ 12.482.881,11
2029	R\$ 154.111.842,42	R\$ 170.109.984,79	R\$ 15.998.142,37
Total em 5 anos	R\$ 839.341.621,90	R\$ 890.503.486,68	R\$ 51.161.864,78

No cenário com market share mais agressivo, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ R\$ 130.777.979,43 em cinco anos (tabela 15).

Tabela 11. Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação da dapagliflozina para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção ligeiramente reduzida ou preservada no cenário agressivo.

Ano	Impacto orçamentário sem dapagliflozina	Impacto orçamentário com dapagliflozina	Impacto orçamentário incremental
2025	R\$ 182.798.833,02	R\$ 195.146.807,40	R\$ 12.347.974,37
2026	R\$ 174.756.945,18	R\$ 193.406.873,58	R\$ 18.649.928,40
2027	R\$ 167.284.295,23	R\$ 192.619.514,59	R\$ 25.335.219,36
2028	R\$ 160.389.706,04	R\$ 193.239.393,18	R\$ 32.849.687,14
2029	R\$ 154.111.842,42	R\$ 195.707.012,59	R\$ 41.595.170,17
Total em 5 anos	R\$ 839.341.621,90	R\$ 970.119.601,33	R\$ 130.777.979,43

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até recentemente, a maioria dos ensaios clínicos falharam em demonstrar benefícios clínicos significativos para tratamentos de pacientes com IC e uma FEVE > 40%. Como tal, não existiam tratamentos direcionados ou modificadores da doença indicados para tratar essa população de pacientes. Sem um tratamento eficaz e bem tolerado, os pacientes com IC e uma FEVE > 40% experimentam resultados clínicos negativos e impacto na expectativa de vida. Portanto, há uma necessidade urgente de novos tratamentos capazes de reduzir a mortalidade e morbidade destes pacientes e melhorar a sua qualidade de vida.

Existem evidências robustas de que a dapagliflozina é eficaz na redução de eventos de IC e de mortalidade, independentemente da FEVE. O tratamento com dapagliflozina oferece alívio sintomático significativo em pacientes com IC e uma FEVE > 40% com base nos estudos DELIVER e PRESERVED-HF. Dado que a IC e uma FEVE > 40% estão associadas a um ônus econômico substancial, principalmente devido às altas taxas de hospitalização, a incorporação da dapagliflozina promoveria a redução do uso de recursos de saúde na insuficiência cardíaca e do ônus econômico da doença para o SUS. Além disso, o modelo de custo-utilidade foi considerado robusto e mostrou que a dapagliflozina é uma intervenção altamente custo-efetiva, com razão de custo-efetividade significativamente inferior ao limiar estabelecido pelo Ministério da Saúde. Digno de nota, este resultado foi obtido tanto em uma análise conservadora, quanto em uma análise contemplando os ganhos de utilidade com a melhora na classificação NYHA.

Atualmente, pacientes com IC e FEVE reduzida já têm acesso à dapagliflozina no SUS e, portanto, a sua incorporação para pacientes com IC e FEVE > 40% significa expandir o acesso aos benefícios do medicamento para uma parcela significativa dos pacientes com IC que, apesar de apresentarem uma morbidade similar a dos pacientes com ICFeR, ainda não possuem acesso a opções terapêuticas comprovadamente eficazes no SUS.

8 REFERÊNCIAS

1. Henning RJ. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World J Cardiol.* 2020 Jan 26;12(1):7–25.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024 Jan 3;26(1):5–17.
3. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Jun 3;13(6):368–78.

4. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;
5. Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen HD, et al. Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology.* 2011 Sep 17;100(9):755–64.
6. Desai N, Olewinska E, Famulska A, Remuzat C, Francois C, Folkerts K. Heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A review of disease burden and remaining unmet medical needs within a new treatment landscape. *Heart Fail Rev.* 2024 Feb 27;
7. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec 6;19(12):1574–85.
8. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May 8;20(5):853–72.
9. Zareini B, Blanche P, D’Souza M, Elmegaard Malik M, Nørgaard CH, Selmer C, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020 Jul;13(7).
10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res.* 2019 May 24;124(11):1598–617.
11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2022 May;79(17):1757–80.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
14. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2020 Mar 24;141(12):1001–26.
15. Edelmann F. Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz. *Herz.* 2015 Apr 26;40(2):176–84.
16. Bhatia RS, Tu J V., Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *New England Journal of Medicine.* 2006 Jul 20;355(3):260–9.
17. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016 Dec 21;16(1):232.

