

Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Amiloidose por Transtirretina ou de Cadeias Leves: Análise do Mundo Real

Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients with Heart Failure and Transthyretin or Light Chain Amyloidosis: A Real-World Analysis

Rafael Amorim Belo Nunes,¹ Leandro Menezes Alves da Costa,¹ Thiago Luis Scudeler,¹ Precil Diego Miranda Menezes Neves,² Victor Augusto Hamamoto Sato,² Álvaro Avezum¹

Departamento de Cardiologia - Hospital Alemão Oswaldo Cruz,¹ São Paulo, SP – Brasil

Departamento de Nefrologia - Hospital Alemão Oswaldo Cruz,² São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: As evidências sobre a eficácia dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) na insuficiência cardíaca (IC) associada à amiloidose permanecem limitadas.

Objetivo: Avaliar o impacto dos iSGLT2 em pacientes com amiloidose por transtirretina amiloide (ATTR) ou por cadeias leves amiloides (AL) e IC.

Métodos: Utilizando dados globais de prontuários eletrônicos, identificamos pacientes com idade ≥ 18 anos com amiloidose por ATTR ou AL e IC. Após o pareamento, os desfechos foram comparados entre pacientes tratados com iSGLT2 e controles pareados, incluindo 2.036 pacientes com amiloidose por ATTR e 692 pacientes com amiloidose por AL. Os desfechos incluíram mortalidade por todas as causas em 12 meses, hospitalização e desfechos renais. A significância estatística foi definida como p bilateral $< 0,05$.

Resultados: Entre os pacientes com amiloidose por ATTR, ocorreram 96 (9,43%) óbitos no grupo iSGLT2, em comparação com 196 (19,2%) no grupo controle (*hazard ratio* [HR], 0,52; intervalo de confiança 95% [IC 95%], 0,41-0,66). Hospitalizações ocorreram em 387 (38,0%) pacientes em uso de iSGLT2 e em 505 (49,6%) controles (HR, 0,74; IC 95%, 0,65-0,84). Desfechos renais foram observados em 204 (20,0%) pacientes no grupo iSGLT2 e em 298 (28,5%) no grupo controle (HR, 0,72; IC 95%, 0,60-0,86). Entre os pacientes com amiloidose por AL, ocorreram 39 (11,2%) óbitos no grupo iSGLT2 e 80 (23,1%) no grupo controle (HR, 0,51; IC 95%, 0,34-0,74). Hospitalizações ocorreram em 161 (46,5%) pacientes tratados com iSGLT2 e em 204 (58,96%) controles (HR, 0,71; IC 95%, 0,58-0,88). Desfechos renais ocorreram em 86 (24,8%) pacientes no grupo iSGLT2 e em 137 (39,6%) no grupo controle (HR, 0,60; IC 95%, 0,46-0,78).

Conclusão: Em pacientes com IC decorrente de amiloidose por ATTR ou AL, o uso de iSGLT2 esteve associado a menor mortalidade por todas as causas, menor taxa de hospitalização e menor ocorrência de desfechos renais.

Palavras-chave: Amiloidose; Insuficiência Cardíaca; Inibidores do Transportador 2 de Sódio-Glicose; Mortalidade.

Abstract

Background: Evidence regarding the efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in amyloidosis-related heart failure (HF) remains limited.

Objective: To evaluate the impact of SGLT2i in patients with amyloid transthyretin (ATTR) or amyloid light-chain (AL) amyloidosis and HF.

Methods: By using global electronic medical record data, we identified patients aged ≥ 18 years with ATTR or AL amyloidosis and HF. After matching, outcomes were compared between patients treated with SGLT2i and matched controls, including 2,036 patients with ATTR amyloidosis and 692 patients with AL amyloidosis. Endpoints included 12-month all-cause mortality, hospitalization, and kidney outcomes. Statistical significance was defined as a two-sided $p < 0.05$.

Correspondência: Rafael Amorim Belo Nunes •

Hospital Alemão Oswaldo Cruz - Rua Treze de Maio 1815, 1º subsolo, Bloco B. CEP 01323-020, Bela Vista, São Paulo, SP – Brasil

Email: ra.nunes16@gmail.com

Artigo recebido em 04/08/2025, revisado em 17/09/2025, aceito em 23/10/2025

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250439>

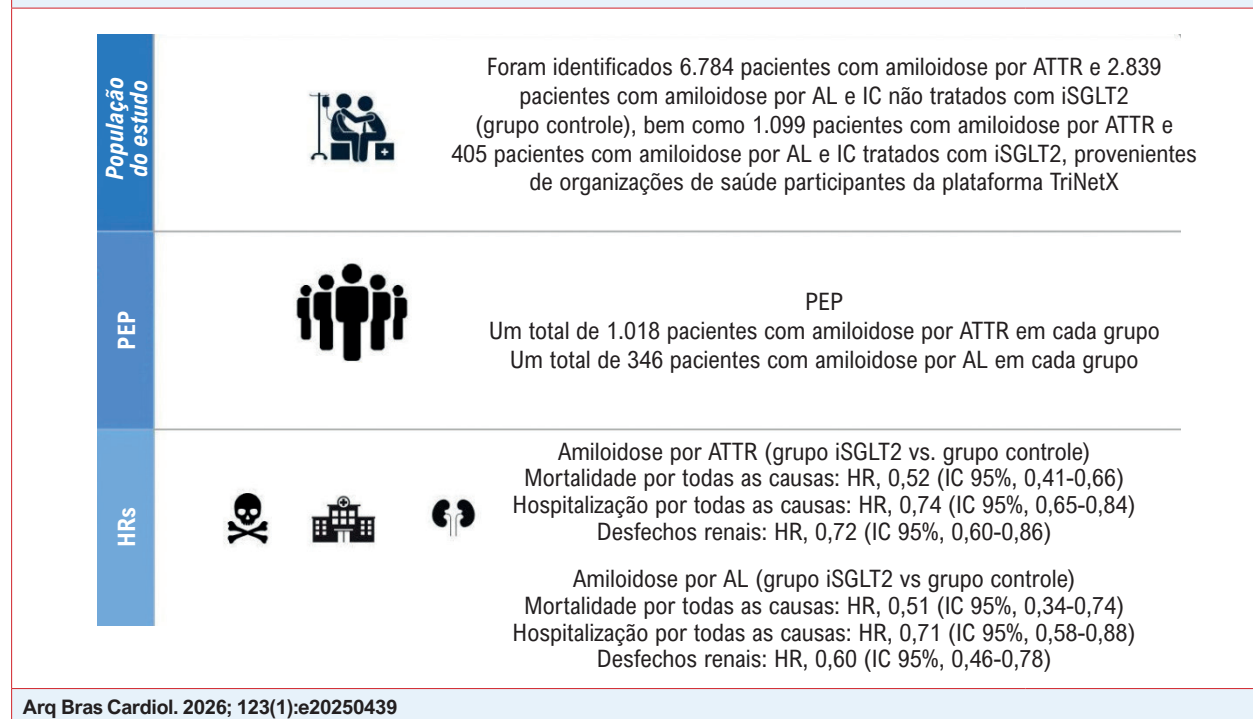
Results: A total of 96 (9.43%) deaths occurred among patients with ATTR amyloidosis in the SGLT2i group, compared to 196 (19.2%) in the control group (hazard ratio [HR], 0.52; 95% CI, 0.41-0.66). Hospitalization occurred in 387 (38.0%) patients receiving SGLT2i and in 505 (49.6%) controls (HR, 0.74; 95% CI, 0.65-0.84). Kidney outcomes were observed in 204 (20.0%) patients in the SGLT2i group and 298 (28.5%) in the control group (HR, 0.72; 95% CI, 0.60-0.86). Among patients with AL amyloidosis, 39 (11.2%) deaths occurred in the SGLT2i group and 80 (23.1%) in the control group (HR, 0.51; 95% CI, 0.34-0.74). Hospitalization occurred in 161 (46.5%) patients treated with SGLT2i and in 204 (58.96%) controls (HR, 0.71; 95% CI, 0.58-0.88). Kidney outcomes occurred in 86 (24.8%) patients in the SGLT2i group and 137 (39.6%) in the control group (HR, 0.60; 95% CI, 0.46-0.78).

