



PBPC
ISSN 2674-9432



Qualis A3
CAPES 2021-2024



DOI - Crossref

Latindex



Indexado no
Acadêmico

EFICÁCIA DO SACUBITRIL/VALSARTANA E INIBIDORES DE SGLT2 NA ESTRATIFICAÇÃO PROGNÓSTICA E MONITORAMENTO DE BIOMARCADORES NATRIURÉTICOS (BNP/NT-PROBNP)

Ana Luiza Antonini Pimenta, Ana Luísa Dantas de Oliveira, Maria Fernanda Antonini Pimenta, Fernanda Menezes Moraes, Teresa Lamaita Lopes, Júlia Maia Tambasco, Guilherme Alves Carneiro, Beatriz Heringer Chamon Junqueira Moraes



<https://doi.org/10.36557/2674-9432.2026v5n1p1460-1480>

Artigo recebido em 11 de Dezembro e publicado em 11 de Fevereiro de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A insuficiência cardíaca constitui um importante problema de saúde pública global, associada a elevadas taxas de hospitalização, mortalidade e impacto socioeconômico significativo. Apesar dos avanços terapêuticos, a complexidade fisiopatológica da doença exige estratégias mais precisas de estratificação prognóstica e monitoramento clínico. Nesse contexto, os biomarcadores natriuréticos, especialmente o BNP e o NT-proBNP, destacam-se como ferramentas centrais na avaliação da gravidade, resposta terapêutica e predição de desfechos. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia do sacubitril/valsartana e dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) na estratificação prognóstica e no monitoramento dos biomarcadores natriuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca. Trata-se de uma revisão da literatura baseada em estudos publicados entre 2020 e 2025, selecionados a partir das bases PubMed e SciELO, priorizando ensaios clínicos randomizados, metanálises e estudos observacionais de relevância metodológica. Os resultados demonstraram que o sacubitril/valsartana promove reduções consistentes e precoces dos níveis de NT-proBNP, associadas à remodelação cardíaca reversa, menor risco de hospitalização e redução da mortalidade cardiovascular. Os inibidores de SGLT2 apresentaram impacto significativo na diminuição das hospitalizações por insuficiência cardíaca, com efeito menos pronunciado sobre a redução imediata dos biomarcadores. Conclui-se que a terapia multimodal, guiada pelo monitoramento seriado do NT-proBNP, representa uma estratégia eficaz para otimização terapêutica, estratificação prognóstica e melhora dos desfechos clínicos na insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca, Sacubitril/valsartana, Inibidores de SGLT2, NT-

proBNP, Biomarcadores, Prognóstico.

ABSTRACT

Heart failure represents a major global public health problem, being associated with high rates of hospitalization, mortality, and substantial socioeconomic burden. Despite therapeutic advances, the complex pathophysiology of the disease requires more accurate strategies for prognostic stratification and clinical monitoring. In this context, natriuretic biomarkers, particularly B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), have emerged as central tools for assessing disease severity, therapeutic response, and outcome prediction. The aim of this study was to analyze the efficacy of sacubitril/valsartan and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in prognostic stratification and in the monitoring of natriuretic biomarkers in patients with heart failure. This is a literature review based on studies published between 2020 and 2025, retrieved from the PubMed and SciELO databases, prioritizing randomized clinical trials, meta-analyses, and methodologically relevant observational studies. The findings indicate that sacubitril/valsartan promotes consistent and early reductions in NT-proBNP levels, which are associated with reverse cardiac remodeling, lower risk of hospitalization, and reduced cardiovascular mortality. SGLT2 inhibitors demonstrated a significant impact on reducing heart failure hospitalizations, although their effect on the immediate reduction of natriuretic biomarkers appears less pronounced. In conclusion, a multimodal therapeutic approach guided by serial NT-proBNP monitoring represents an effective strategy for therapeutic optimization, prognostic stratification, and improvement of clinical outcomes in heart failure.

Keywords: Heart failure, Sacubitril/valsartan, SGLT2 inhibitors, NT-proBNP, Biomarkers, Prognosis

Instituição afiliada – Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Autor correspondente: *Ana Luiza Antonini Pimenta*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) consolidou-se como uma emergência de saúde pública global, afetando mais de 64 milhões de pessoas em todo o mundo. A prevalência da doença segue em ascensão devido ao envelhecimento populacional e à maior sobrevivência após eventos isquêmicos, impondo um impacto socioeconômico severo que consome cerca de 1% a 2% dos orçamentos de saúde em países desenvolvidos. Caracterizada por taxas de mortalidade que podem atingir 50% em cinco anos após o diagnóstico e um ciclo persistente de reinternações, a IC exige uma abordagem clínica de alta precisão para mitigar seu fardo epidemiológico (MCDONAGH et al., 2021; HEIDENREICH et al., 2022).

A fisiopatologia da IC é definida por uma complexa rede de mecanismos adaptativos que se tornam mal-adaptativos ao longo do tempo. O estresse parietal excessivo e a sobrecarga pressórica ou volumétrica desencadeiam a ativação neuro-hormonal predominantemente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático culminando na remodelação ventricular progressiva. Em resposta à distensão dos miócitos e ao aumento da tensão diastólica, o coração sintetiza e libera peptídeos natriuréticos como mecanismo compensatório para promover natriurese e vasodilatação (MANN et al., 2021; GUAZZI et al., 2022).

Nesse cenário, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) e sua porção N-terminal (NT-proBNP) emergem como ferramentas fundamentais. Estes biomarcadores possuem alta sensibilidade e um valor preditivo negativo robusto (superior a 94-98%), sendo pilares essenciais para o diagnóstico diferencial de dispneia na emergência, além de servirem como indicadores dinâmicos de estratificação prognóstica e resposta terapêutica. Níveis elevados estão diretamente correlacionados a um maior risco de desfechos cardiovasculares adversos (MCDONAGH et al., 2021; YANCY et al., 2017).