18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jul 20;355(3):251–9.
19. Kontogeorgos S, Thunström E, Johansson MC, Fu M. Heart failure with preserved ejection fraction has a better long-term prognosis than heart failure with reduced ejection fraction in old patients in a 5-year follow-up retrospective study. *Int J Cardiol*. 2017 Apr;232:86–92.
20. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Jul 2;33(14):1750–7.
21. Cestari VRF, Garces TS, Sousa GJB, Maranhão TA, Souza JD, Pereira MLD, et al. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arq Bras Cardiol*. 2021 Nov 17;
22. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;
23. Albuquerque DC de, Souza Neto JD de, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - Clinical Aspects, Care Quality and Hospitalization Outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;
24. Subramaniam A V., Weston SA, Killian JM, Schulte PJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail*. 2022 May;15(5).
25. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. 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. *The Lancet*. 2018 Nov;392(10159):1789–858.
26. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8).
27. Clark KAA, Reinhardt SW, Chouairi F, Miller PE, Kay B, Fuery M, et al. Trends in Heart Failure Hospitalizations in the US from 2008 to 2018. *J Card Fail*. 2022 Feb;28(2):171–80.
28. Ibrahim NE, Song Y, Cannon CP, Doros G, Russo P, Ponirakis A, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: characterization of patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Fail*. 2019 Aug 3;6(4):784–92.
29. Taylor CJ, Roalfe AK, Iles R, Hobbs FDR. Ten-year prognosis of heart failure in the community: follow-up data from the Echocardiographic Heart of England Screening (ECHOES) study. *Eur J Heart Fail*. 2012 Feb 18;14(2):176–84.
30. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):422–33.
31. Pontes G de M, Silva LG de O, Silva MLM da, Carvalheda F da CBT. INTERNAÇÕES PARA TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*. 2023 Apr 29;9(4):334–41.
32. D. F. Fernandes A, C. Fernandes G, Rivera Mazza M, M. Knijnik L, Soares Fernandes G, Telis de Vilela

A, et al. Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de Tendência de Dez Anos. *Arq Bras Cardiol.* 2019;

33. Souza M, Nascimento L, Kozlowsky I, Farjun B, França K, Kuriyama S, et al. Impactos da insuficiência cardíaca no sistema de saúde e previdenciário brasileiro: qual é o custo da doença? *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* 2022 Aug;14(2):149–61.
34. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, Shah SJ, Lewis GD, AbouEzzedine OF, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail.* 2020 Jun 9;22(6):1009–18.
35. Honigberg MC, Lau ES, Jones AD, Coles A, Redfield MM, Lewis GD, et al. Sex Differences in Exercise Capacity and Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the RELAX and NEAT-HFpEF Trials. *J Card Fail.* 2020 Mar;26(3):276–80.
36. Upadhyia B, Kitzman DW. Heart failure with preserved ejection fraction: New approaches to diagnosis and management. *Clin Cardiol.* 2020 Feb 26;43(2):145–55.
37. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, Arnold S V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov;76(20):2379–90.
38. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018 Nov;271:132–9.
39. Olchanski N, Vest AR, Cohen JT, DeNofrio D. Two-year outcomes and cost for heart failure patients following discharge from the hospital after an acute heart failure admission. *Int J Cardiol.* 2020 May;307:109–13.
40. Lam CSP, Wood R, Vaduganathan M, Bueno H, Chin A, Luporini Saraiva G, et al. Contemporary economic burden in a real-world heart failure population with Commercial and Medicare supplemental plans. *Clin Cardiol.* 2021 May 11;44(5):646–55.
41. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail.* 2014 Dec 21;1(2):110–45.
42. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014 Feb;171(3):368–76.
43. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020 Mar 5;22(3):391–412.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Brasília; 2020.
45. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006 Oct 1;27(19):2338–45.
46. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients

- with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2008 Dec 4;359(23):2456–67.
47. Fonarow GC. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes; *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(8):847.
 48. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC. Clinical Effectiveness of Beta-Blockers in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan;53(2):184–92.
 49. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2015 Dec 10;373(24):2314–24.
 50. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2006 Aug;114(5):397–403.
 51. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, Metra M, Pieske B, Ponikowski P, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Nov 30;19(11):1495–503.
 52. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014 Apr 10;370(15):1383–92.
 53. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional Variation in Patients and Outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):34–42.
 54. Brasil. Ministério da Saúde. Linhas de cuidado - Insuficiência Cardíaca (IC) no adulto [Internet]. 2022 [cited 2024 May 31]. Available from: [https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-\(IC\)-no-adulto/](https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/insuficiencia-cardiaca-(IC)-no-adulto/)
 55. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
 56. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023 May;81(18):1835–78.
 57. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
 58. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (FEVE≤40%), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides. Brasília; 2022.
 59. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação. Dapagliflozina para tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_773_dapagliflozina_doenca_renal_cronica_final.pdf

60. Brasil. Miniistério da Saúde. Relatório de recomendação. Dapagliflozina para pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM2) com necessidade de segunda intensificação de tratamento e alto risco para desenvolver doença cardiovascular (DCV) ou com DCV já estabelecida e idade entre 40-64 anos [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 22]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230405_Relatorio_820_dapagliflozina_final.pdf
61. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction. Technology appraisal guidance TA902 [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta902>
62. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA GM/MS Nº 3.008, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2021. Institui a Estratégia de Saúde Cardiovascular na Atenção Primária à Saúde. Gabinete do Ministro. 2021.
63. AstraZeneca. Bula Dapagliflozina. AstraZeneca. 2023.
64. Deschaine B, Verma S, Rayatzadeh H. Clinical Evidence and Proposed Mechanisms of Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Class Effect? *Card Fail Rev.* 2022 Jun 29;8.
65. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure—Has the Mystery Been Unravelling? *Curr Heart Fail Rep.* 2021 Oct 15;18(5):315–28.
66. Food and Drug Administration (FDA). FARXIGA® (dapagliflozin). Factsheet [Internet]. FDA. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202293s026lbl.pdf,
67. European Medicines Agency. Forxiga. EPAR [Internet]. EMA. 2023 [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga>
68. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021 Nov 28;27(11):1954–60.
69. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210.
70. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
71. Vardeny O, Desai AS, Jhund PS, Fang JC, Claggett B, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Mode of Death in Heart Failure With Improved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2024 Jan 24;
72. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Kosiborod MN, et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF. *JACC Heart Fail.* 2023 Sep;
73. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Selvaraj S, Claggett BL, Miao ZM, Desai AS, et al. Dapagliflozin and Apparent Treatment-Resistant Hypertension in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: The DELIVER Trial. *Circulation.* 2023 Dec 12;148(24):1945–57.
74. Butt JH, Lu H, Kondo T, Bachus E, de Boer RA, Inzucchi SE, et al. Heart failure, chronic obstructive

pulmonary disease and efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Insights from DELIVER. *Eur J Heart Fail.* 2023 Nov;25(11):2078–90.

75. Pabon M, Claggett BL, Wang X, Miao ZM, Chatur S, Bhatt AS, et al. Influence of background medical therapy on efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with improved ejection fraction in the <scp>DELIVER</scp> trial. *Eur J Heart Fail.* 2023 Sep 29;25(9):1663–70.
76. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Docherty KF, Desai AS, et al. Outpatient Worsening Among Patients With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction Heart Failure in the DELIVER Trial. *Circulation.* 2023 Nov 28;148(22):1735–45.
77. Ostrominski JW, Thierer J, Claggett BL, Miao ZM, Desai AS, Jhund PS, et al. Cardio-Renal-Metabolic Overlap, Outcomes, and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2023 Nov;11(11):1491–503.
78. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, Vardeny O, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur Heart J.* 2023 Aug 14;44(31):2930–43.
79. Chatur S, Kondo T, Claggett BL, Docherty K, Miao ZM, Desai AS, et al. Effects of dapagliflozin on heart failure hospitalizations according to severity of inpatient course: Insights from <scp>DELIVER</scp> and <scp>DAPA-HF</scp>. *Eur J Heart Fail.* 2023 Aug 8;25(8):1364–71.
80. Jhund PS, Claggett BL, Talebi A, Butt JH, Gasparyan SB, Wei LJ, et al. Effect of Dapagliflozin on Total Heart Failure Events in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2023 Jun 1;8(6):554.
81. Kondo T, Jering KS, Borleffs CJW, de Boer RA, Claggett BL, Desai AS, et al. Patient Characteristics, Outcomes, and Effects of Dapagliflozin According to the Duration of Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):1067–78.
82. Kosiborod MN, Bhatt AS, Claggett BL, Vaduganathan M, Kulac IJ, Lam CSP, et al. Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Feb;81(5):460–73.
83. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med.* 2022 Dec 15;28(12):2504–11.
84. Inzucchi SE, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Dec;10(12):869–81.
85. Yang M, Butt JH, Kondo T, Jering KS, Docherty KF, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction treated with a mineralocorticoid receptor antagonist or sacubitril/valsartan. *Eur J Heart Fail.* 2022 Dec 7;24(12):2307–19.
86. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2023 Jan 1;8(1):56.

87. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, et al. Time to Clinical Benefit of Dapagliflozin in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1259.
88. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Jhund PS, de Boer RA, et al. Influence of NT-proBNP on Efficacy of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2022 Dec;10(12):902–13.
89. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobreanu D, et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2022 Oct 27;24(10):1892–901.
90. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Patients Recently Hospitalized With Heart Failure and Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct;80(14):1302–10.
91. Butt JH, Kondo T, Jhund PS, Comin-Colet J, de Boer RA, Desai AS, et al. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Nov;80(18):1705–17.
92. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022 Oct;15(10).
93. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, de Boer RA, Chiang CE, Desai AS, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation*. 2022 Oct 18;146(16):1210–24.
94. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, de Boer RA, Cabrera Honorio JW, Claggett B, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4406–17.
95. Lewis GD, Gosch K, Cohen LP, Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. Effect of Dapagliflozin on 6-Minute Walk Distance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: PRESERVED-HF. *Circ Heart Fail*. 2023 Nov;16(11).
96. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;44898.
97. Schünemann H BJGGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
98. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med*. 2022 Sep 27;28(9):1956–64.
99. Bhatt AS, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, et al. Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the <sc>DAPA-HF</sc> and <sc>DELIVER</sc> trials. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jul 7;25(7):981–8.
100. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin

in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.

101. Pharmaceutical Benefits Scheme. PBS. Dapagliflozin: Tablet 10 mg; Forxiga®. Public Summary Document (PSD) July 2023 PBAC Meeting. Australia; 2023.
102. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
103. Araujo DV, Tavares LR, Veríssimo R, Ferraz MB, Mesquita ET. Custo da insuficiência cardíaca no Sistema Único de Saúde. *Arq Bras Cardiol*. 2005 May;84(5).
104. Latimer N, Abrams K. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting Survival Time Estimates in the Presence of Treatment Switching [Internet]. 2014.
105. Gupta S. Intention-to-treat concept: A review. *Perspect Clin Res*. 2011;2(3):109.
106. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 885. Durvalumabe para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) estágio III irressecável, cuja doença não progrediu após a terapia de quimiorradiação à base de platina. [Internet]. 2024 [cited 2024 Aug 5]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/durvalumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-cancer-de-pulmao-de-celulas-nao-pequenas-cpcnp-estagio-iii-irressecavel-cuja-doenca-nao-progrediu-apos-a-terapia-de-quimiorradiao-a-base-de-platina>
107. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Empagliflozina para o tratamento de pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e Levemente Reduzida (FEVE > 40%) e classes funcionais NYHA II e III. Brasília; 2022.
108. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Dec 11]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
109. Di Tanna GL, Bychenkova A, O'Neill F, Wirtz HS, Miller P, Ó Hartaigh B, et al. Evaluating Cost-Effectiveness Models for Pharmacologic Interventions in Adults with Heart Failure: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2019 Mar 31;37(3):359–89.
110. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 .
111. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. Brasília; 2018.
112. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12).

113. Nogueira IDB, Nogueira PA de MS, Fonseca AMC da, Santos TZ de M, Souza DE de,, Ferreira GMHolanda. Prevalência de insuficiência cardíaca e associação com saúde autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde de - 2013. *Acta fisiátrica*. 2019;26(2):95–101.
114. Joseph P, Dokainish H, McCreedy T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. *Am Heart J*. 2020 Sep;227:56–63.
115. Fenta ET, Eshetu HB, Kebede N, Bogale EK, Zewdie A, Kassie TD, et al. Prevalence and predictors of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients worldwide, systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 Nov 28;15(1):245.
116. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060*. 2018.

APENDICE 1

Lista de estudos excluídos após leitura de texto completo

População e/ou intervenção em desacordo com a estratégia PICO:

Ahmad Y, Madhavan MV, Stone GW, Francis DP, Makkar R, Bhatt DL, Howard JP. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2022 Jun 6;8(4):383-390. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab072. 10.1093/ehjqcco/qcab072.