Conclusion: In patients with HF due to ATTR or AL amyloidosis, the use of SGLT2i was associated with lower all-cause mortality, hospitalization, and kidney outcomes.

Keywords: Amyloidosis; Heart Failure; Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors; Mortality.

Full texts in English – <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose 2 em Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Amiloidose por Transtirretina ou de Cadeias Leves: Análise do Mundo Real



Arq Bras Cardiol. 2026; 123(1):e20250439

AL: cadeias leves amiloides; ATTR: transtirretina amiloide; IC: insuficiência cardíaca; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; HR: hazard ratio; PEP: pareamento por escore de propensão.

Introdução

A amiloidose é uma doença heterogênea caracterizada pela deposição extracelular de fibrilas amiloides em diversos tecidos. Até o momento, pelo menos 36 proteínas humanas distintas foram identificadas como precursoras de fibrilas amiloides. Entre elas, as cadeias leves de imunoglobulinas monoclonais, resultantes da proliferação clonal anormal de plasmócitos, e a transtirretina, proteína sintetizada no fígado, constituem os precursores mais frequentemente associados à amiloidose.¹ O acometimento cardíaco é comum tanto na amiloidose por cadeias leves amiloides (AL) quanto na amiloidose por transtirretina amiloide (ATTR) e, em geral, leva ao desenvolvimento

de cardiomiopatia restritiva e, consequentemente, insuficiência cardíaca (IC).²

A deposição de fibrilas amiloides no coração pode envolver o miocárdio, o pericárdio e a vasculatura, estando associada a prognóstico desfavorável e redução acentuada da sobrevida global. Na amiloidose por AL não tratada, o acometimento cardíaco associa-se a uma sobrevida média inferior a 6 meses.³ Entre pacientes com amiloidose por ATTR do tipo selvagem, a sobrevida média de 3,6-4,7 anos,^{4,5} enquanto, na amiloidose por ATTR hereditária relacionada à variante genética Val122Ile, a sobrevida média estimada é de aproximadamente 2,5 anos.^{2,5} Avanços recentes modificaram a história natural da amiloidose, incluindo esquemas

terapêuticos baseados em daratumumabe e bortezumibe, bem como o transplante autólogo de células-tronco para a amiloidose por AL, além do estabilizador de transtirretina tafamidis para a amiloidose por ATTR.^{6,7} Apesar desses avanços, a IC secundária à amiloidose cardíaca permanece uma condição desafiadora, sendo caracterizada por elevada mortalidade, baixa tolerabilidade aos tratamentos e resposta subótima às terapias convencionais para IC, incluindo inibidores da enzima conversora da angiotensina, inibidores do receptor de angiotensina–neprilisina e betabloqueadores.⁸

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) demonstraram reduzir o risco combinado de morte cardiovascular e hospitalização em pacientes com IC ao longo de todo o espectro da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), incluindo FEVE reduzida, levemente reduzida e preservada.^{9,10} Tais achados sugerem que os iSGLT2 podem representar uma opção terapêutica potencial para pacientes com IC associada à amiloidose. Na prática clínica, os iSGLT2 têm sido utilizados de forma *off label* nessa população, uma vez que pacientes com amiloidose foram excluídos dos ensaios clínicos pivotais com essa classe farmacológica. Consequentemente, as evidências científicas robustas sobre seu impacto nesse contexto específico permanecem limitadas. Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto em mundo real do uso de iSGLT2 sobre mortalidade e hospitalização em pacientes com amiloidose e IC, utilizando dados de uma ampla plataforma multinacional colaborativa.

Métodos

Fontes de dados

Os dados foram obtidos da rede TriNetX (TriNetX, Inc., Cambridge, MA), uma plataforma global e colaborativa de pesquisa clínica que agrega, em tempo real, prontuários eletrônicos, incluindo informações demográficas, diagnósticos, procedimentos, medicamentos, resultados laboratoriais e status vital. A rede é composta por organizações de saúde em todo o mundo e inclui dados de aproximadamente 142 milhões de indivíduos. A TriNetX disponibiliza acesso apenas a contagens agregadas e resumos estatísticos de dados não identificados; assim, nenhuma informação de saúde protegida ou identificador pessoal está disponível aos usuários. Os dados foram extraídos e analisados a partir da Global Collaborative Network da plataforma TriNetX em 15 de março de 2024.