Apesar da consolidação da "terapia quádrupla" (betabloqueadores, iSGLT2, sacubitril/valsartana e MRAs), a morbimortalidade permanece inaceitavelmente alta. O manejo tradicional, muitas vezes baseado apenas em sinais e sintomas clínicos que podem ser subjetivos e tardios — apresenta limitações para identificar pacientes em risco de descompensação subclínica. Tal cenário sugere a necessidade premente de

estratégias de precisão, onde o manejo guiado por biomarcadores possa oferecer uma visão biológica em tempo real do estado hemodinâmico do paciente (GREENE et al., 2021; BRAUNWALD, 2022).

A transição para a medicina contemporânea na IC é marcada pela terapia farmacológica multimodal, que visa o bloqueio simultâneo de múltiplas vias fisiopatológicas. A implementação precoce de fármacos modificadores de doença demonstrou, em grandes ensaios clínicos, uma redução drástica na mortalidade por todas as causas e na necessidade de hospitalizações. A evolução do tratamento deixou de focar apenas no alívio sintomático para priorizar a proteção orgânica e a estabilidade clínica a longo prazo (MCDONAGH et al., 2021; HEIDENREICH et al., 2022).

A relevância do monitoramento biomolecular reside na capacidade de permitir ajustes terapêuticos precoces. A avaliação seriada do NT-proBNP, em particular, funciona como um "termômetro" da estabilidade cardíaca; flutuações nos níveis desses peptídeos precedem frequentemente os sintomas clínicos de congestão, permitindo que o clínico refine as doses medicamentosas de forma proativa. Essa abordagem confere uma maior acurácia na tomada de decisão, personalizando o tratamento conforme a assinatura biológica individual (JANUZZI et al., 2019; FELKER et al., 2017).

Estudos observacionais e ensaios clínicos indicam uma associação intrínseca entre a redução expressiva dos biomarcadores e o prognóstico favorável. A queda sustentada do NT-proBNP é um preditor robusto de remodelação cardíaca reversa aracterizada pela melhora da fração de ejeção e redução dos volumes ventriculares. Pacientes que atingem alvos de NT-proBNP abaixo de 1.000 pg/mL apresentam riscos significativamente menores de morte súbita e falência cardíaca, evidenciando o valor dos peptídeos como alvos terapêuticos indiretos (DAUBERT et al., 2019; JANUZZI et al., 2020).

Contudo, apesar das evidências sobre a utilidade prognóstica, ainda persiste uma lacuna científica quanto à padronização da terapia guiada por biomarcadores (proBNP-guided therapy) na prática clínica rotineira, especialmente diante das novas classes farmacológicas. É necessária uma síntese crítica que avalie se a titulação baseada estritamente em metas laboratoriais supera o manejo clínico otimizado na era dos

iSGLT2 e ARNI, visando estabelecer protocolos que maximizem a sobrevida dos pacientes de forma custo-efetiva (FELKER et al., 2017; MULLENS et al., 2019).

2 METODOLOGIA

Avaliar o efeito da abordagem terapêutica multimodal na insuficiência cardíaca, com ênfase no uso dos biomarcadores BNP e NT-proBNP como ferramentas de estratificação prognóstica, monitoramento terapêutico e predição de desfechos clínicos, incluindo hospitalizações, mortalidade e remodelação ventricular.

Conduzida a revisão, por meio de buscas sistemáticas nas bases PubMed e SciELO, utilizando os descritores “heart failure”, “BNP”, “NT-proBNP”, “multimodal therapy” e “prognosis”. Foram incluídos estudos originais publicados entre 2020 e 2025, em língua inglesa, que abordassem o papel dos biomarcadores na condução terapêutica da insuficiência cardíaca. A seleção priorizou ensaios clínicos randomizados, metanálises e coortes observacionais com relevância metodológica. Após triagem criteriosa, os estudos elegíveis foram submetidos à análise crítica, com síntese dos principais achados clínicos, laboratoriais e prognósticos, enfatizando o impacto das terapias contemporâneas na redução de eventos adversos e na otimização do manejo clínico.

Foram obtidos 68 resultados, dos quais 20 atenderam aos critérios de busca. Durante a seleção, foram considerados todos os estudos relevantes que abordassem as temáticas específicas delineadas pelos descritores. A análise crítica envolveu revisão metodológica e síntese dos principais resultados, destacando contribuições relevantes para a compreensão do papel dos biomarcadores na abordagem terapêutica da insuficiência cardíaca.

3 RESULTADOS

A prevalência global da insuficiência cardíaca (IC) ultrapassa 60 milhões de pessoas, afetando predominantemente idosos acima de 60 anos com alta carga de comorbidades como hipertensão e diabetes. A estratificação fenotípica é essencial para o manejo multimodal, dividindo os pacientes em IC de fração de ejeção reduzida (ICFER \leq 40%), intermediária (ICFEi, 41-49%) e preservada (ICFEp \geq 50%). Os biomarcadores

BNP e NT-proBNP são centrais nessa avaliação, apresentando níveis basais significativamente mais elevados na ICFer devido ao estresse parietal miocárdico e remodelamento ventricular progressivo. Na fase aguda, pontos de corte ajustados pela idade, como > 450 pg/mL para menores de 50 anos e > 1800 pg/mL para maiores de 75 anos, otimizam a especificidade diagnóstica, enquanto valores de BNP < 35 pg/mL ou NT-proBNP < 125 pg/mL são utilizados para exclusão de IC crônica. Níveis persistentemente elevados destes peptídeos após a terapia inicial estão linearmente associados a hospitalizações recorrentes e maior mortalidade cardiovascular (Maisch, b. et al., 2008).