Ali AE, Mazroua MS, ElSaban M, Najam N, Kothari AS, Mansoor T, Amal T, Lee J, Kashyap R. Effect of Dapagliflozin in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart*. 2023 Aug 22;18(1):45. doi: 10.5334/gh.1258. eCollection 2023. 10.5334/gh.1258.

Banerjee M, Pal R, Nair K, Mukhopadhyay S. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2023 Mar-Apr;75(2):122-127. doi: 10.1016/j.ihj.2023.03.003. Epub 2023 Mar 11. 10.1016/j.ihj.2023.03.003.

Bhatt AS, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Kulac IJ, Lam CSP, Hernandez AF, Martinez F, Inzucchi SE, Shah SJ, de Boer RA, Jhund PS, Desai AS, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Effect of dapagliflozin on health status and quality of life across the spectrum of ejection fraction: Participant-level pooled analysis from the DAPA-HF and DELIVER trials. *Eur J Heart Fail*. 2023 Jul;25(7):981-988. doi: 10.1002/ejhf.2909. Epub 2023 Jun 7. 10.1002/ejhf.2909.

Butt JH, Kondo T, Yang M, Jhund PS, Docherty KF, Vaduganathan M, Claggett BL, Hernandez AF, Lam CSP, Inzucchi SE, Martinez FA, de Boer RA, Kosiborod MN, Desai AS, Køber L, Ponikowski P, Sabatine MS, Shah SJ, Zaozerska N, Wilderäng U, Bengtsson O, Solomon SD, McMurray JJV. Heart failure, peripheral artery disease, and dapagliflozin: a patient-level meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Eur Heart J*. 2023 Jun 25;44(24):2170-2183. doi: 10.1093/eurheartj/ehad276. 10.1093/eurheartj/ehad276.

Cai RP, Xu YL, Su Q. Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract*. 2021 Mar 30;2021:6657380. doi: 10.1155/2021/6657380. PMID: 33859839; PMCID: PMC8026320.

Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Dec 11;32:100690. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100690. PMID: 33335975; PMCID: PMC7734238.

Chatur S, Vaduganathan M, Claggett BL, Mc Causland FR, Desai AS, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez FA, Shah SJ, Sabatine MS, Køber L, Ponikowski P, Merkely B, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Deterioration in Renal Function. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Nov 7;82(19):1854-1863. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.026. Epub 2023 Aug 25. 10.1016/j.jacc.2023.08.026.

Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Chuang MH, See CY, Yeh TH, Yang Y, Chu WK, Wu VC. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Oct 27;22(1):290. doi: 10.1186/s12933-023-02035-8. 10.1186/s12933-023-02035-8.

Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, Myerburg RJ, Goldberger JJ. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021 Jul;18(7):1098-1105. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.03.028. Epub 2021 Mar 20. 10.1016/j.hrthm.2021.03.028.

Kondo T, Butt JH, Curtain JP, Jhund PS, Docherty KF, Claggett BL, Vaduganathan M, Bachus E, Hernandez AF, Lam CSP, Inzucchi SE, Martinez FA, de Boer RA, Kosiborod MN, Desai AS, Køber L, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin According to Heart Rate: A Patient-Level Pooled Analysis

of DAPA-HF and DELIVER. *Circ Heart Fail.* 2023 Dec;16(12):e010898. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010898. Epub 2023 Oct 27. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010898.

Nassif ME, Windsor SL, Gosch K, Borlaug BA, Husain M, Inzucchi SE, Kitzman DW, McGuire DK, Pitt B, Scirica BM, Shah SJ, Umpierrez G, Austin BA, Lamba S, Khumri T, Sharma K, Kosiborod MN. Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials. *Circ Heart Fail.* 2023 Jul;16(7):e009837. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009837. Epub 2023 May 19. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009837.

Oyama K, Raz I, Cahn A, Goodrich EL, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAM, Mosenzon O, Sabatine MS, Wiviott SD. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Background Use of Cardiovascular Medications in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022 Sep 1;7(9):914-923. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2006. 10.1001/jamacardio.2022.2006.

Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res.* 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016. doi: 10.1177/14791641211011016. 10.1177/14791641211011016.