População do estudo

A plataforma TriNetX foi consultada para identificar pacientes de ambos os sexos, com idade ≥ 18 anos, diagnosticados com amiloidose por ATTR familiar ou do tipo selvagem, ou com amiloidose por AL, bem como com diagnóstico de IC ou alguma cardiomiopatia. Os diagnósticos foram identificados por meio de códigos da Classificação Internacional de Doenças, 10ª Revisão (CID-10), e de códigos específicos da TriNetX, registrados entre 14 de março de 2014 e 13 de março de 2023. Foram identificados pacientes que receberam tratamento com iSGLT2 (p.ex., empagliflozina, dapagliflozina ou canagliflozina) após o diagnóstico de

amiloidose, bem como pacientes controles pareados que não utilizaram iSGLT2. No total, foram identificados 6.784 pacientes com amiloidose por ATTR e 2.839 pacientes com amiloidose por AL não tratados com iSGLT2, constituindo o grupo controle, enquanto 1.099 pacientes com amiloidose por ATTR e 405 pacientes com amiloidose por AL estavam em uso de iSGLT2. Após o pareamento por escore de propensão (PEP) para variáveis demográficas e clínicas, foram incluídos nas análises comparativas 2.036 pacientes com amiloidose por ATTR (1.018 em cada grupo) e 692 pacientes com amiloidose por AL (346 em cada grupo).

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, utilizando dados de organizações de saúde participantes da rede TriNetX. O impacto do tratamento com iSGLT2 foi comparado ao de controles pareados em pacientes com amiloidose e IC. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. Os desfechos secundários incluíram hospitalização por todas as causas e um desfecho renal composto, definido como ocorrência de lesão renal aguda (LRA) ou necessidade de terapia de substituição renal (TSR) durante um período de seguimento de 12 meses. O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1.

Covariáveis basais

Informações sobre características demográficas, comorbidades e uso de medicamentos foram extraídas dos prontuários eletrônicos para o pareamento por escore de propensão (PEP). As covariáveis demográficas e clínicas incluíram idade; sexo e raça (branca, preta ou afro-americana e outras raças); sobrepeso ou obesidade; hipertensão arterial; doença renal crônica (DRC); dislipidemia; diabetes melito; doença arterial coronariana (DAC); e tabagismo. Os dados de medicação incluíram terapias cardiovasculares, como diuréticos, betabloqueadores, inibidores do sistema renina-angiotensina, inibidores da agregação plaquetária e agentes hipolipemiantes, bem como tratamentos específicos para amiloidose por AL (daratumumabe e bortezumibe) e para amiloidose por ATTR (tafamidis).

Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk e são apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão. As variáveis categóricas são descritas como números absolutos e porcentagens. As comparações entre variáveis contínuas foram realizadas utilizando o teste t de Student não pareado quando apresentaram distribuição normal, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste exato de Fisher, conforme apropriado. O PEP foi utilizado para equilibrar as covariáveis basais entre os grupos. Os escores de propensão foram estimados por regressão logística, implementada com a função *LogisticRegression* do pacote *scikit-learn* em Python, versão 3.7. As análises de Kaplan–Meier foram conduzidas para estimar as probabilidades dos desfechos desde 1 dia até 12 meses após a data índice, e as comparações entre