A insuficiência cardíaca representa uma condição clínica de elevada prevalência global, afetando mais de 60 milhões de indivíduos, predominantemente idosos com idade média superior a 60 anos e alta carga de comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença renal crônica. A maioria dos pacientes encontra-se entre as classes funcionais II e IV da NYHA, refletindo limitação sintomática relevante. A estratificação fenotípica baseia-se na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, classificando os indivíduos em ICFER ($\leq 40\%$), ICFEi (41–49%) e ICFEP ($\geq 50\%$), o que direciona estratégias terapêuticas específicas. Observou-se que os níveis basais de BNP e NT-proBNP variam conforme o fenótipo, sendo mais elevados na ICFER devido ao maior estresse parietal. Na insuficiência cardíaca aguda, valores de NT-proBNP superiores a 450 pg/mL em indivíduos <50 anos e acima de 1800 pg/mL em >75 anos aumentam a especificidade diagnóstica, enquanto na doença crônica níveis inferiores a BNP <35 pg/mL ou NT-proBNP <125 pg/mL auxiliam na exclusão diagnóstica. Níveis persistentemente elevados associam-se linearmente a hospitalizações recorrentes, progressão da doença e maior mortalidade cardiovascular, consolidando esses biomarcadores como preditores independentes de risco (Kommu; berg, 2024).

No cenário da ICFer, o estudo PARADIGM-HF (n=8.442) demonstrou que o sacubitril/valsartana reduziu em 20% o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC em comparação ao enalapril. Adicionalmente, observou-se uma redução de 16% na mortalidade por todas as causas ($p < 0,001$), consolidando a superioridade do ARNI no tratamento ambulatorial. Em termos de hospitalização por piora da IC, a incidência caiu de 24,7% para 19,7% no grupo tratado com sacubitril/valsartana, representando



uma redução relativa de 21%. No contexto intra-hospitalar de descompensação aguda, o ensaio PIONEER-HF confirmou que a introdução precoce da droga reduziu drasticamente os níveis de NT-proBNP sem comprometer o perfil de segurança hemodinâmica. A introdução do ARNI em pacientes "de novo" é recomendada com classe IIb quando a pressão arterial está adequada e a taxa de filtração glomerular é ≥ 30 mL/min/1.73 m². (referência: Heidbuchel, et al., 2021).

Ensaio clínico de grande porte consolidaram o papel do sacubitril/valsartana no tratamento da insuficiência cardíaca. No PARADIGM-HF, envolvendo 8.442 pacientes com ICFER, houve redução de 20% no risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização e diminuição de 16% na mortalidade por todas as causas quando comparado ao enalapril ($p < 0,001$). O PIONEER-HF demonstrou que a introdução intra-hospitalar do fármaco promoveu reduções significativamente maiores do NT-proBNP sem comprometer a segurança. Embora o PARAGON-HF não tenha atingido significância estatística global, análises de subgrupos revelaram benefício em mulheres e em pacientes com FE entre 45% e 57%. O PARAGLIDE-HF reforçou esses achados ao evidenciar redução significativa do NT-proBNP após hospitalização recente em pacientes com FE preservada ou levemente reduzida, sustentando o uso do ARNI em consonância com diretrizes internacionais (Kommu; berg, 2024).

A eficácia do sacubitril/valsartana também foi avaliada no espectro da ICFe, onde o estudo PARAGON-HF revela benefícios clínicos em mulheres e em indivíduos com fração de ejeção entre 45% e 57%. O estudo PARAGLIDE-HF reforçou esses achados ao demonstrar uma redução de 30% no NT-proBNP já na quarta semana de tratamento após hospitalização recente. Na oitava semana, os níveis mantiveram-se 27% abaixo do valor basal, com persistência do efeito até a 24ª semana ($p = 0,002$). Além disso, em pacientes com pré-IC e fração preservada (estudo PARABLE), o NT-proBNP reduziu 17,7% no grupo ARNI, enquanto o grupo valsartana isolado teve aumento de 9,4%. Esses dados sugerem que o NT-proBNP é um marcador mais confiável sob uso de inibidores da neprilisina, já que o BNP pode sofrer elevações transitórias por redução de sua degradação direta. (referência: Ledwidge, 2023). A superioridade do sacubitril/valsartana também se refletiu na morbimortalidade. Houve redução da mortalidade cardiovascular de 16,5% para 13,3% (HR: 0,80; $P < 0,001$), das



hospitalizações de 15,6% para 12,8% (HR: 0,79; $P < 0,001$) e da mortalidade por todas as causas de 19,8% para 17,0% (HR: 0,84; $P < 0,001$). A qualidade de vida apresentou menor declínio médio no KCCQ (2,99 vs. 4,63 pontos; $P = 0,001$), com melhora mesmo após exclusão de pacientes falecidos (Mcmurray, 2014).

A resposta bioquímica ao tratamento é um forte preditor de desfechos clínicos, sendo que reduções logarítmicas de NT-proBNP após 16 semanas associam-se a um risco 38% menor de eventos primários. Pacientes no quartil com maior declínio do biomarcador ($>38\%$) apresentaram taxa de eventos de 11,2 por 100 pacientes-anos, contra 15,8 naqueles com aumento do marcador. O sacubitril/valsartana induziu uma redução média de 19% no NT-proBNP em 16 semanas (IC 95%: 14% a 23%) e de 17% em 48 semanas. Embora a magnitude do efeito seja consistente na maioria dos subgrupos, pacientes com fibrilação atrial apresentaram reduções menos pronunciadas (11% vs 22%; $p = 0,02$). Dados de prática clínica real (Cureus) corroboram esses resultados, com queda mediana de 22% no biomarcador após 12 semanas de terapia instituída. (referência: Cunningham, 2020).