Starr JA, Pinner NA. The Impact of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Ann Pharmacother.* 2023 Aug 5:10600280231189508. doi: 10.1177/10600280231189508. Epub ahead of print. PMID: 37542422.

Teo YH, Yoong CSY, Syn NL, Teo YN, Cheong JYA, Lim YC, Lee CH, Yeo TC, Chai P, Wong RCC, Lin W, Sia CH. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Oct;77(10):1453-1464. doi: 10.1007/s00228-021-03147-4. Epub 2021 May 3. 10.1007/s00228-021-03147-4.

Tornyos D, Meuer M, Lukács R, El Alaoui El Abdallaoui O, Kupó P, Faludi R, Komócsi A. Cardiovascular outcomes in patients treated with sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, a network meta-analysis of randomized trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Dec 5;9:1041200. doi: 10.3389/fcvm.2022.1041200. PMID: 36545024; PMCID: PMC9760750.

Usman MS, Siddiqi TJ, Memon MM, Khan MS, Rawasia WF, Talha Ayub M, Sreenivasan J, Golzar Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 Mar;25(5):495-502. doi: 10.1177/2047487318755531. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29372664.

Wang DD, Zhang C, Zhu P, He SM, Chen X. Quantitative effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors dapagliflozin and empagliflozin on quality of life in heart failure patients. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 28;13:910858. doi: 10.3389/fphar.2022.910858. PMID: 36518672; PMCID: PMC9742417.

Younes AM, Salem M, Maraey A, Nomigolzar S, Sewell K, Khalil M, Elzanaty A, Saeyeldin A, Dar M. Safety outcomes of SGLT2i in the heart failure trials: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2022 Nov 1;366:51-56. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.059. Epub 2022 Jun 29. 10.1016/j.ijcard.2022.06.059.

Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HHJL, Cahn A, Goodrich EL, Im K, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021 Jul 1;6(7):801-810. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0660. 10.1001/jamacardio.2021.0660.

Tipo de desenho de estudo em desacordo com a estratégia PICO:

Wu W, Yao S, Xu Q, Cheng H, Jiang Q. Efficacy and safety of dapagliflozin for treating heart failure in China: A meta-analysis. *Pak J Pharm Sci.* 2023 Nov;36(6):1687-1693.

Tipo de publicação em desacordo com a estratégia PICO:

Al-Temani, Abdullah Hammad; Abutalebqisi, Eman Mohsen; Ahmed, Izzaddinn Elawad; Mohammed, Yassin Ibrahim; Alqahtani, Majed S; et al. Dapagliflozin effects on hospitalization for heart failure reduction, and major adverse cardiovascular events. *Australasian Medical Journal (Online); Floreat Vol. 13, Ed. 1, (2020): 16-25. DOI:10.35841/1836-1935.13.L16-25.*

Brust-Sisti L, Rudawsky N, Gonzalez J, Brunetti L. The Role of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Pharmacy (Basel).* 2022 Nov 30;10(6):166. doi: 10.3390/pharmacy10060166. PMID: 36548322; PMCID: PMC9788031.

Ghosal S, Sinha B. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 3;14:1168755. doi: 10.3389/fendo.2023.1168755. eCollection 2023. 10.3389/fendo.2023.1168755.

Lim GB. Dapagliflozin improves exercise capacity in HFpEF. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Jan;19(1):6. doi: 10.1038/s41569-021-00650-0. 10.1038/s41569-021-00650-0.

Mukherjee D. In HF, with or without PAD, dapagliflozin reduced a composite of worsening HF or CV death and did not increase amputations. *Ann Intern Med.* 2023 Sep;176(9):JC99. doi: 10.7326/J23-0066. Epub 2023 Sep 5. 10.7326/J23-0066.

Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund P, Miao ZM, de Boer RA, Lam CSP, Desai AS, Bengsston O, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin and All-Cause Hospitalizations in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 14;81(10):1004-1006. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.026. 10.1016/j.jacc.2022.12.026.

Weintraub WS. Improving the Quality of Life for Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Feb 7;81(5):474-476. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.032. 10.1016/j.jacc.2022.11.032.

Samaan K, Wagdy K. DELIVER: Extending the benefits of SGLT-2 inhibitors. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2023 Aug 1;2023(3):e202321. doi: 10.21542/gcsp.2023.21. PMID: 37575288; PMCID: PMC10422874.