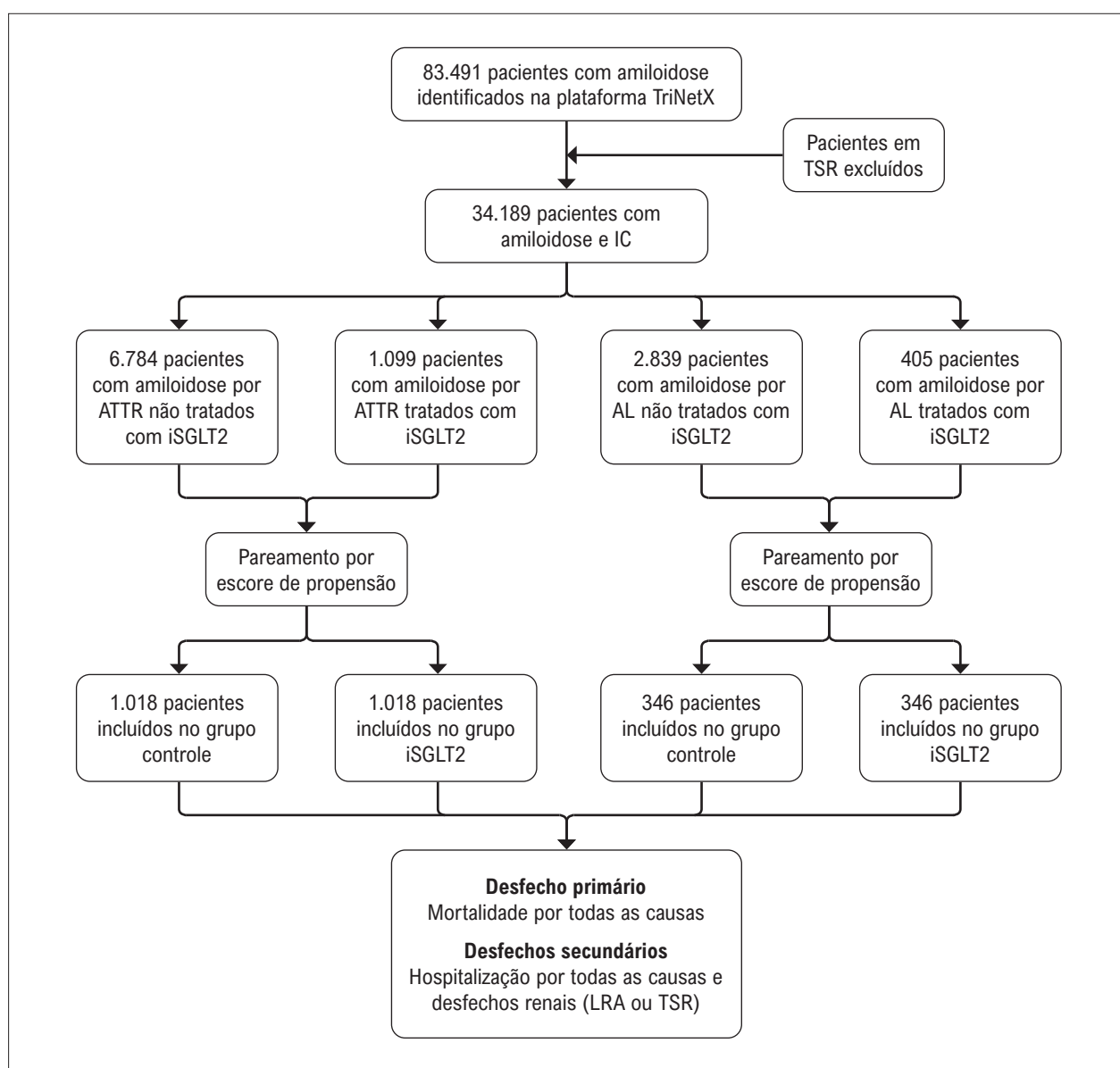


Figura 1 – Fluxograma do estudo para seleção dos pacientes, pareamento por escore de propensão e desfechos clínicos. AL: cadeias leves amiloides; ATTR: transtirretina amiloide; IC: insuficiência cardíaca; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; LRA: lesão renal aguda; TSR: terapia de substituição renal.

grupos foram realizadas pelo teste de log-rank. Modelos de riscos proporcionais de Cox dependentes do tempo foram utilizados para calcular as *hazard ratios* (HRs) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%), com avaliação da suposição de riscos proporcionais baseada nos resíduos de Schoenfeld escalonados, utilizando o pacote *survival* do R (versão 3.2-3). O tratamento com iSGLT2 foi modelado como uma exposição variável no tempo, de modo que indivíduos não tratados no momento do diagnóstico de amiloidose foram classificados como não expostos desde o tempo zero até o dia anterior ao início do tratamento e como expostos a partir desse momento. Pacientes que utilizavam iSGLT2 no início do seguimento permaneceram

classificados como expostos durante todo o período de acompanhamento, mesmo em caso de descontinuação da terapia. Os resultados foram validados por comparação com as saídas geradas pelo software SAS, versão 9.4. Todas as análises estatísticas foram realizadas dentro da plataforma TriNetX. A significância estatística foi definida como p bilateral $< 0,05$.

Considerações éticas

Estudos derivados de dados da TriNetX, utilizando informações desidentificadas, foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa institucional do hospital participante.

Resultados

A Figura Central resume o desenho do estudo e os principais achados.

Características da população do estudo

As Tabelas 1 e 2 apresentam as características basais dos pacientes com amiloidose por ATTR e AL antes e após o PEP,

respectivamente. De modo geral, os pacientes com amiloidose por ATTR e AL eram adultos mais velhos e apresentavam elevada carga de comorbidades.

Antes do PEP, os pacientes com amiloidose por ATTR no grupo iSGLT2 eram mais velhos e apresentavam maior proporção de homens em comparação ao grupo controle. Além disso, apresentavam maior prevalência de

Tabela 1 – Características basais de pacientes com amiloidose por ATTR familiar ou do tipo selvagem antes e após o PEP

Variáveis	iSGLT2		Controles		Valor p	Valor p
	Antes do PEP (n = 1.099)	Após o PEP (n = 1.018)	Antes do PEP (n = 6.784)	Após o PEP (n = 1.018)	Antes do PEP	Após o PEP
Demográficas						
Idade, anos (DP)	74,3 (10,3)	74,0 (10,8)	72,7 (11,8)	73,9 (11,7)	< 0,0001	0,83
Masculino	744 (68%)	684 (67%)	4.231 (62%)	697 (68%)	0,0001	0,62
Feminino	265 (24%)	244 (24%)	1.897 (28%)	241 (24%)	0,002	0,89
Branca	574 (52%)	541 (53%)	3.744 (55%)	544 (53%)	0,051	0,92
Preta ou afro-americana	261 (24%)	232 (23%)	1.202 (18%)	236 (23%)	< 0,0001	0,78
Asiática	24 (2%)	19 (2%)	101 (1%)	22 (2,1%)	0,024	0,73
Raça desconhecida	197 (18%)	195 (19%)	1.535 (23%)	175 (17%)	0,0002	0,29
Comorbidades						
Hipertensão arterial	917 (83%)	855 (84%)	4.102 (60%)	843 (83%)	< 0,0001	0,62
Dislipidemia	777 (71%)	729 (72%)	3.348 (49%)	742 (73%)	< 0,0001	0,67
DAC	702 (64%)	661 (65%)	2.694 (40%)	662 (65%)	< 0,0001	0,92
FA	670 (61%)	601 (59%)	2.645 (39%)	611 (60%)	< 0,0001	0,65
Diabetes melito	489 (44%)	423 (41%)	1.461 (22%)	424 (42%)	< 0,0001	0,75
DRC	545 (50%)	424 (42%)	2.200 (32%)	417 (41%)	< 0,0001	0,63
Sobrepeso ou obesidade	359 (33%)	315 (31%)	1.073 (16%)	295 (29%)	< 0,0001	0,34
Tabagismo	256 (23%)	241 (23%)	1.052 (16%)	247 (24%)	< 0,0001	0,67
Medicamentos						
Diuréticos de alça	933 (85%)	850 (83%)	3.603 (53%)	852 (83%)	< 0,0001	0,92
ARM	567 (52%)	494 (48%)	1.285 (19%)	497 (49%)	< 0,0001	0,74
Betabloqueadores	828 (75%)	760 (75%)	3.432 (51%)	770 (76%)	< 0,0001	0,71
Inibidores da agregação plaquetária	670 (61%)	600 (59%)	2.781 (41%)	601 (59%)	< 0,0001	0,99
Agentes hipolipemiantes	797 (73%)	731 (72%)	3.253 (48%)	751 (74%)	< 0,0001	0,33
Inibidores do sistema renina-angiotensina	489 (44%)	441 (43%)	1.413 (21%)	446 (44%)	< 0,0001	0,64
Tafamidis	428 (39%)	336 (33%)	558 (8%)	330 (32%)	< 0,0001	0,92

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; ATTR: transtirretina amiloide; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio-padrão; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; PEP: pareamento por escore de propensão.

hipertensão arterial, DAC, diabetes melito, sobrepeso ou obesidade, dislipidemia, DRC, histórico de tabagismo e fibrilação atrial (FA).