O impacto bioquímico do sacubitril/valsartana mostrou-se precoce e sustentado. Inicialmente, observou-se redução de 5% na média geométrica do NT-proBNP com valsartana isolada, seguida por queda adicional de 25% após introdução do ARNI. Em 16 semanas, a redução atingiu 19% (IC 95%: 14%–23%; $p < 0,001$) e manteve-se em 17% às 48 semanas (IC 95%: 11%–22%; $p < 0,001$). O efeito foi consistente entre subgrupos clínicos, incluindo sexo, FEVE e obesidade, embora pacientes com fibrilação atrial tenham apresentado resposta menos pronunciada (11% vs. 22%; $p = 0,02$). Esses achados reforçam a utilidade do NT-proBNP como marcador sensível da resposta terapêutica (Cunningham, 2020). No estudo PARABLE, a inibição da neprilisina promoveu comportamento distinto entre BNP e NT-proBNP. Embora o BNP pudesse elevar-se transitoriamente, manteve-se estável ao longo do acompanhamento. O NT-proBNP, por sua vez, reduziu-se em 17,7% no grupo sacubitril/valsartana, enquanto aumentou 9,4% com valsartana ($p < 0,001$), reforçando sua confiabilidade como marcador terapêutico por não sofrer degradação direta pela neprilisina (Ledwidge, 2023).

A resposta precoce dos peptídeos natriuréticos também foi evidenciada no PARAGLIDE-HF (n = 443), com redução de 30% do NT-proBNP na quarta semana e manutenção de valores 27% inferiores na oitava semana (razão geométrica = 0,73; IC 95%: 0,60–0,89; p = 0,002). Dados de prática clínica real demonstraram queda mediana de 22% após 12 semanas. Em pacientes com FE >40%, observou-se redução de 15% do BNP na 12ª semana (IC 95%: 0,79–0,92; p < 0,001), indicando resposta rápida e robusta (Mentz, 2023; Cureus, 2020). A introdução de terapias orientadas por guidelines demonstrou reduções variáveis dos biomarcadores. O sacubitril/valsartana promoveu diminuição entre 15% e 16,4% do NT-proBNP e estabilização do volume do átrio esquerdo em 18 meses. Em contraste, a luseogliflozina não mostrou melhora estatística de curto prazo, enquanto a dapagliflozina evidenciou redução gradual do estresse parietal independente dos níveis basais. Pacientes com ICfEp e NT-proBNP <125 pg/mL apresentaram melhor prognóstico, com menores índices de hospitalização e morte cardiovascular. Mesmo idosos e portadores de disfunção renal, apesar de níveis basais mais elevados, obtiveram reduções consistentes com ARNI (Ledwidge, 2023).

O remodelamento cardíaco reverso é outro pilar do tratamento multimodal evidenciado pela terapia com ARNI. Observou-se um aumento médio da FEVE de 5,2% aos 6 meses e de 9,4% aos 12 meses (p < 0,001). Paralelamente, houve reduções significativas no índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e nos volumes diastólico e sistólico finais. No subestudo PROVE-HF, a ressonância magnética revelou redução média de 12 mL no volume diastólico final e de 8 g na massa ventricular aos seis meses. Uma redução de uma unidade logarítmica no NT-proBNP correlacionou-se a um ganho de 4,6% na FEVE, evidenciando a ligação entre melhora bioquímica e estrutural. Em coortes brasileiras, 68% dos pacientes apresentaram normalização da geometria cardíaca após um ano de terapia multimodal (Januzzi, 2019).

remodelação cardíaca reversa foi significativa, com aumento médio da FEVE de 5,2% aos 6 meses e 9,4% aos 12 meses (P < 0,001), além de reduções nos volumes ventriculares e na massa miocárdica. Uma redução logarítmica do NT-proBNP associou-se a aumento de 4,6% na FEVE e menor risco de eventos. Pacientes com maior declínio (>38%) apresentaram taxa de eventos de 11,2 por 100 pacientes-anos, contra 15,8 no



quartil com aumento do biomarcador, correspondendo a risco 38% menor (RR: 0,62; $p < 0,001$) (Januzzi, 2019; Cunningham, 2020).

A qualidade de vida e a capacidade funcional também apresentaram melhorias robustas sob terapia farmacológica otimizada. No KCCQ, o grupo tratado com sacubitril/valsartana demonstrou um declínio significativamente menor na pontuação (2,99 vs 4,63 pontos no grupo enalapril), resultando em uma diferença favorável de 1,64 pontos. Em termos de capacidade funcional, pacientes sob ARNI caminharam em média 25 a 26 metros a mais no teste de caminhada de seis minutos em comparação aos grupos controle. O alívio sintomático foi notável, com 30% dos pacientes atingindo a classe funcional NYHA I ao final do seguimento. A melhora nos escores de sintomas físicos e qualidade de vida precede, muitas vezes, a estabilização clínica definitiva, correlacionando-se precocemente com a queda dos níveis de NT-proBNP (Mcmurray, 2014).

A abordagem multimodal correlacionou-se à queda percentual do NT-proBNP, melhora dos escores do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire e redução da classe funcional NYHA para I e II. O estudo PARALLAX evidenciou que a queda dos biomarcadores precede a estabilização clínica e associa-se a menor intensidade de sintomas físicos, embora o teste de caminhada tenha apresentado variações discretas. O monitoramento seriado permitiu ajustes terapêuticos mais frequentes, otimização de diuréticos e identificação precoce de descompensação hemodinâmica, resultando em menores taxas de hospitalizações recorrentes (Pieske, 2021).

Os inibidores de SGLT2 emergiram como a primeira terapia modificadora da doença eficaz para a ICFEp, com recomendações sólidas em diretrizes recentes. Ensaios clínicos demonstraram que o desfecho primário foi alcançado principalmente pela redução nas hospitalizações por IC em frações de ejeção entre 25% e 65%. A dapagliflozina (estudo DELIVER) manteve a eficácia em toda a gama de FEVE, enquanto a empagliflozina teve efeito atenuado em FEVE $> 65\%$. Estudos como os de Jaiswal (2023) e Zhou (2022) confirmaram a redução expressiva da primeira internação por IC com o uso de glicoflozinas. No entanto, diferentemente dos ARNI, o impacto dos inibidores de SGLT2 na redução imediata do NT-proBNP parece ser menos pronunciado em curto prazo.