Publicação retratada:

Retraction: 'Clinical effect of surgical treatment for lung metastasis and prognostic risk factor analysis: a single-centred cohort study' by Dongge Peng, Wei Sun, *ANZ Journal of Surgery* 2023, 93: 1551-1558. *ANZ J Surg.* 2024 Jan 24. doi: 10.1111/ans.18878. Epub ahead of print. PMID: 38268090.

APENDICE 2

Lista de parâmetros empregados no modelo de custo-utilidade do cenário alternativo

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Prob. Mensal de hospitalização BSC	0,005402	0,004322	0,006482
Prob. Mensal de hospitalização Dapa	0,004158	0,003326	0,004990
Prob. mensal de morte BSC	0,006313	0,005051	0,007576
Prob. mensal de morte Dapa	0,005982	0,004786	0,073200
Prob. mensal de morte em hospitalizados	0,010381	0,008305	0,012457
Utilidade hospitalização	0,3439	0,28	0,41
Utilidade KCCQ Q1	0,5720	0,56612	0,57788
Utilidade KCCQ Q2	0,6760	0,67012	0,68188
Utilidade KCCQ Q3	0,7450	0,73912	0,75088
Utilidade KCCQ Q4	0,8100	0,80412	0,81588
Custo mensal do seguimento (R\$)	R\$ 86,08	R\$ 68,87	R\$ 103,30
Custo mês da da internação (R\$)	R\$ 3.681,71	R\$ 2.945,37	R\$ 4.418,06
Custo mensal Dapagliflozina (R\$)	R\$ 66,04	R\$ 52,83	R\$ 79,25
Custo da morte	R\$ 4.123,59	R\$ 3.711,23	R\$ 4.535,95
Prob. Mensal de abandono de Dapa	0,0055	0,0000	0,0066
KCCQ Q1 -> KCCQ Q1 1-4 dapa	0,6657	0,6430	0,6883
KCCQ Q1 -> KCCQ Q2 1-4 dapa	0,1941	0,1749	0,2132
KCCQ Q1 -> KCCQ Q3 1-4 dapa	0,0907	0,0769	0,1045
KCCQ Q1 -> KCCQ Q4 1-4 dapa	0,0496	0,0391	0,0601
KCCQ Q2 -> KCCQ Q1 1-4 dapa	0,0744	0,0633	0,0855
KCCQ Q2 -> KCCQ Q2 1-4 dapa	0,6684	0,6484	0,6883
KCCQ Q2 -> KCCQ Q3 1-4 dapa	0,1693	0,1534	0,1852
KCCQ Q2 -> KCCQ Q4 1-4 dapa	0,0880	0,0760	0,0999
KCCQ Q3 -> KCCQ Q1 1-4 dapa	0,0277	0,0209	0,0345
KCCQ Q3 -> KCCQ Q2 1-4 dapa	0,0952	0,0831	0,1074
KCCQ Q3 -> KCCQ Q3 1-4 dapa	0,6867	0,6675	0,7059
KCCQ Q3 -> KCCQ Q4 1-4 dapa	0,1903	0,1740	0,2066
KCCQ Q4 -> KCCQ Q1 1-4 dapa	0,0069	0,0038	0,0100
KCCQ Q4 -> KCCQ Q2 1-4 dapa	0,0356	0,0287	0,0425
KCCQ Q4 -> KCCQ Q3 1-4 dapa	0,0965	0,0855	0,1075
KCCQ Q4 -> KCCQ Q4 1-4 dapa	0,8610	0,8480	0,8740
KCCQ Q1 -> KCCQ Q1 >4 dapa	0,9690	0,9655	0,9725
KCCQ Q1 -> KCCQ Q2 >4 dapa	0,0176	0,0150	0,0203
KCCQ Q1 -> KCCQ Q3 >4 dapa	0,0089	0,0070	0,0108
KCCQ Q1 -> KCCQ Q4 >4 dapa	0,0045	0,0032	0,0059
KCCQ Q2 -> KCCQ Q1 >4 dapa	0,0118	0,0100	0,0135
KCCQ Q2 -> KCCQ Q2 >4 dapa	0,9618	0,9587	0,9649
KCCQ Q2 -> KCCQ Q3 >4 dapa	0,0166	0,0145	0,0186

KCCQ Q2 -> KCCQ Q4 >4 dapa	0,0099	0,0083	0,0114
KCCQ Q3 -> KCCQ Q1 >4 dapa	0,0048	0,0038	0,0057
KCCQ Q3 -> KCCQ Q2 >4 dapa	0,0128	0,0111	0,0144
KCCQ Q3 -> KCCQ Q3 >4 dapa	0,9613	0,9585	0,9642
KCCQ Q3 -> KCCQ Q4 >4 dapa	0,0211	0,0190	0,0233
KCCQ Q4 -> KCCQ Q1 >4 dapa	0,0015	0,0010	0,0020
KCCQ Q4 -> KCCQ Q2 >4 dapa	0,0055	0,0046	0,0064
KCCQ Q4 -> KCCQ Q3 >4 dapa	0,0136	0,0122	0,0150
KCCQ Q4 -> KCCQ Q4 >4 dapa	0,9794	0,9776	0,9812
KCCQ Q1 -> KCCQ Q1 1-4 terapia padrão	0,7077	0,6861	0,7293
KCCQ Q1 -> KCCQ Q2 1-4 terapia padrão	0,1744	0,1563	0,1926
KCCQ Q1 -> KCCQ Q3 1-4 terapia padrão	0,0750	0,0625	0,0876
KCCQ Q1 -> KCCQ Q4 1-4 terapia padrão	0,0429	0,0332	0,0525
KCCQ Q2 -> KCCQ Q1 1-4 terapia padrão	0,0844	0,0728	0,0960
KCCQ Q2 -> KCCQ Q2 1-4 terapia padrão	0,6640	0,6444	0,6837
KCCQ Q2 -> KCCQ Q3 1-4 terapia padrão	0,1686	0,1530	0,1842
KCCQ Q2 -> KCCQ Q4 1-4 terapia padrão	0,0830	0,0716	0,0944
KCCQ Q3 -> KCCQ Q1 1-4 terapia padrão	0,0315	0,0245	0,0386
KCCQ Q3 -> KCCQ Q2 1-4 terapia padrão	0,1031	0,0908	0,1153
KCCQ Q3 -> KCCQ Q3 1-4 terapia padrão	0,6874	0,6687	0,7060
KCCQ Q3 -> KCCQ Q4 1-4 terapia padrão	0,1781	0,1626	0,1935
KCCQ Q4 -> KCCQ Q1 1-4 terapia padrão	0,0111	0,0070	0,0152
KCCQ Q4 -> KCCQ Q2 1-4 terapia padrão	0,0357	0,0284	0,0430
KCCQ Q4 -> KCCQ Q3 1-4 terapia padrão	0,1095	0,0973	0,1216
KCCQ Q4 -> KCCQ Q4 1-4 terapia padrão	0,8438	0,8297	0,8578
KCCQ Q1 -> KCCQ Q1 >4 terapia padrão	0,9705	0,9674	0,9737
KCCQ Q1 -> KCCQ Q2 >4 terapia padrão	0,0172	0,0148	0,0195
KCCQ Q1 -> KCCQ Q3 >4 terapia padrão	0,0081	0,0064	0,0098
KCCQ Q1 -> KCCQ Q4 >4 terapia padrão	0,0042	0,0030	0,0054
KCCQ Q2 -> KCCQ Q1 >4 terapia padrão	0,0126	0,0109	0,0144
KCCQ Q2 -> KCCQ Q2 >4 terapia padrão	0,9610	0,9579	0,9640
KCCQ Q2 -> KCCQ Q3 >4 terapia padrão	0,0166	0,0146	0,0186
KCCQ Q2 -> KCCQ Q4 >4 terapia padrão	0,0098	0,0082	0,0113
KCCQ Q3 -> KCCQ Q1 >4 terapia padrão	0,0057	0,0046	0,0069
KCCQ Q3 -> KCCQ Q2 >4 terapia padrão	0,0127	0,0110	0,0144
KCCQ Q3 -> KCCQ Q3 >4 terapia padrão	0,9602	0,9573	0,9631
KCCQ Q3 -> KCCQ Q4 >4 terapia padrão	0,0213	0,0192	0,0235
KCCQ Q4 -> KCCQ Q1 >4 terapia padrão	0,0024	0,0018	0,0030
KCCQ Q4 -> KCCQ Q2 >4 terapia padrão	0,0063	0,0053	0,0073
KCCQ Q4 -> KCCQ Q3 >4 terapia padrão	0,0144	0,0128	0,0159
KCCQ Q4 -> KCCQ Q4 >4 terapia padrão	0,9769	0,9750	0,9789
Taxa de desconto anual	0,0500		
Taxa de desconto mensal	0,0041		