Entre os pacientes com amiloidose por AL, aqueles no grupo iSGLT2 apresentaram distribuição etária e proporção

de homens semelhantes às do grupo controle, porém incluíam menor proporção de pacientes brancos. Ainda assim, o grupo iSGLT2 apresentou maior prevalência de hipertensão arterial, DAC, diabetes melito, sobrepeso ou obesidade, dislipidemia, DRC, histórico de tabagismo e FA.

Tabela 2 – Características basais de pacientes com amiloidose por AL antes e após o PEP

Variáveis	iSGLT2		Controles		Valor p	Valor p
	Antes do PEP (n = 405)	Após o PEP (n = 346)	Antes do PEP (n = 2.839)	Após o PEP (n = 346)	Antes do PEP	Após o PEP
Demográficas						
Idade, anos (DP)	68,2 (10,1)	68,7 (10,6)	68,2 (10,8)	69,0 (11,0)	1,00	0,67
Masculino	237 (60%)	213 (62%)	2.011 (58%)	226 (65%)	—	—
Feminino	145 (37%)	125 (36%)	1.368 (39%)	112 (32%)	0,37	0,36
Branca	236 (60%)	211 (61%)	2.319 (66%)	210 (61%)	0,37	0,26
Preta ou afro-americana	80 (20%)	72 (21%)	531 (15%)	68 (19%)	—	—
Asiática	14 (4%)	16 (5%)	78 (2%)	21 (6%)	0,007	1,00
Raça desconhecida	39 (10%)	30 (9%)	409 (12%)	28 (8%)	0,002	0,53
Comorbidades						
Hipertensão arterial	318 (81%)	281 (81%)	1.910 (55%)	282 (81%)	< 0,0001	0,75
Dislipidemia	267 (68%)	243 (70%)	1.594 (46%)	249 (71%)	< 0,0001	0,75
DAC	234 (59%)	198 (57%)	1.099 (31%)	194 (56%)	< 0,0001	0,75
FA	190 (47%)	147 (42%)	645 (27%)	159 (46%)	< 0,0001	0,32
Diabetes melito	172 (44%)	140 (41%)	638 (18%)	146 (42%)	< 0,0001	0,65
DRC	212 (54%)	179 (52%)	1.274 (36%)	182 (53%)	< 0,0001	0,75
Sobrepeso ou obesidade	148 (38%)	122 (35%)	589 (17%)	118 (34%)	< 0,0001	0,75
Tabagismo	89 (23%)	88 (25%)	538 (15%)	88 (25%)	< 0,0001	1,00
Medicamentos						
Diuréticos de alça	359 (91%)	314 (90%)	1.892 (54%)	312 (90%)	0,0001	1,00
ARM	231 (59%)	192 (55%)	594 (17%)	192 (55%)	< 0,0001	1,00
Betabloqueadores	271 (69%)	235 (69%)	1.534 (44%)	223 (64%)	< 0,0001	0,26
Inibidores da agregação plaquetária	239 (59%)	192 (55%)	956 (40%)	187 (54%)	< 0,0001	0,75
Agentes hipolipemiantes	275 (70%)	248 (71%)	1.588 (49%)	251 (72%)	< 0,0001	0,75
Inibidores do sistema renina-angiotensina	159 (40%)	135 (39%)	602 (17%)	123 (35%)	< 0,0001	0,32
Bortezomibe	142 (36%)	100 (29%)	459 (13%)	99 (28%)	< 0,001	0,92
Ciclofosfamida	127 (32%)	92 (26%)	415 (12%)	91 (26%)	< 0,001	0,92
Daratumumabe	117 (30%)	78 (22%)	195 (6%)	72 (21%)	< 0,001	0,75

AL: cadeias leves amiloides; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; DAC: doença arterial coronariana; DP: desvio-padrão; DRC: doença renal crônica; FA: fibrilação atrial; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; PEP: pareamento por escore de propensão.

Desfechos em pacientes com amiloidose por transtirretina após o pareamento por escore de propensão

Após o PEP, foram incluídos 1.018 pacientes com amiloidose por ATTR em cada grupo. Durante o seguimento de 12 meses, 96 pacientes (9,4%) no grupo iSGLT2 evoluíram para óbito, em comparação com 196 pacientes (19,2%) no grupo controle (HR, 0,52; IC 95%, 0,41-0,66). Hospitalizações ocorreram em 387 pacientes (38,0%) no grupo iSGLT2 e em

505 pacientes (49,6%) no grupo controle (HR, 0,74; IC 95%, 0,65-0,84). Os desfechos renais, definidos como ocorrência de LRA ou necessidade de TSR, foram observados em 204 pacientes (20,0%) no grupo iSGLT2 e em 298 pacientes (28,5%) no grupo controle (HR, 0,72; IC 95%, 0,60-0,86). As curvas de Kaplan-Meier para os desfechos primário e secundários ao longo de 12 meses em pacientes com amiloidose por ATTR são apresentadas na Figura 2.