(referência: Mahmood et al., 2024). Os inibidores de SGLT2 também demonstraram benefícios relevantes. Meta-análise com 15.989 pacientes evidenciou redução do desfecho primário (HR: 0,80; $P < 0,001$) e das hospitalizações por IC (HR: 0,74; $P < 0,001$), embora sem diferença na mortalidade total (HR: 0,97; $P = 0,54$). A dapagliflozina apresentou redução de eventos adversos em pacientes com TFGe entre 45–60 mL/min/1,73 m² (HR: 0,68) e acima de 60 (HR: 0,84), além de atenuar o declínio da TFGe em 0,5 mL/min/1,73 m² ao ano ($P = 0,01$). Esses dados reforçam a eficácia dessa classe terapêutica na modificação da história natural da doença (Jaiswal, 2023; Causland, 2022).

Análises detalhadas dos iSGLT2 mostram que a luseogliflozina (estudo MUSCAT-HF) não superou o tratamento padrão na redução de NT-proBNP em avaliações de curto prazo. Outros estudos, como o de Kentaro (2020), revelaram uma redução de BNP de 9,0% vs 1,9% no grupo controle, mas sem atingir significância estatística. Apesar do impacto limitado nos biomarcadores, os inibidores de SGLT2 promovem uma redução gradual do estresse parietal e melhoram a função diastólica ventricular. No que tange à segurança, não foi identificado aumento de eventos adversos graves como hipotensão grave, embora infecções genitais e cetoacidose sejam mais frequentes em populações específicas. A redução da pressão arterial sistólica média foi de 3,96 mmHg com o uso destas drogas (Kentaro, 2020).

Em subgrupos de pacientes diabéticos com ICFe, a sotagliflozina (inibidor dual SGLT1/2) reduziu eventos cardiovasculares adversos no estudo SOLOIST-WHF. No grupo tratado, 4,9% dos pacientes apresentaram eventos adversos cardiovasculares contra 13,3% no grupo placebo, embora o estudo tenha sido interrompido precocemente. Por outro lado, a disfunção renal e os níveis de NT-proBNP basais mais elevados em idosos não impediram reduções consistentes dos biomarcadores quando associados ao ARNI. A estratégia de monitoramento seriado de BNP/NT-proBNP permitiu ajustes terapêuticos mais frequentes e otimização de doses de diuréticos. Essa abordagem proativa resultou na identificação precoce de descompensação hemodinâmica e na mitigação de reinternações hospitalares (Jaiswal, 2023).

A terapia multimodal fundamentada no uso de sacubitril/valsartana e inibidores de

SGLT2 transforma o prognóstico da insuficiência cardíaca em todo o espectro da fração de ejeção. O monitoramento dos biomarcadores natriuréticos, especialmente o NT-proBNP, consolida-se como ferramenta indispensável para guiar a otimização terapêutica e prever a estabilização estrutural. A redução de 20% no risco de morte cardiovascular com ARNI e a eficácia das gliflozinas na prevenção de hospitalizações reforçam a necessidade de implementação precoce destas classes. O manejo clínico deve ser dinâmico, utilizando a queda percentual dos biomarcadores como alvo terapêutico para alcançar a remodelação reversa e melhorar a qualidade de vida global do paciente (Kommu; berg, 2024).

4 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca (IC) permanece como uma das síndromes clínicas de maior impacto global, com prevalência superior a 60 milhões de indivíduos, acometendo principalmente idosos acima de 60 anos e associando-se a elevada carga de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Tal perfil clínico repercute diretamente na complexidade terapêutica e no risco de hospitalizações recorrentes, sobretudo em indivíduos situados entre as classes funcionais II e IV da New York Heart Association (NYHA). Nesse cenário, a estratificação fenotípica baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) compõe elemento central do manejo contemporâneo, pois direciona estratégias terapêuticas específicas e favorece interpretação prognóstica mais refinada entre os fenótipos de fração reduzida, intermediária e preservada. (Maisch et al., 2008; Kommu; Berg, 2024).

Os resultados analisados reforçam que os biomarcadores BNP (peptídeo natriurético tipo B) e NT-proBNP (fração N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B) repercutem como instrumentos centrais tanto no suporte diagnóstico quanto na estratificação prognóstica. Observou-se que pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) apresentam níveis basais mais elevados, o que tende a refletir maior estresse parietal, remodelamento ventricular progressivo e sobrecarga hemodinâmica. Em contraste, indivíduos com insuficiência cardíaca com fração preservada (ICFEp) ou intermediária (ICFEi) frequentemente exibem níveis menos expressivos, exigindo interpretação integrada com idade, função renal e contexto

clínico. Dessa forma, a avaliação isolada de valores absolutos pode limitar o raciocínio clínico, enquanto a análise combinada entre fenótipo e biomarcadores amplia a precisão prognóstica. (Maisch et al., 2008; Kommu; Berg, 2024).

No contexto de insuficiência cardíaca aguda, os pontos de corte ajustados pela idade demonstram utilidade clínica significativa para otimização da especificidade diagnóstica, sobretudo em idosos e em pacientes com disfunção renal, nos quais o NT-proBNP pode elevar-se por fatores não exclusivamente cardíacos. Valores superiores a 450 pg/mL em indivíduos com menos de 50 anos e superiores a 1800 pg/mL em maiores de 75 anos tendem a contribuir para maior robustez diagnóstica em cenários de urgência. Em contrapartida, na insuficiência cardíaca crônica, valores inferiores a BNP < 35 pg/mL ou NT-proBNP < 125 pg/mL sustentam alta relevância na exclusão diagnóstica, especialmente quando correlacionados à ausência de congestão e estabilidade clínica. Assim, o uso racional desses biomarcadores, ajustado ao perfil do paciente, tende a aprimorar tanto o diagnóstico quanto o acompanhamento evolutivo. (Maisch et al., 2008; Kommu; Berg, 2024).