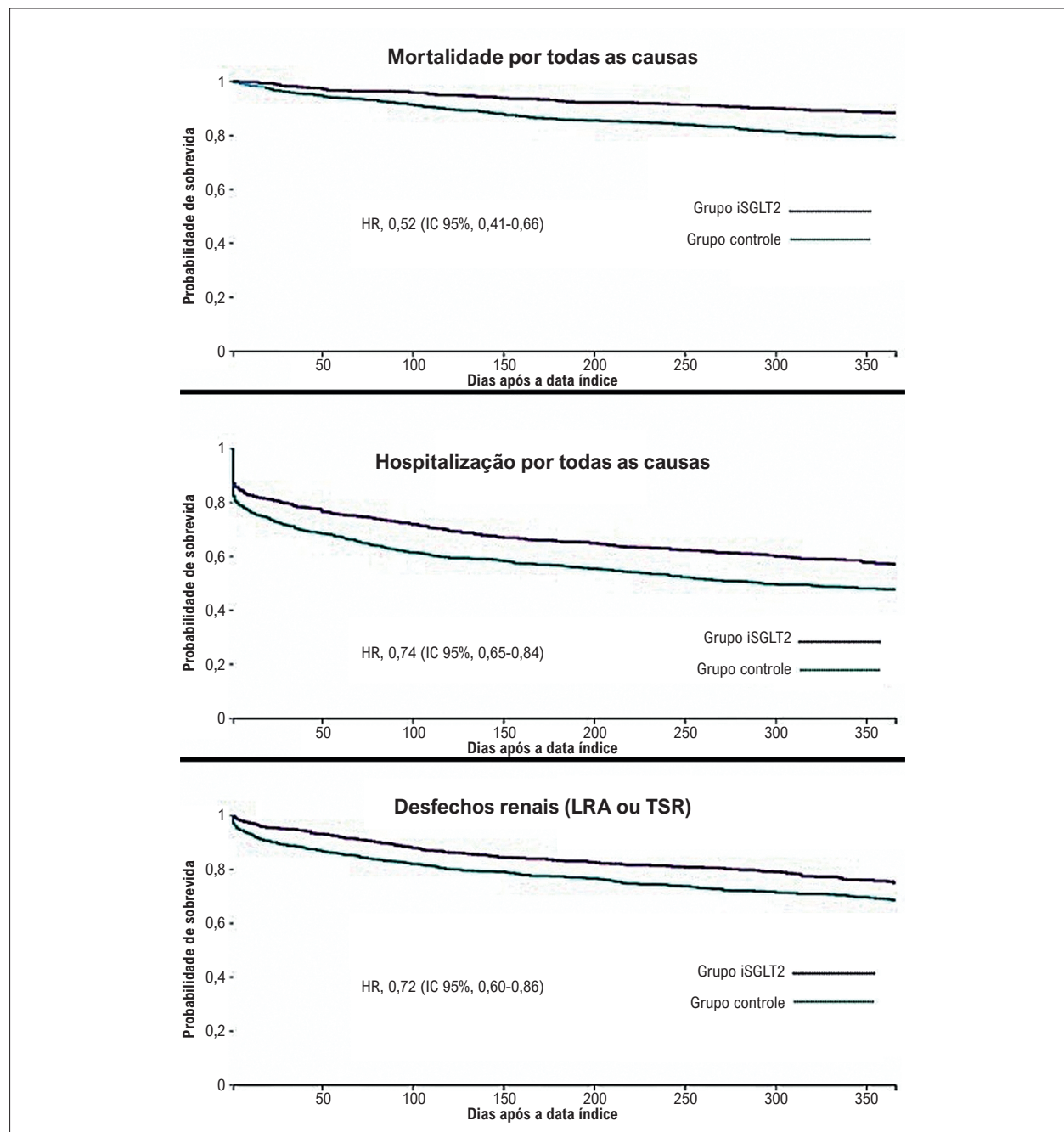


Figura 2 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em 12 meses em pacientes com amiloidose por ATTR após o pareamento por escore de propensão. ATTR: transtirretina amiloide; HR: hazard ratio; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; LRA: lesão renal aguda; TSR: terapia de substituição renal.

Desfechos em pacientes com amiloidose por cadeias leves após o pareamento por escore de propensão

Após o PEP, 346 pacientes com amiloidose por AL foram incluídos em cada grupo. Durante o seguimento, ocorreram 39 óbitos (11,3%) no grupo iSGLT2 e 80 óbitos (23,1%) no grupo controle (HR, 0,51; IC 95%, 0,34-0,74). Hospitalizações foram observadas em 161 pacientes (46,5%) no grupo iSGLT2 e em 204 pacientes

(58,9%) no grupo controle (HR, 0,71; IC 95%, 0,58-0,88). Os desfechos renais ocorreram em 86 pacientes (24,8%) no grupo iSGLT2 e em 137 pacientes (39,5%) no grupo controle (HR, 0,60; IC 95%, 0,46-0,78). As curvas de Kaplan-Meier para os desfechos primário e secundários em pacientes com amiloidose por AL ao longo do seguimento de 12 meses são apresentadas na Figura 3.

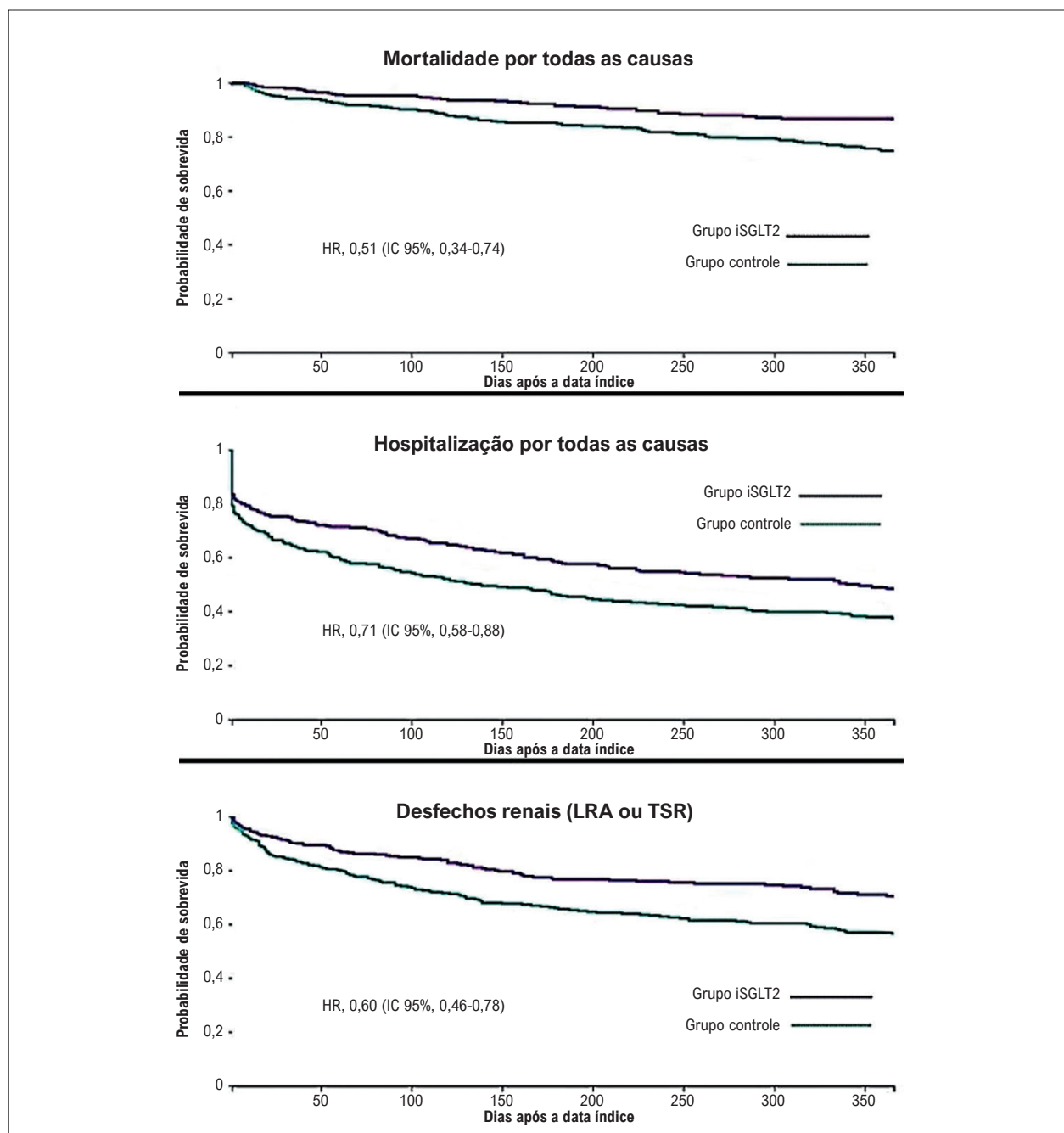


Figura 3 – Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em 12 meses em pacientes com amiloidose por AL após o pareamento por escore de propensão. AL: cadeias leves amiloides; HR: hazard ratio; iSGLT2: inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2; LRA: lesão renal aguda; TSR: terapia de substituição renal.

Discussão

Neste estudo de coorte retrospectivo, o uso de iSGLT2 esteve associado a menor risco de mortalidade por todas as causas em 12 meses, hospitalização e desfechos renais em pacientes com amiloidose de diferentes etiologias e IC.

Os efeitos protetores dos iSGLT2 em pacientes com amiloidose e IC podem estar relacionados às suas ações miocárdicas, incluindo redução do estresse oxidativo e da inflamação, melhora da homeostase iônica cardíaca e otimização do metabolismo energético do miocárdio.¹¹ Além disso, mecanismos extracardíacos podem contribuir para os benefícios observados nos desfechos renais, particularmente no contexto do acometimento renal pela amiloidose. Esses mecanismos incluem redução da pressão intraglomerular, alterações metabólicas renais e diminuição do estresse oxidativo decorrente da menor carga de glicose no túbulo-interstício, fatores que podem desempenhar papel relevante na atenuação dos desfechos adversos observados neste estudo.¹²

Diversos estudos avaliaram os efeitos dos iSGLT2 em pacientes com amiloidose, especialmente na cardiomiopatia amiloide por ATTR (CM-ATTR). Em um estudo pré-clínico utilizando modelos murinos humanizados RBP4/TTRVal50Met e RBP4/TTR, o tratamento com dapagliflozina por 4 semanas não se associou a melhora em biomarcadores, incluindo níveis plasmáticos do peptídeo natriurético tipo B (BNP), inflamação cardíaca ou alterações patológicas.¹³ Em contraste, um pequeno estudo retrospectivo com pacientes com amiloidose por ATTR e IC em uso de tafamidis demonstrou que o início da dapagliflozina foi bem tolerado, associado a poucos eventos adversos e resultou em redução dos níveis de BNP N-terminal (NT-proBNP) em 13 de 17 pacientes.¹⁴ Outro estudo observacional envolvendo 15 pacientes com amiloidose por ATTR e diabetes melito relatou boa tolerabilidade e segurança, embora desfechos clínicos duros não tenham sido avaliados.¹⁵

Mais recentemente, estudos observacionais e metanálises ampliaram a investigação sobre os efeitos dos iSGLT2 em pacientes com CM-ATTR. Em um estudo de coorte multicêntrico que comparou terapia com iSGLT2 ao tratamento padrão, 220 pacientes foram incluídos em cada grupo após pareamento por escore de propensão para variáveis clínicas e laboratoriais, como idade e níveis de NT-proBNP. Durante um seguimento de 28 meses, os pacientes tratados com iSGLT2 apresentaram menor mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC.¹⁶ Apesar das diferenças nas características populacionais, covariáveis e desfechos avaliados, esses achados são consistentes com os resultados do presente estudo. Utilizando a mesma plataforma TriNetX, Jaiswal et al.¹⁷ avaliaram desfechos em 1 mês, 1 ano e 3 anos em pacientes com CM-ATTR tratados com iSGLT2 em comparação aos controles. O uso de iSGLT2 associou-se a reduções significativas na mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares adversos maiores e acidente vascular cerebral isquêmico. Embora ambos os estudos tenham demonstrado redução da mortalidade por todas as causas, a presente análise amplia esses achados ao incluir pacientes com cardiomiopatia por AL, restringir a população a indivíduos com IC manifesta e avaliar desfechos adicionais, como hospitalização e desfechos renais.¹⁷

As metanálises também corroboram essas observações. Em uma metanálise de cinco estudos observacionais envolvendo 5.101 pacientes com CM-ATTR (2.528 tratados com iSGLT2 e 2.573 controles), o uso de iSGLT2 associou-se a menores taxas de mortalidade por todas as causas e cardiovascular, hospitalização e redução dos níveis de NT-proBNP.¹⁸ Outra metanálise, incluindo cinco estudos observacionais e 9.766 pacientes com CM-ATTR, demonstrou que os iSGLT2 estiveram associados a menor risco de morte por todas as causas e cardiovascular, hospitalização por IC e arritmias.¹⁹ De forma consistente, todas as publicações recentes destacam a necessidade de ensaios clínicos randomizados para confirmar esses achados em pacientes com amiloidose.

Ensaios clínicos randomizados de grande porte com iSGLT2, como o EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*)⁹ e o DELIVER (*Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction*),¹⁰ demonstraram redução do desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalização por IC em pacientes com FEVE preservada, com os efeitos sendo predominantemente impulsionados pela redução das hospitalizações. Entretanto, pacientes com cardiomiopatias infiltrativas, incluindo amiloidose cardíaca, foram excluídos desses ensaios, limitando a aplicabilidade de seus resultados a essa população. Nesse contexto, os achados do presente estudo sugerem que pacientes com amiloidose e IC podem obter benefícios semelhantes em termos de mortalidade, hospitalização e desfechos renais.