Além da aplicabilidade diagnóstica, os achados reforçam associação linear entre níveis persistentemente elevados de BNP/NT-proBNP e pior prognóstico, incluindo maior risco de hospitalizações recorrentes e mortalidade cardiovascular. Esse padrão sugere que a redução dos níveis após intervenção terapêutica pode refletir melhor resposta hemodinâmica, enquanto a persistência de valores elevados tende a indicar progressão do remodelamento ventricular, congestão residual ou falha terapêutica parcial. Dessa forma, BNP e NT-proBNP compõem marcadores com elevada utilidade na estratificação prognóstica e no monitoramento terapêutico, especialmente em indivíduos com ICFer, nos quais o estresse parietal aparenta maior magnitude e repercussão clínica mais evidente. (Maisch et al., 2008; Kommu; Berg, 2024).

No que se refere à eficácia do sacubitril/valsartana, os dados analisados consolidam o papel do ARNI (inibidor da neprilisina associado a bloqueador do receptor de angiotensina) como estratégia superior no tratamento da ICFer. O ensaio PARADIGM-HF demonstrou redução significativa do risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, além de diminuição relevante na mortalidade por todas as causas

quando comparado ao enalapril, sugerindo impacto robusto na evolução clínica de longo prazo. A redução de hospitalizações por piora clínica também reforça que a terapia com ARNI tende a atuar não apenas na sobrevida, mas também na redução de descompensações recorrentes, aspecto essencial em sistemas de saúde com alta carga assistencial. (Heidbuchel et al., 2021; Kommu; Berg, 2024).

Em ambiente hospitalar, o PIONEER-HF demonstrou que a introdução precoce do sacubitril/valsartana em pacientes internados por descompensação aguda promove redução expressiva do NT-proBNP sem comprometer o perfil de segurança hemodinâmica. Esse achado possui implicação direta para o tema do monitoramento de biomarcadores natriuréticos, pois sugere que o NT-proBNP pode atuar como marcador sensível de resposta terapêutica em curto prazo, permitindo avaliação objetiva do impacto clínico ainda durante a internação. No entanto, a implementação em pacientes “de novo” requer seleção criteriosa, sobretudo quanto à pressão arterial e à função renal, sendo indicada em classe IIb em diretrizes quando presentes critérios hemodinâmicos adequados. (Heidbuchel et al., 2021).

No espectro da IC com fração preservada (ICFEp) e levemente reduzida, os resultados apontam benefícios mais heterogêneos. O PARAGON-HF não atingiu significância estatística global, porém análises de subgrupos sugeriram benefício em mulheres e em indivíduos com fração de ejeção entre 45% e 57%, indicando que a resposta ao ARNI pode concentrar-se em fenótipos intermediários. O PARAGLIDE-HF reforçou esses achados ao demonstrar redução significativa do NT-proBNP após hospitalização recente em pacientes com FE preservada ou levemente reduzida, sugerindo impacto sobre estresse hemodinâmico e congestão subclínica. Assim, a literatura sustenta que a aplicação do sacubitril/valsartana na ICFEp tende a demandar estratificação mais refinada e interpretação individualizada. (Kommu; Berg, 2024; Ledwidge, 2023).

A interpretação dos biomarcadores natriuréticos sob uso de ARNI também compõe implicação prática relevante para o monitoramento terapêutico. O NT-proBNP demonstra maior confiabilidade como marcador de seguimento, uma vez que o BNP pode elevar-se transitoriamente devido à redução de sua degradação direta pela neprilisina. Esse fenômeno pode induzir interpretações equivocadas caso o BNP seja



utilizado isoladamente para avaliação de resposta. Dessa forma, a priorização do NT-proBNP no acompanhamento laboratorial de pacientes em uso de sacubitril/valsartana tende a aumentar a acurácia na monitorização, especialmente em fases de ajuste de dose e avaliação de resposta clínica. (Ledwidge, 2023; Kommu; Berg, 2024).

Quanto aos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2), embora os resultados fornecidos não detalhem diretamente seus impactos quantitativos sobre BNP e NT-proBNP, a literatura contemporânea posiciona essa classe como componente essencial do tratamento da insuficiência cardíaca, incluindo benefícios em diferentes fenótipos. Nesse contexto, a discussão sobre estratificação prognóstica e biomarcadores natriuréticos deve considerar que terapias modificadoras de desfecho, como ARNI e SGLT2, tendem a repercutir na redução de eventos clínicos independentemente de mudanças absolutas expressivas em BNP/NT-proBNP em alguns cenários. Assim, o monitoramento dos biomarcadores deve integrar-se a parâmetros clínicos, funcionais e ecocardiográficos, evitando que a interpretação prognóstica se restrinja exclusivamente à variação laboratorial. (Kommu; Berg, 2024).

Adicionalmente, os dados apresentados reforçam que a eficácia do sacubitril/valsartana repercute também sobre parâmetros centrados no paciente, como qualidade de vida, evidenciada por menor declínio no Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Esse aspecto possui relevância particular na insuficiência cardíaca, pois a carga sintomática e a limitação funcional frequentemente compõem determinantes diretos do prognóstico e da recorrência de internações. Dessa forma, terapias que reduzem eventos e preservam qualidade de vida tendem a compor impacto clínico ampliado, sobretudo em populações idosas e polimórbidas, nas quais o objetivo terapêutico envolve estabilidade clínica e manutenção de autonomia. (Mcmurray, 2014; Kommu; Berg, 2024).

Apesar da consistência dos achados, limitações devem ser consideradas. A extrapolação de ensaios clínicos randomizados para populações reais tende a apresentar restrições, especialmente em indivíduos com múltiplas comorbidades, fragilidade, hipotensão limítrofe e disfunção renal avançada, frequentemente sub-representados nos estudos. Além disso, a heterogeneidade fisiopatológica da ICFe

limita conclusões universais, pois diferentes subgrupos podem apresentar mecanismos predominantes divergentes, repercutindo em respostas terapêuticas variáveis tanto ao ARNI quanto aos inibidores de SGLT2. Ademais, a interpretação de biomarcadores pode sofrer interferência de fatores como idade, obesidade e função renal, exigindo integração clínica rigorosa. (Heidbuchel et al., 2021; Kommu; Berg, 2024).

Por fim, perspectivas futuras indicam necessidade de estudos que avaliem de forma mais detalhada a interação entre terapias modificadoras de desfecho (ARNI e SGLT2) e o comportamento longitudinal de BNP/NT-proBNP, especialmente em ICFEp e ICFEi. Também se torna relevante investigar estratégias de titulação terapêutica guiada por biomarcadores, bem como modelos integrativos que combinem biomarcadores, imagem cardíaca e dados clínicos para estratificação prognóstica mais precisa. Dessa forma, pesquisas futuras podem contribuir para refinamento do monitoramento e para consolidação de abordagens mais individualizadas, com potencial de reduzir hospitalizações, mortalidade e declínio funcional. (Ledwidge, 2023; Kommu; Berg, 2024).

5 CONCLUSÃO

Sendo assim, a insuficiência cardíaca continua como uma condição de elevada complexidade clínica e impacto em saúde pública, exigindo abordagens que ultrapassem o manejo exclusivamente sintomático. A estratificação baseada na fração de ejeção, combinada com a avaliação de biomarcadores natriuréticos, mostrou-se essencial para a compreensão da heterogeneidade da síndrome e para orientar um tratamento mais preciso. Nesse contexto, BNP e NT-proBNP destacam-se como ferramentas eficazes tanto na exclusão diagnóstica quanto na estimativa de risco e no acompanhamento evolutivo, especialmente quando analisados em conjunto com o contexto clínico do paciente.

Além disso, a persistência de níveis elevados desses biomarcadores associa-se a maior sobrecarga cardíaca e evolução menos favorável, enquanto reduções consistentes tendem a refletir resposta terapêutica adequada. Esse padrão acentua o papel dos peptídeos natriuréticos como marcadores dinâmicos da evolução da doença.



Analogamente, a incorporação de terapias com ação neuro-hormonal modificadora de prognóstico tem cooperado para alterar a trajetória clínica da insuficiência cardíaca e reduzir desfechos adversos.

Assim, a integração entre avaliação clínica criteriosa, classificação fenotípica e monitoramento seriado de biomarcadores consolida-se como componente essencial do manejo contemporâneo da insuficiência cardíaca. Essa abordagem favorece intervenções mais precoces, maior precisão prognóstica e melhor individualização terapêutica, em consonância com o modelo atual de cuidado multimodal e guiado por risco, centrado na evolução clínica do paciente.

Os inibidores de SGLT2 mostraram eficácia ampla ao longo de todo o espectro de fração de ejeção. Uma meta-análise recente demonstrou redução significativa do desfecho combinado de mortalidade CV ou internação por IC e das hospitalizações isoladas por IC, sem diferença na mortalidade total . Esses ganhos foram mantidos independentemente da fração de ejeção inicial, sugerindo ação eficaz mesmo em ICFei e ICFeE . Estudos específicos (como EMPA-TROPISM) confirmaram que os iSGLT2 promovem remodelamento funcional: houve queda dos volumes ventriculares e aumento da fração de ejeção em poucos meses de tratamento . Além disso, esses agentes melhoraram a capacidade funcional e qualidade de vida, como evidenciado por ganhos em VO_2 pico, distância de caminhada de 6 minutos e escores de qualidade cardíaca (KCCQ), mesmo em pacientes sem diabetes ou com FE preservada .

O monitoramento dos biomarcadores natriuréticos confirmou-se essencial para guiar a terapia. A inibição da neprilisina pelo ARNI eleva temporariamente o BNP plasmático, mas causa redução sustentada do NT-proBNP . Por isso, o NT-proBNP mostrou-se o marcador preferencial no seguimento terapêutico (evitando interpretações equivocadas em que o BNP sobe devido ao fármaco). Reduções profundas de NT-proBNP após o tratamento correlacionaram-se com remodelamento reverso e prognóstico melhor . Em termos de subgrupos, observou-se que os benefícios mais robustos ocorreram em pacientes com ICFeE clássico, enquanto em ICFei/ICFeE as vantagens foram discretas e dependentes de características específicas (por exemplo, mulheres ou portadores de FE 45–57% obtiveram resposta superior nos ensaios



PARAGON-HF e PARAGLIDE-HF) . De toda forma, não houve perda significativa de eficácia dos ARNI ou dos iSGLT2 em idosos, diabéticos ou portadores de fibrilação atrial, corroborando recomendações de uso amplo dessas classes em todas as faixas etárias e condições clínicas .

Em suma, os achados reforçam a relevância clínica das terapias estudadas. O uso precoce de sacubitril/valsartana e inibidores de SGLT2 se alinha às diretrizes atuais, que os estabelecem como pilares no tratamento da IC devido à capacidade de melhorar desfechos biológicos, reverter remodelamento cardíaco e elevar a qualidade de vida . A monitoração seriada do NT-proBNP emerge como ferramenta indispensável para otimizar doses e intensificar terapias, com metas de redução percentual do biomarcador como alvo terapêutico para promover remodelação reversa . Esses resultados proporcionam suporte crítico às evidências existentes e indicam que intervenções farmacológicas guiadas por biomarcadores podem transformar o manejo da insuficiência cardíaca ao promover remodelamento estrutural vantajoso e reduzir eventos adversos.

6 REFERÊNCIAS

1. Mahmood A, Dhall E, Primus CP, Gallagher A, Zakeri R, Mohammed SF, Chahal AA, Ricci F, Aung N, Khanji MY. Heart failure with preserved ejection fraction management: a systematic review of clinical practice guidelines and recommendations. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jun 25;qcae053. doi: 10.1093/ehjqcco/qcae053. Epub ahead of print. PMID: 38918060.
2. Baral N, Gautam S, Yadav SA, Poudel S, Adhikari G, Rauniyar R, Savarapu P, Katel A, Paudel AC, Parajuli PR. Pharmacotherapies in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2021 Feb 28;13(2):e13604. doi: 10.7759/cureus.13604. PMID: 33816003; PMCID: PMC8009057.
3. Dal Canto E, Remmelzwaal S, van Ballegooijen AJ, Handoko ML, Heymans S, van Empel V, Paulus WJ, Nijpels G, Elders P, Beulens JW. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2022 Jan;27(1):207-218. doi: 10.1007/s10741-020-09985-1. PMID: 32488580; PMCID: PMC8739319.
4. Rabkin SW. Evaluating the adverse outcome of subtypes of heart failure with preserved ejection fraction defined by machine learning: A systematic review focused on defining high risk phenogroups. *EXCLI J*. 2022 Feb 22;21:487-518. doi: 10.17179/excli2021-4572. PMID: 35391918; PMCID: PMC8983850.

5. Shahim B, Kapelios CJ, Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023 Jul 27;9:e11. doi: 10.15420/cfr.2023.05. PMID: 37547123; PMCID: PMC10398425.
6. Bocchi, Edimar Alcides; Brandão, Andréa Araujo; Mesquita, Evandro Tinoco; Nakamuta, Juliana S.; Bichels, André Valente; Forestiero, Francisco José. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Brazil: A Systematic Review. *ABC Heart Fail Cardiomyop*, v. 3, n. 3, e20230033, Oct. 2023.
7. Cestari, Virna Ribeiro Feitosa; Garces, Thiago Santos; Sousa, George Jó Bezerra; Maranhão, Thatiana Araújo; Souza Neto, João David; Pereira, Maria Lúcia Duarte; Pessoa, Vera Lúcia Mendes de Paula; Sales, João Tobias Lima; Florêncio, Raquel Sampaio; Souza, Lorena Campos de; Vasconcelos, Glauber Gean de; Sobral, Maria Gyslane Vasconcelos; Damasceno, Lara Lúcia Ventura; Moreira, Thereza Maria Magalhães. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 118, n. 1, p. 41-51, jan. 2022.
8. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, Sharma K, Starling RC, Velazquez EJ, Williamson KM, Desai AS, Zieroth S, Solomon SD, Braunwald E; PARAGLIDE-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Jul 4;82(1):1-12. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.019. Epub 2023 May 21. PMID: 37212758.
9. Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, Anker SD, Vaduganathan M, Zannad F, Pieske B, Lam CSP, Anand IS, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Solomon SD. Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 14;75(14):1644-1656. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.009. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192799; PMCID: PMC8109279.
10. Ledwidge M, Dodd JD, Ryan F, Sweeney C, McDonald K, Fox R, Shorten E, Zhou S, Watson C, Gallagher J, McVeigh N, Murphy DJ, McDonald K. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Valsartan on Left Atrial Volume in Patients With Pre-Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARABLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Apr 1;8(4):366-375. doi: 10.1001/jamacardio.2023.0065. PMID: 36884247; PMCID: PMC9996460.
11. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen HD, Lam CSP, Lefkowitz MP, Linssen G, Lund LH, Maggioni AP, Pfeiffer MA, Rouleau JL, Saraiva JFK, Senni M, Vardeny O, Wijkman MO, Yilmaz MB, Saito Y, Zile MR, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3741-3752. doi: 10.1093/eurheartj/ehab499. PMID: 34392331; PMCID: PMC8455346.
12. Jaiswal A, Jaiswal V, Ang SP, Hanif M, Vadhera A, Agrawal V, Kumar T, Nair AM, Borra V, Garimella V, Ishak A, Wajid Z, Song D, Attia AM, Huang H, Aguilera Alvarez VH, Shrestha AB, Biswas M. SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2023 Sep 29;102(39):e34693. doi: 10.1097/MD.00000000000034693. PMID: 37773799; PMCID: PMC10545009.
13. Zhou H, Peng W, Li F, Wang Y, Wang B, Ding Y, Lin Q, Zhao Y, Pan G, Wang X. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Heart Failure With Preserved Ejection

- Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 4;9:875327. doi: 10.3389/fcvm.2022.875327. PMID: 35600478; PMCID: PMC9116195.
14. Nakashima M, Miyoshi T, Ejiri K, Kihara H, Hata Y, Nagano T, Takaishi A, Toda H, Nanba S, Nakamura Y, Akagi S, Sakuragi S, Minagawa T, Kawai Y, Nishii N, Fuke S, Yoshikawa M, Nakamura K, Ito H; MUSCAT-HF Study Investigators. Effects of luseogliflozin on estimated plasma volume in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022 Feb;9(1):712-720. doi: 10.1002/ehf2.13683. Epub 2021 Nov 3. PMID: 35267246; PMCID: PMC8787977.
 15. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM, McMurray JJV, Solomon SD. 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):902-913. doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.007. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36114137.
 16. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, Baldrige A, Szeczoedy P, Ibram G, Shi V, Zhao Z, Cowie MR; PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Nov 16;326(19):1919-1929. doi: 10.1001/jama.2021.18463. PMID: 34783839; PMCID: PMC8596197.
 17. Kondo T, Campbell R, Jhund PS, Anand IS, Carson PE, Lam CSP, Shah SJ, Vaduganathan M, Zannad F, Zile MR, Solomon SD, McMurray JJV. Low Natriuretic Peptide Levels and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2024 Aug;12(8):1442-1455. doi: 10.1016/j.jchf.2024.04.027. Epub 2024 Jun 19. PMID: 38904646.
 18. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, Desai AS, Jhund P, de Boer RA, Docherty K, Fang J, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Saraiva JFK, McGrath MM, Shah SJ, Verma S, Langkilde AM, Petersson M, McMurray JJV, Solomon SD. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2023 Jan 1;8(1):56-65. doi: 10.1001/jamacardio.2022.4210. PMID: 36326604; PMCID: PMC9634592.
 19. Cunningham, JW. et al. Effecta of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B- Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Failure.* 2020 Mar 30. 8(5):372-381. doi: 10.106/j.jchf. PMID: 32241619.
 20. Arbel, Ronen, et al. **“Dapagliflozin versus Sacubitril–Valsartan for Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction.”** *Frontiers in Pharmacology*, vol. 15, 19 Mar. 2024, <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1357673>. Accessed 19 Oct. 2024.