Os efeitos nefroprotetores dos iSGLT2 em pacientes com DRC, com ou sem diabetes melito tipo 2, estão bem estabelecidos e foram demonstrados em ensaios como EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*) e DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*).^{20,21} Esses efeitos são atribuídos a mecanismos que incluem redução da hiperfiltração e da lesão glomerular, diminuição do consumo energético renal e atenuação de vias inflamatórias, fibróticas e pró-apoptóticas.²² O acometimento renal na amiloidose decorre da deposição de fibrilas amiloides nos glomérulos, vasos e interstício, resultando em proteinúria significativa e progressão para insuficiência renal.²³ A atenuação desses processos patológicos pode explicar a melhora dos desfechos renais observada em pacientes com amiloidose tratados com iSGLT2 neste estudo.

Este estudo apresenta pontos fortes e limitações inerentes ao seu desenho retrospectivo e ao uso de dados da plataforma TriNetX. Entre os pontos fortes, destacam-se a grande coorte multinacional de pacientes com CM-ATTR e cardiomiopatia por AL e IC, bem como o ajuste para variáveis demográficas relevantes, comorbidades e terapias modificadoras da doença, como tafamidis, daratumumabe e bortezumibe. As limitações incluem a dependência de dados de prontuários eletrônicos e de codificação por CID-10, sem adjudicação formal de diagnósticos ou desfechos. A elevada prevalência de condições cardiovasculares concomitantes, como hipertensão arterial e DAC, dificulta a avaliação de suas contribuições individuais para a IC no contexto da amiloidose. Ainda assim, pacientes com

amiloidose são tipicamente mais idosos e apresentam alta carga de comorbidades, o que reforça a relevância de avaliar terapias para amiloidose nesse cenário clínico. Outras limitações incluem informações incompletas sobre descontinuação do tratamento durante o seguimento e a ausência de dados de FEVE em parcela substancial dos pacientes, o que impediu a estratificação por fenótipo de FEVE. Como se trata de uma análise retrospectiva, os achados devem ser interpretados como geradores de hipóteses, e não como conclusivos. No entanto, diante da consistência das associações observadas, os resultados reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados prospectivos que avaliem o uso de iSGLT2 em pacientes com amiloidose cardíaca.

Conclusão

Neste estudo de coorte retrospectivo com pacientes com IC decorrente de amiloidose por ATTR e AL, o uso de iSGLT2 esteve associado a menor mortalidade por todas as causas, menor taxa de hospitalização e menor ocorrência de desfechos renais. Evidências adicionais provenientes de ensaios clínicos randomizados são necessárias para confirmar a eficácia dos iSGLT2 em pacientes com amiloidose.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nunes RAB; Obtenção de dados: Nunes RAB, Neves PDMM, Sato VAH; Análise e interpretação dos dados: Nunes RAB, Costa LMA, Scudeler TL, Avezum A; Redação do manuscrito: Nunes RAB, Costa LMA, Scudeler TL, Neves PDMM, Sato VAH; Revisão crítica

do manuscrito quanto ao conteúdo: Nunes RAB, Costa LMA, Scudeler TL, Neves PDMM, Sato VAH, Avezum A.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao autor correspondente.

Referências

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic Amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): A Review. *J Intern Med.* 2021;289(3):268-92. doi: 10.1111/joim.13169.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
3. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure. *Sci Rep.* 2019;9(1):8552. doi: 10.1038/s41598-019-44912-x.
4. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033.
5. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2019;140(1):16-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169.
6. Palladini G, Merlini G. How I Treat AL Amyloidosis. *Blood.* 2022;139(19):2918-30. doi: 10.1182/blood.202008737.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1007-16. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
8. Stern LK, Patel J. Cardiac Amyloidosis Treatment. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2022;18(2):59-72. doi: 10.14797/mdcvj.1050.
9. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
10. 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. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-98. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
11. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Therapy: Mechanisms of Action in Heart Failure. *Heart.* 2021;107(13):1032-8. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318060.
12. Nishiyama A, Kitada K. Possible Renoprotective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Front Med.* 2023;10:1115413. doi: 10.3389/fmed.2023.1115413.
13. Li Z, Lv F, Wen X, Guo C, Li L, Cai X, et al. Dapagliflozin Treatment and Cardiovascular Outcome in RBP4/TTRVal30Met (Transthyretin Cardiac Amyloidosis) Mice. *ESC Heart Fail.* 2024;11(1):179-88. doi: 10.1002/ehf2.14567.
14. Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Early Tolerance and Clinical Response to Dapagliflozin. *ESC Heart Fail.* 2023;10(1):397-404. doi: 10.1002/ehf2.14188.
15. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Perfetto F, Cappelli F. SGLT2i in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis, a Well-Tolerated Option for Heart Failure Treatment? Results from a Small, Real-World, Patients Series. *Intern Emerg Med.* 2022;17(4):1243-5. doi: 10.1007/s11739-022-02944-8.

16. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, et al. SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(24):2411-22. doi: 10.1016/j.jacc.2024.03.429.
17. Jaiswal V, Hanif M, Mashkoor Y, Jaiswal A, Prasad T, Rajak K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC Adv*. 2024;3(12):101405. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101405.
18. Santo C, Romero C, Bueno BVK, Dabarian A, Nicolau JN, Fernandes F. Impact of Sodium- Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Mortality and Decongestion in Cardiac Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2025;50(9):103100. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2025.103100.
19. Karakasis P, Theofilis P, Patoulas D, Schuermans A, Vlachakis PK, Klisic A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Clin Invest*. 2025;55(6):e14392. doi: 10.1111/eci.14392.
20. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
21. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of Dapagliflozin on Development and Progression of Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes: An Analysis from the DECLARE-TIMI 58 Randomised Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-17. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9.
22. Skrabic R, Kumric M, Vrdoljak J, Rusic D, Skrabic I, Vilovic M, et al. SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*. 2022;10(10):2458. doi: 10.3390/biomedicines10102458.
23. Feitosa VA, Neves PDMM, Jorge LB, Noronha IL, Onuchic LF. Renal Amyloidosis: A New Time for a Complete Diagnosis. *Braz J Med Biol Res*. 2022;55:e12284. doi: 10.1590/1414-431X2022e12284.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons