

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 25

BENEFÍCIOS DOS INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: AVANÇOS E PERSPECTIVAS

LAYSA CARVALHO SANTOS¹
NATHÁLIA SANTOS BRITTO²
MARINA POLLYANA WANGHON MAIA³
NAYRA ISAMARA MATIAS DE SOUZA QUINTELA⁴
EDUARDA MAYUMI FUGISAWA DE MELLO⁵
GABRIELA BALAZAIMA MULISANI⁶
HANNA FREIRE FINGERGUT⁷
WAYNE NOGUEIRA COELHO⁸
LÍVIA FRANCO FREIRE DE ARAÚJO⁹
VITÓRIA AMARAL COSTA PINHEIRO¹⁰
MARINA ORDINE DE SOUZA¹¹
JOÃO PEDRO CALONGA MARION¹²
LARISSA DE OLIVEIRA¹³
MARIA LUIZA GENTIL DE SOUZA¹⁴
EVELLY MARCELA DE SOUZA GOMES¹⁵

1. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Inibidores de SGLT2; Hospitalização.

DOI

10.59290/0726002010

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma das principais causas de mortalidade no mundo e afeta mais de 64 milhões de pessoas vivam com essa doença atualmente, e com expectativa de aumento dos casos em decorrência ao envelhecimento populacional e da maior sobrevivência dos pacientes com comorbidades cardiovasculares (SAVARESE *et al.*, 2023; VIRANI *et al.*, 2023). Na perspectiva do Brasil, a IC permanece entre as principais causas de internação no Sistema Único de Saúde (SUS), estando associada a altas taxas de readmissão hospitalar e de óbito, além do impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (ROHDE *et al.*, 2018).

Dentre as diversas formas de apresentação da doença, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) corresponde a cerca de 50% dos casos, apresentando uma incidência crescente nas últimas décadas (McDONAGH *et al.*, 2023). Sua prevalência é mais expressiva em idosos, mulheres e indivíduos com diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, doença renal crônica e fibrilação atrial (HEIDENREICH *et al.*, 2022). A ICFEP é caracterizada por uma fisiopatologia complexa, marcada por alterações da função diastólica, remodelação cardíaca, comprometimento da relação cardiorrenal e disfunção endotelial (PAULUS; TSCHOPE, 2013). Tais alterações contribuem para a dificuldade no diagnóstico preciso e no estabelecimento de uma terapia-alvo eficaz, visto que, durante muitos anos, as estratégias farmacológicas limitavam-se ao controle sintomático, sem impactar diretamente a causa subjacente, a mortalidade ou as taxas de hospitalização (McDONAGH *et al.*, 2023).

Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) surgiram como um dos medicamentos mais efetivos no

tratamento da ICFEP (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022). A princípio desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, esses fármacos demonstraram alta efetividade no tratamento da insuficiência cardíaca, com benefícios cardíacos e renais que extrapolam o controle glicêmico (McMURRAY *et al.*, 2019). Ensaios clínicos randomizados de grande impacto, como *EMPEROR-Preserved* e *DELIVER*, evidenciaram redução significativa das hospitalizações por insuficiência cardíaca, melhora da capacidade funcional, dos sintomas e da qualidade de vida, além de efeitos nefroprotetores consistentes, independentemente da presença de diabetes mellitus (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022).

Diante do exposto, ficou evidente a eficácia do uso dos iSGLT2 para o tratamento da ICFEP por meio de estudos e evidências científicas, representando um importante avanço terapêutico e contribuindo para a redução das hospitalizações e para a melhora da qualidade de vida dos pacientes (McDONAGH *et al.*, 2023). Assim, este capítulo tem como objetivo analisar mais profundamente os benefícios do uso dessa classe farmacológica, bem como compreender seus efeitos sobre o prognóstico, a evolução clínica e a qualidade de vida dos pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

O objetivo deste capítulo é analisar as evidências acerca do uso de iSGLT2 no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), com ênfase em seus prognósticos, evolução clínica, sintomas, hospitalizações e qualidade de vida.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, com o objetivo de

sintetizar evidências científicas sobre os benefícios dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed, em julho de 2026, utilizando descritores relacionados aos iSGLT2, à insuficiência cardíaca e à fração de ejeção preservada. Foram considerados artigos dos últimos dez anos, em português ou inglês, com texto completo e acesso gratuito, incluindo artigos originais e metanálises diretamente relacionados ao tema. Foram excluídos artigos pagos, duplicados, com mais de dez anos ou sem relação com o tema. Dos 186 artigos identificados, 22 foram selecionados para avaliação, com exclusão de três duplicados e dois sem relação com o tema, totalizando 17 artigos na análise final dos resultados, enquanto referências adicionais, incluindo diretrizes, livros e obras de fisiologia, foram utilizadas para a fundamentação teórica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos estudados neste capítulo avaliaram os benefícios do uso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), principalmente dapagliflozina e empagliflozina, em pacientes com ICpFE. Foram analisados sete estudos com dapagliflozina versus placebo, envolvendo pacientes com ICpFE ou fração de ejeção intermediária, diferentes faixas etárias, dispneia aos esforços, diabetes mellitus tipo 2, níveis elevados de NT-proBNP e doença pulmonar obstrutiva crônica leve a moderada, além de um estudo que avaliou a incidência de Covid-19 durante o acompanhamento (MYHRE *et al.*, 2022; BUTT *et al.*, 2023; TADA *et al.*, 2024; ALBULUSHI *et al.*, 2025). O período de seguimento variou entre os estudos, incluindo de 24 semanas até 12 meses, conforme o protocolo de cada pesquisa (BUTT *et*

al., 2023; BORLAUG *et al.*, 2024; REDDY *et al.*, 2024; TADA *et al.*, 2024; ALBULUSHI *et al.*, 2025). Durante o tempo de experimento houve consultas por vídeo, ligação ou ambulatoriais, com o objetivo de avaliar sintomas dos pacientes e garantir a adesão ao tratamento (BORLAUG *et al.*, 2024; REDDY *et al.*, 2024). Em alguns protocolos, foi realizada ainda uma chamada adicional por telefone ou vídeo uma semana após a conclusão do período de 24 semanas, para monitoramento da estabilidade clínica após o término do estudo (BORLAUG *et al.*, 2023; REDDY *et al.*, 2024).

Diferente dos demais estudos, que avaliaram exclusivamente a dapagliflozina versus placebo, um estudo recente investigou sua associação à espironolactona em pacientes com ICFEP ou ICFElr, em um delineamento prospectivo, randomizado, aberto e cruzado, com duas sequências de 12 semanas. A associação promoveu maior redução do NT-proBNP em comparação à dapagliflozina isolada, porém com maior redução da taxa de filtração glomerular e aumento do potássio sérico (FERREIRA *et al.*, 2025).

Apesar das diferentes condições clínicas e populações avaliadas, os estudos demonstraram conclusões semelhantes quanto aos benefícios da dapagliflozina na insuficiência cardíaca. A redução da pressão capilar pulmonar, das pressões de enchimento cardíaco e da congestão cardiovascular foi um achado consistente, associada à melhora dos parâmetros hemodinâmicos e da função cardiovascular, também apresentou redução do risco de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca, com benefícios mantidos em diferentes subgrupos clínicos, conjuntamente foram observadas melhora dos sintomas, qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes (BORLAUG *et al.*, 2024; REDDY *et al.*, 2024; TADA *et al.*, 2024; ALBULUSHI *et al.*, 2025).

Em relação à empagliflozina, dois estudos avaliaram seus efeitos em pacientes com ICpFE sob diferentes perspectivas. A análise por categorias de IMC, incluindo 45% dos participantes com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, demonstrou benefícios do medicamento independentemente da massa corporal basal (SATTAR *et al.*, 2024). Já a avaliação de pacientes com níveis elevados de enzimas hepáticas mostrou que os benefícios clínicos da empagliflozina permaneceram consistentes, embora não tenham sido observadas diferenças relevantes nos parâmetros hepáticos (BÖHM *et al.*, 2023).

Ademais, outros artigos avaliam isoladamente o uso da empagliflozina versus placebo a fim de comprovar os benefícios do uso desta em pacientes com IC. Nestes casos se distinguem as condições clínicas dos pacientes, com integrantes hospitalizados com IC recente ou descompensado, em toda a gama de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, separados entre ICFER, ICFEi ou ICFEp (TROMP *et al.*, 2024), participantes com ICpFE e DM2 (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025) e casos de IC com prováveis portadores de ICFEi ou ICFEp (SAVARESE *et al.*, 2021).

No que diz respeito ao acompanhamento dos pacientes tratados com empagliflozina, os períodos de seguimento variaram entre 90 dias e seis meses (TROMP *et al.*, 2024; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025). As avaliações ocorreram por meio de consultas ambulatoriais programadas e acompanhamentos periódicos, com o objetivo de monitorar a evolução clínica, a adesão ao tratamento e a ocorrência de eventos adversos (SAVARESE *et al.*, 2021; TROMP *et al.*, 2024; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025). Entre os desfechos avaliados destacaram-se hospitalizações por insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular, qualidade de vida, função renal, alterações do peso corporal, parâmetros hemo-

dinâmicos e tolerância ao exercício (SAVARESE *et al.*, 2021; TROMP *et al.*, 2024; SATTAR *et al.*, 2024; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025). Além disso, conforme os objetivos específicos de cada pesquisa, foram realizadas avaliações laboratoriais, parâmetros hepáticos e outros marcadores clínicos e laboratoriais relacionados à insuficiência cardíaca (BÖHM *et al.*, 2023).

De modo geral, os estudos demonstraram benefícios do uso da empagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca, mesmo diante das diferentes populações e perspectivas avaliadas. Foram observados efeitos positivos sobre desfechos clínicos relacionados à insuficiência cardíaca, além de benefícios em diferentes perfis de pacientes, independentemente do índice de massa corporal e dos parâmetros hepáticos basais (TROMP *et al.*, 2024; SATTAR *et al.*, 2024; BÖHM *et al.*, 2023).

Os artigos analisados abordaram o monitoramento clínico de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) ou levemente reduzida (HFmrEF) tratados com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), principalmente empagliflozina e dapagliflozina, por meio de ensaios clínicos randomizados, análises de subgrupos e metanálises. Os estudos incluíram populações com diferentes características clínicas, como pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), alterações da função hepática, diferentes graus de fragilidade e indivíduos acometidos por Covid-19 durante o acompanhamento, permitindo avaliar a eficácia e a segurança da terapia em diversos perfis clínicos (SATTAR *et al.*, 2024; BUTT *et al.*, 2023; BÖHM *et al.*, 2023; TROMP *et al.*, 2023; OVCHINNIKOV *et al.*, 2024).

O acompanhamento dos participantes variou conforme o protocolo, por períodos entre

alguns meses e 12 meses, com avaliações periódicas da evolução clínica, resposta ao tratamento e eventos adversos (BUTT *et al.*, 2023; BÖHM *et al.*, 2023; TROMP *et al.*, 2023; OVCHINNIKOV *et al.*, 2024). Os resultados demonstraram que os benefícios dos iSGLT2 foram mantidos independentemente das características clínicas. A empagliflozina reduziu as hospitalizações por insuficiência cardíaca, retardou o declínio da função renal e apresentou benefícios cardiovasculares semelhantes em diferentes categorias de IMC, inclusive em pacientes com obesidade, além de manter sua eficácia na presença de alterações hepáticas (SATTAR *et al.*, 2024; BÖHM *et al.*, 2023). Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e HFpEF, a dapagliflozina reduziu a fibrose miocárdica, melhorou o remodelamento cardíaco, o controle glicêmico e a capacidade funcional, sugerindo efeitos estruturais além da proteção cardiovascular (OVCHINNIKOV *et al.*, 2024).

Nos estudos envolvendo pacientes com DPOC, observou-se que essa comorbidade esteve associada a pior prognóstico clínico, maior limitação funcional e maior risco de hospitalização e morte por insuficiência cardíaca. Entretanto, a dapagliflozina manteve eficácia semelhante na redução dos eventos cardiovasculares e apresentou perfil de segurança comparável ao placebo, independentemente da presença da doença pulmonar (BUTT *et al.*, 2023). Da mesma forma, durante a pandemia de Covid-19, embora a infecção tenha aumentado significativamente o risco de mortalidade em pacientes com HFmrEF e HFpEF, a eficácia da dapagliflozina na redução da morte cardiovascular e da piora da insuficiência cardíaca permaneceu preservada, sem aumento de eventos adversos graves relacionados ao tratamento (TROMP *et al.*, 2023).

As revisões sistemáticas e metanálises reforçaram esses achados ao demonstrarem que

os benefícios dos iSGLT2 são consistentes em diferentes subgrupos clínicos, independentemente do peso corporal, do grau de fragilidade ou da fração de ejeção, reduzindo principalmente as hospitalizações por insuficiência cardíaca e o desfecho composto cardiovascular (SATTAR *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2022; REDDY *et al.*, 2025). Embora a redução isolada da mortalidade cardiovascular em pacientes com HFpEF não tenha sido observada de forma uniforme entre todos os estudos, houve consenso quanto à importante diminuição das descompensações clínicas e da necessidade de novas internações (ZHANG *et al.*, 2022).

Dessa forma, o conjunto das evidências demonstra que o monitoramento periódico dos pacientes tratados com inibidores de SGLT2 deve contemplar não apenas a avaliação dos desfechos cardiovasculares clássicos, como hospitalizações e mortalidade, mas também parâmetros renais, metabólicos, hepáticos, estruturais e de qualidade de vida. Esses estudos evidenciam que a eficácia e a segurança dos iSGLT2 permanecem consistentes em diferentes perfis de pacientes, reforçando seu papel como terapia fundamental no acompanhamento longitudinal da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (SATTAR *et al.*, 2024; BUTT *et al.*, 2023; BÖHM *et al.*, 2023; TROMP *et al.*, 2023; OVCHINNIKOV *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2022; REDDY *et al.*, 2025).

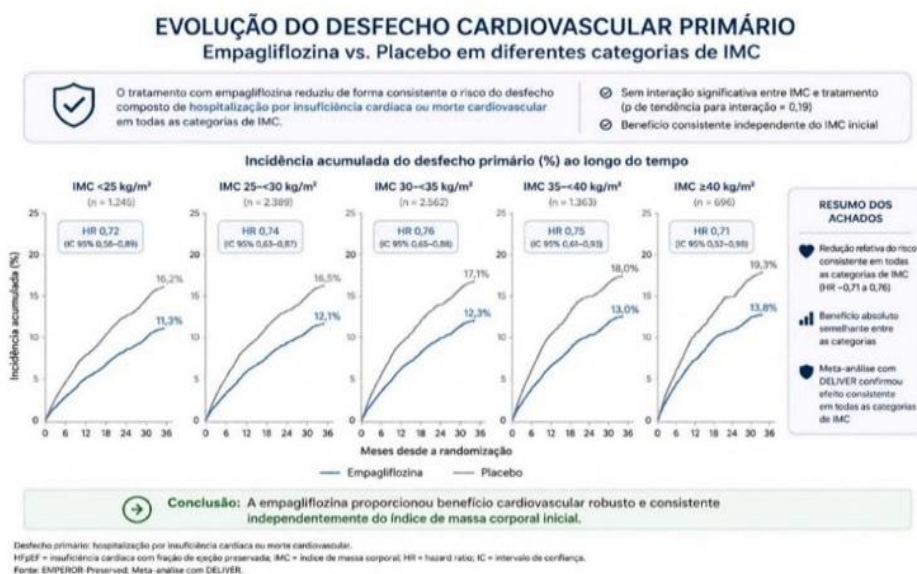
O diagnóstico da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) envolve a associação entre manifestações clínicas de insuficiência cardíaca, fração de ejeção ventricular esquerda preservada e alterações estruturais ou funcionais cardíacas. Nos estudos analisados, esses critérios foram utilizados tanto para a caracterização da população quanto para a seleção dos participantes. A avaliação ecocardiográfica teve papel fundamental na caracterização dos pacientes, uma vez que a preservação da FEVE,

isoladamente, não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de ICFEP. Nesse contexto, foram analisados parâmetros relacionados à função diastólica e às pressões de enchimento, incluindo a relação entre a velocidade de enchimento mitral precoce (E) e a velocidade de relaxamento do anel mitral (e'), expressa pela relação E/e'. Cujos aumento da relação, indica aumento da pressão de enchimento no ventrículo esquerdo. Também foi avaliado o volume do átrio esquerdo indexado (LAVI), na qual a elevação reflete exposição crônica do átrio esquerdo a pressões de enchimento aumentadas. Além da avaliação em repouso, os participantes também foram submetidos à ecocardiografia durante o exercício, permitindo identificar alterações hemodinâmicas que podem não estar presentes em condições basais (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025). A especificação clínica foi complementada pela avaliação da capacidade em atividade. A classificação funcional II–III da NYHA permitiu estabelecer o grau de limitação relacionado aos sintomas da insuficiência cardíaca, enquanto o teste de caminhada de seis minutos foi utilizado como medida objetiva da capacidade

funcional e da tolerância ao exercício. Adicionalmente, foram avaliados biomarcadores, como o peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) e o ST2 solúvel (sST2), que são hormônios liberados pelo miocárdio em caso de estresse, contribuindo para a caracterização dos pacientes com ICFEP (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025).

A fisiopatologia da ICFEP está relacionada principalmente à dificuldade do ventrículo esquerdo em relaxar e adaptar adequadamente o sangue durante a diástole, fazendo com que essas alterações no volume ventricular elevem a pressão de enchimento, tornando ainda mais evidente durante o exercício, quando há o aumento do débito cardíaco. O coração lesado apresenta menor capacidade de adaptação que favorecem o remodelamento, e por consequência, o aumento da pressão da circulação pulmonar que contribuirão para o aparecimento da congestão e dispneia. A ICFEP também apresenta importante relação com condições metabólicas e renais. A **Figura 25.1** representa a evolução do desfecho cardiovascular primário com uso de empagliflozina.

Figura 25.1 Evolução do desfecho cardiovascular primário com empagliflozina *versus* placebo em diferentes categorias de IMC

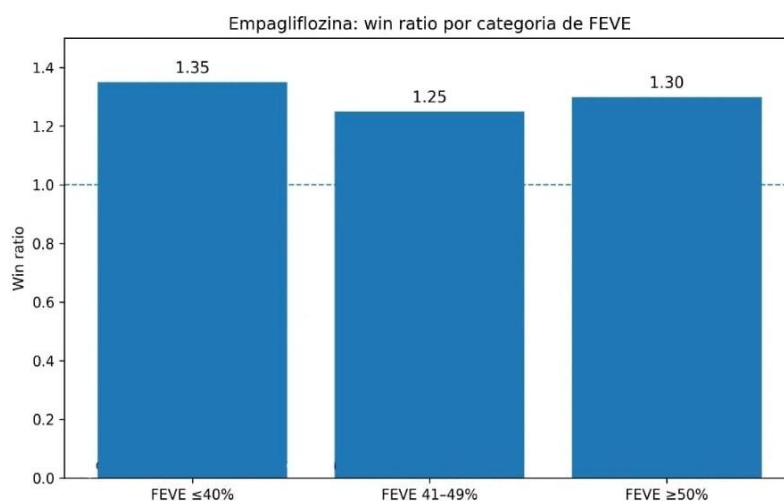


Fonte: Adaptado de SATTAR *et al.*, 2024.

Doenças como diabetes mellitus tipo 2 e obesidade são frequentes nessa população e estão associadas a alterações que aumentam a sobrecarga cardiovascular. Além disso, a interação entre função cardíaca e renal influencia o equilíbrio de sódio e água, podendo favorecer retenção de volume e agravamento da congestão. Essa relação cardiorrenal é extremamente

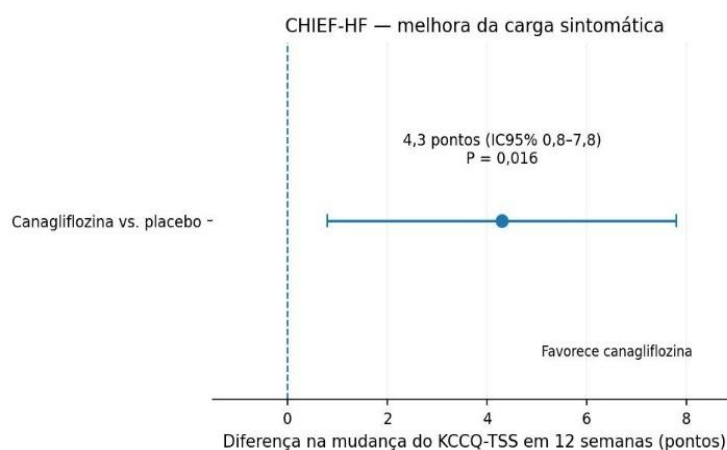
relevante na ICFEP e constitui um dos aspectos envolvidos nos benefícios observados com os iSGLT2 (SATTAR *et al.*, 2024; FERREIRA *et al.*, 2025). A **Figura 25.2** apresenta o *Win ratio* da empagliflozina, enquanto a **Figura 25.3** retrata a melhora da carga sintomática com canagliflozina.

Figura 25.2 *Win ratio* da empagliflozina por categoria de fração de ejeção do ventrículo esquerdo



Fonte: Adaptado de TROMP *et al.*, 2024.

Figura 25.3 Melhora da carga sintomática com canagliflozina versus placebo no estudo CHIEF-HF



Fonte: Adaptado de SATTAR *et al.*, 2024.

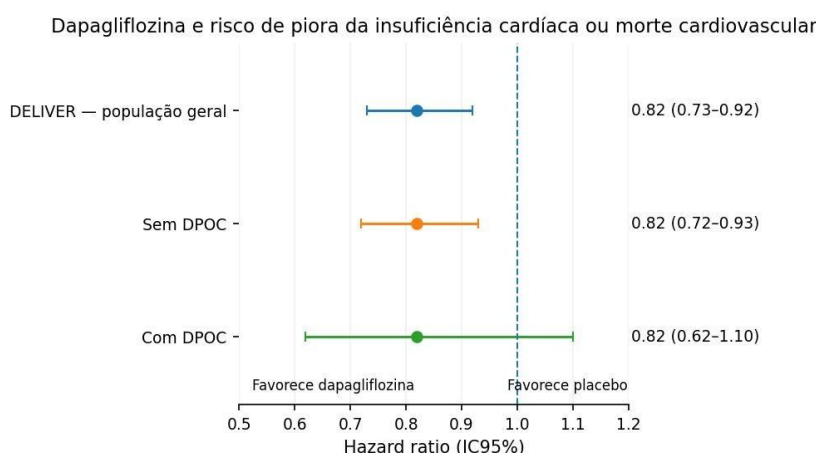
Em relação às medidas de suporte, a manutenção hemodinâmica dos participantes garante a eficácia do ensaio ao comprovar os benefícios da nova intervenção associada ao melhor tratamento disponível. As medicações dos estudos foram administradas sobrepostas ao tratamento

contínuo da insuficiência cardíaca e comorbidades, como o diabetes mellitus tipo 2. As classes de suporte mais utilizadas foram: diuréticos de alça e tiazídicos, betabloqueadores, IECA/BRA/ARNI e antagonistas do receptor de mi-

neralocorticoides (ARMs). Destacou-se também a melhora sintomática no grupo placebo, possivelmente pelo aumento da adesão terapêutica impulsionado pelos lembretes semanais so-

bre o uso das medicações. A **Figura 25.4** demonstra o risco da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular com dapagliflozina.

Figura 25.4 Risco de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular com dapagliflozina na população geral e segundo presença de DPOC



Fonte: Adaptado de SALOMON *et al.*, 2022; e BUTT *et al.*, 2023.

É importante, também, entender o mecanismo dos cotransportadores de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Estes são importantes proteínas de transporte localizadas na membrana apical das células epiteliais presentes no túbulo contorcido proximal dos néfrons, e tem a função de permitir a reabsorção renal de glicose através do simporte (transporte simultâneo) dessa molécula com o sódio (Na⁺). Considerando a funcionalidade dos SGLT2, os medicamentos inibidores desses simportadores (iSGLT2) tem como principal função aumentar a glicosúria (VASCONCELOS *et al.*, 2024), o que justifica o seu desenvolvimento inicial voltado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Apesar dessa funcionalidade, estudos recentes apontam para resultados positivos das gli-flozinas como cardioprotetoras na insuficiência cardíaca (IC), especialmente, aquela com fração de ejeção preservada (ICFEP). Portanto, é imprescindível esclarecer os mecanismos de ação dessa classe farmacológica, utilizando dos conceitos fisiopatológicos da ICFEP descritos

anteriormente, além de sua correlação com a fisiologia renal e pressórica.

É essencial também compreender que o iSGLT2, ao bloquear os cotransportadores SGLT2, estimulam a natriurese e a diurese osmótica, fatores que resultam na depleção da volemia plasmática sem causar a hiperativação simpática reflexa. Determinada conjuntura é responsável por reduzir também a pré-carga (retorno venoso) e a pós-carga (pressão arterial sistólica), o que minimiza o estresse cardíaco que intensifica a IC.

Dentre os estudos e os artigos analisados foram coletados parâmetros essenciais que atestaram os efeitos positivos dos iSGLT2 perante a ICFEP, dentre eles:

- Redução dos níveis de peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP): hormônio secretado pelos miócitos ventriculares em resposta ao estiramento da parede cardíaca. Na ICFEP, o NT-proBNP em níveis elevados reflete o grau de estresse e distensão ventricular, atuando como um marcador de gravidade da

doença. Contudo, a atuação dos iSGLT2 no rim permite a redução do volume sanguíneo sem ativar a resposta simpática, reduzindo, assim, o estresse da parede ventricular (PEDER *et al.*, 2022; HALL *et al.*, 2021).

- Pressão capilar pulmonar (PCP): é um estimulador indireto da pressão no átrio esquerdo e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo. Na ICFEP esse fator tem um aumento decorrente da congestão pulmonar e do aumento volumétrico, que dificulta principalmente o exercício físico. O iSGLT2 atua nessa vertente biológica ao reduzir o volume sanguíneo, diminuindo o retorno venoso e a sobrecarga cardíaca.

- Redução do volume ventricular total: a atuação dos iSGLT2 permite uma redução do volume plasmático total, que auxilia a minimizar os efeitos nocivos do aumento de pré-carga e pós-carga dentro dos ventrículos.

- Pressão arterial sistólica (PAS): o sistema renina-angiotensina capta estímulos pressóricos nas vias arteriais e estimula, através de uma curva da curva pressão-natriurese, a reabsorção ou a eliminação de solutos pelos rins, assim, regulando os volumes sanguíneos. O iSGLT2, ao deslocar essa curva, permite a natriurese facilitada dos solutos, reduzindo a PAS de forma significativa (HALL *et al.*, 2021).

- Perda de peso: a obesidade é um dos principais agravantes do estado inflamatório sistêmico. Ao bloquear os SGLT2, as gliflozinas permitem uma significativa perda calórica e o aumento da gliconeogênese, a qual reduz o estresse cardíaco gerado pelo excesso de peso.

- Redução dos níveis de lactato sérico: na ICFEP, as altas concentrações de lactato ocorrem mediante à redução da produção de ATP, o que estimula a conversão do piruvato em lactato. Consequentemente, a alta acidez intracelular dificulta a interação Ca^{2+} -miofibrilas, culminando em uma maior rigidez cardíaca. Na

presença das gliflozinas a redução da oferta de glicose interrompe esse ciclo nocivo, evidenciado pela redução do lactato, e otimiza a utilização de substratos para a contração cardíaca (HALL *et al.*, 2021).

- Aumento da albumina: na ICFEP, a alta pressão glomerular leva a albuminúria, prejudicando a homeostase capilar. Os iSGLT2, ao estimularem a diurese osmótica, reduzem a pressão intraglomerular e a excreção da albumina, preservando a função renal e cardíaca pela perda de volemia (BÖHM *et al.*, 2023; HALL *et al.*, 2021).

Determinadas condições bioquímicas implicam no melhor funcionamento cardíaco, uma vez que, reduzem a sobrecarga volumétrica sem ativar exacerbadamente o sistema simpático, minimizam o estresse da parede ventricular e otimizam o metabolismo energético miocárdico (TROMP *et al.*, 2024). Além disso, os iSGLT2 também melhoram a hemodinâmica e a congestão e diminuem a pré e a pós-carga. Os resultados perante a rigidez cardíaca apontam para um efeito positivo desses medicamentos na capacidade venosa e na impedância característica da aorta permitindo um maior desempenho do paciente em exercício (TADA *et al.*, 2024). Outro ponto relevante foi a redução da ação fibrosante e o remodelamento reverso do miocárdio (ALBULUSHI *et al.*, 2025).

Em relação aos desfechos clínicos do tratamento de ICFEP, observou-se uma melhora no prognóstico dos pacientes, independente das comorbidades associadas. De maneira geral, essa melhora foi constatada pelo alívio da sintomatologia (cansaço e dispnéia durante o exercício) da ICFEP e pela redução do número de hospitalizações e morbimortalidade associadas a essa doença (BORLAUG *et al.*, 2023; THORVALDSEN, 2022; BUTT *et al.*, 2023).

É possível também perceber pontos positivos específicos de cada medicamento estudado:

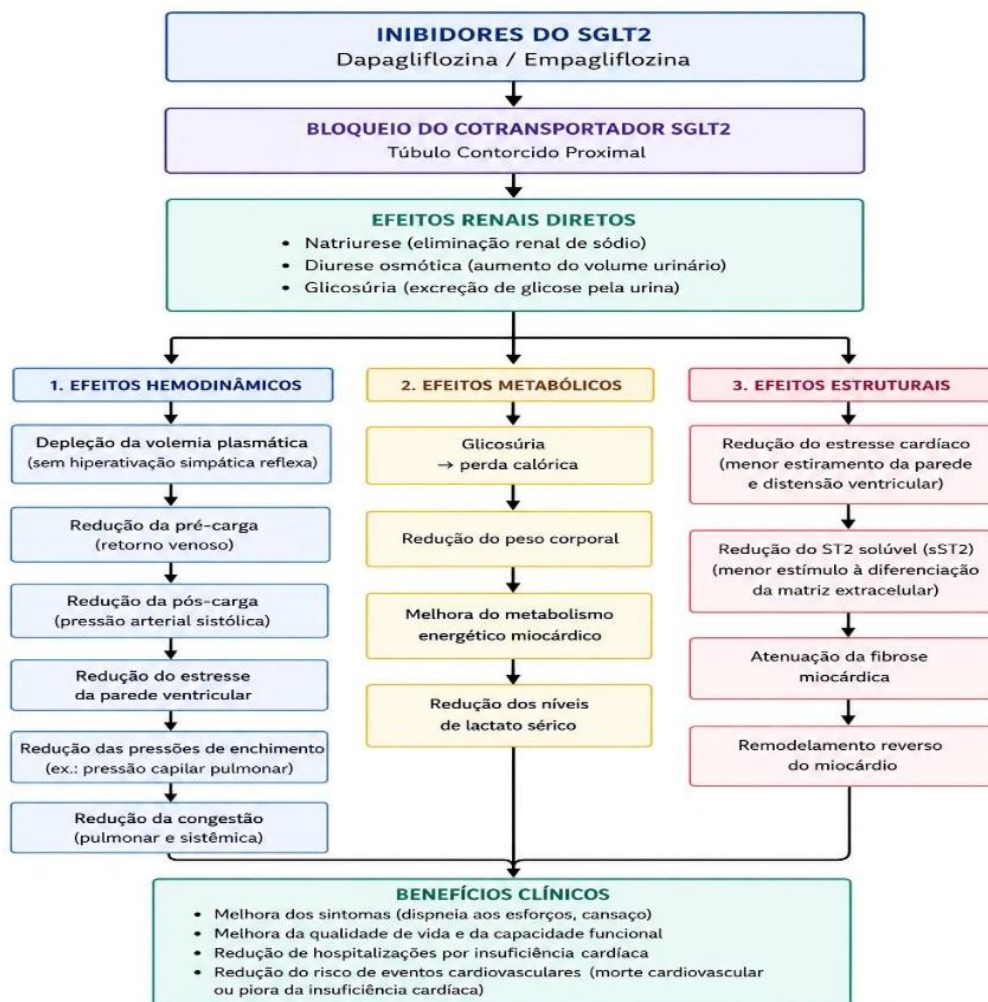
- A dapagliflozina apresentou uma redução do risco da falência ventricular direita franca a longo prazo (art) e dos riscos de eventos clínicos (RR de 0.82) (REDDY *et al.*, 2024; BUTT *et al.*, 2023).

- Já a empagliflozina reduziu os desfechos sintomatológicos negativos de forma rápida: os eventos cardiovasculares independentemente de testes hepáticos e a hospitalização de pacientes independentemente do IMC (TROMP *et al.*,

2024; BÖHM *et al.*, 2023; SATTAR *et al.*, 2024).

- Enquanto para a canagliflozina houve um aumento de 4,3 pontos no alívio sintomático no escore (KCCQ TSS) (SPERTUS *et al.*, 2022). A **Figura 25.5** apresenta os mecanismos e benefícios dos inibidores de SGLT2. Já a **Figura 25.6** elenca os desfechos associados ao uso de iSGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

Figura 25.5 Mecanismos de ação e principais benefícios clínicos dos inibidores de SGLT2



Fonte: Elaborado com base em PAULUS & TSCHÖPE, 2013; ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; e BORLAUG *et al.*, 2023.

As intervenções com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) na insuficiência cardíaca (IC) foram investigadas

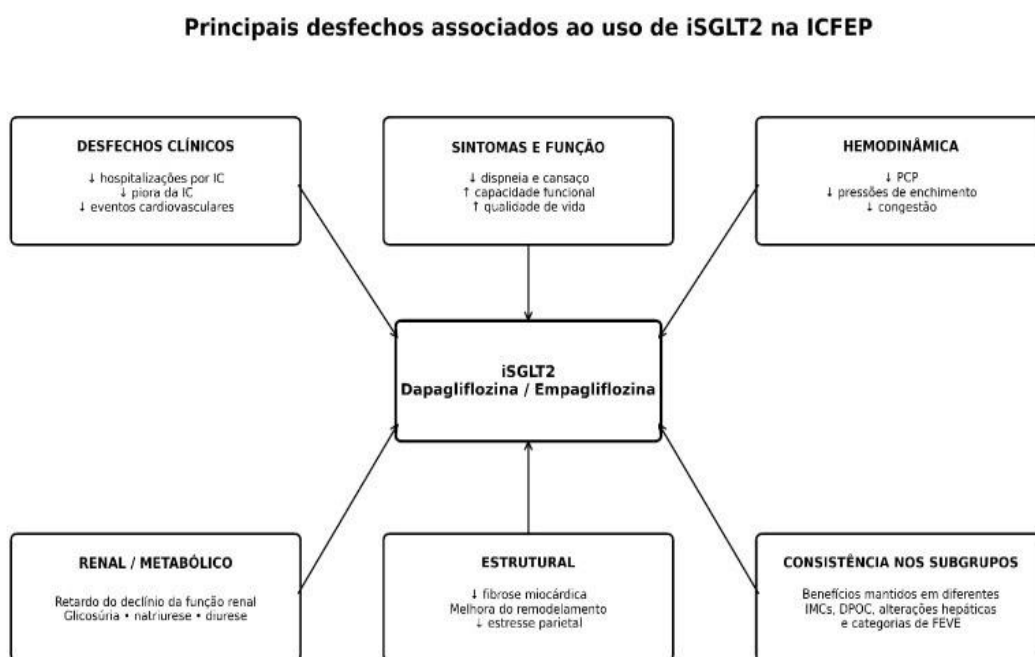
quanto aos efeitos hemodinâmicos, estruturais, clínicos e à aplicação na prática clínica.

Em pacientes com ICfEp, um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

avaliou dapagliflozina 10 mg/dia por 24 semanas. Foram realizados cateterismo cardíaco direito em repouso e exercício, ecocardiografia, mensuração dos volumes sanguíneo e plasmático e análise do consumo de oxigênio. O desfecho primário foi a alteração da pressão capilar

pulmonar (PCWP), além de pressão atrial direita, pressão da artéria pulmonar, peso corporal, volumes sanguíneos e parâmetros metabólicos (BORLAUG *et al.*, 2023).

Figura 25.6 Principais desfechos associados ao uso de iSGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



Fonte: Elaborado com base em ANKER *et al.*, 2021; e SOLOMON *et al.*, 2022.

Em análise secundária, pacientes com ICFEp e PCWP ≥ 25 mmHg durante o exercício receberam dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo por 24 semanas. Foram avaliadas a carga vascular pulmonar e a função ventricular direita por cateterismo cardíaco direito e ecocardiografia, incluindo complacência e elastância da artéria pulmonar, índice de pulsatilidade da artéria pulmonar e velocidade sistólica do anel tricúspide indexada à pressão pulmonar (REDDY *et al.*, 2024).

Outro estudo avaliou empagliflozina 10 mg/dia ou placebo por 90 dias em pacientes hospitalizados por IC aguda após estabilização. Os pacientes foram classificados conforme a

FEVE em ICFER (FEVE $\leq 40\%$), ICFE levemente reduzida (FEVE 41–49%) ou ICFEp (FEVE $\geq 50\%$). O desfecho primário foi um composto hierárquico de mortalidade por qualquer causa, piora da IC e alteração clinicamente relevante da qualidade de vida pelo KCCQ-TSS (TROMP *et al.*, 2024).

A intervenção também foi estudada de forma remota: pacientes com IC, independentemente da FEVE ou DM2, receberam canagliflozina 100 mg/dia ou placebo por 12 semanas. O estudo utilizou consentimento eletrônico, entrega domiciliar e avaliação por aplicativo, com

atividade física monitorada por Fitbit. O principal desfecho foi a alteração do KCCQ-TSS (SPERTUS *et al.*, 2022).

Em 70 pacientes com ICfEp, DM2, NYHA II–III e FEVE $\geq 50\%$, empagliflozina 10 mg/dia foi comparada ao tratamento antidiabético convencional sem iSGLT2 por seis meses. Foram avaliados teste de caminhada de seis minutos, qualidade de vida, ecocardiografia em repouso e exercício e biomarcadores. A cicloergometria permitiu analisar pressões de enchimento e reservas cardíacas. O desfecho primário foi a variação da distância percorrida no teste de caminhada (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025).

Outro ensaio avaliou 37 pacientes com ICfEp (FEVE $\geq 50\%$), tratados com dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo por 24 semanas. Foram realizados exames laboratoriais, ecocardiografia, avaliação do volume sanguíneo e cateeterismo cardíaco direito. Os principais desfechos incluíram pressão arterial durante o exercício, complacência arterial sistêmica, impedância aórtica, volume sanguíneo estressado, capacitância venosa e PCWP durante o esforço (TADA *et al.*, 2024).

Quanto ao remodelamento miocárdico, 100 pacientes com ICfEp e DM2 receberam dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo por 12 meses. A ressonância magnética cardíaca avaliou, no início, aos 6 e aos 12 meses, principalmente a fibrose miocárdica pela fração de volume extracelular (ECV), além do índice de massa ventricular esquerda, HbA1c e capacidade funcional (ALBULUSHI *et al.*, 2025).

A associação farmacológica foi investigada em 108 pacientes com FEVE $>40\%$, que receberam dapagliflozina 10 mg/dia associada à espirolactona ou dapagliflozina isoladamente, em períodos de 12 semanas. O principal desfecho foi a variação do NT-proBNP e a proporção com redução $\geq 20\%$; também foram avaliados

pressão arterial, TFGe, potássio, relação albumina/creatinina urinária, parâmetros ecocardiográficos, peso e KCCQ-OS (FERREIRA *et al.*, 2025).

No programa DELIVER, uma análise *post hoc* incluiu 6.262 pacientes com FEVE $>40\%$, IC sintomática NYHA II–IV e doença cardíaca estrutural, com ou sem DM2, randomizados para dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo. O objetivo foi avaliar a eficácia conforme os níveis basais de NT-proBNP. O acompanhamento mediano foi de 2,3 anos, e o principal desfecho foi morte cardiovascular ou piora da IC. A dapagliflozina reduziu o risco independentemente do NT-proBNP basal, com maior benefício absoluto nos pacientes de maior risco e benefício relativo consistente (MYHRE *et al.*, 2022).

Outra análise do DELIVER avaliou 6.261 pacientes com FEVE $>40\%$, dos quais 694 apresentavam DPOC leve a moderada. Dapagliflozina 10 mg/dia foi comparada ao placebo quanto a piora da IC ou morte cardiovascular, hospitalizações, mortalidade, sintomas, KCCQ e segurança, comparando pacientes com e sem DPOC (BUTT *et al.*, 2023).

Além disso, 6.263 participantes do DELIVER foram randomizados para dapagliflozina 10 mg/dia ou placebo em 350 centros de 20 países, com acompanhamento entre setembro de 2018 e março de 2022, incluindo a pandemia de Covid-19. Foram avaliados morte cardiovascular ou piora da IC, além de incidência e gravidade da Covid-19, mortalidade após infecção, eventos adversos e manutenção do efeito da dapagliflozina durante a pandemia.

No *EMPEROR-Preserved*, 5.988 pacientes com IC e FEVE $>40\%$ receberam empagliflozina 10 mg/dia ou placebo. Foram analisados marcadores hepáticos (fosfatase alcalina, ALT, AST, bilirrubina e albumina) e o principal desfecho foi primeira hospitalização por IC ou

morte cardiovascular, incluindo a influência dos parâmetros hepáticos sobre o efeito da empagliflozina (BÖHM *et al.*, 2023).

Uma análise do *EMPA-REG OUTCOME* avaliou 7.001 pacientes com DM2 e doença cardiovascular, dos quais 687 tinham histórico de IC: 208 com ICfEp prevista e 479 com insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida/reduzida prevista. Os pacientes receberam empagliflozina 10 mg ou 25 mg/dia ou placebo. A FEVE foi estimada por modelo preditivo, e o acompanhamento mediano foi de 3,1 anos. Os principais desfechos foram morte cardiovascular ou hospitalização por IC, além de seus componentes e mortalidade por todas as causas (SAVARESE *et al.*, 2021).

Em estudo de registro, foram analisados 49.317 pacientes ambulatoriais com IC do *Swedish Heart Failure Registry* (SwedeHF), sendo 26.887 com FEVE <40% e 22.430 com FEVE ≥40%. Foram aplicados os critérios dos ensaios DAPA-HF, DELIVER, *EMPEROR-Reduced* e *EMPEROR-Preserved* em cenários completos, pragmáticos e regulatórios, avaliando a elegibilidade para iSGLT2 e os desfechos de hospitalização por IC e mortalidade (THORVALDSEN *et al.*, 2022).

Por fim, uma meta-análise reuniu 13 estudos, correspondentes a 12 ensaios clínicos randomizados, com pacientes com ICfEp ou ICfEr. Foram avaliados empagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina, canagliflozina ou ertugliflozina, principalmente contra placebo ou outro hipoglicemiante, com acompanhamento de 3 a 50,4 meses. O desfecho primário foi morte cardíaca; os secundários incluíram morte cardíaca ou hospitalização por IC e hospitalização por IC isoladamente, comparando os efeitos dos iSGLT2 entre ICfEp e ICfEr (ZHAO *et al.*, 2022). A **Figura 25.7** apresenta os principais

efeitos da associação de dapagliflozina e espironolactona.

Figura 25.7 Efeitos da associação de dapagliflozina e espironolactona no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada



Fonte: Adaptado de FERREIRA *et al.*, 2025.

CONCLUSÃO

Os iSGLT2 (dapagliflozina e empagliflozina) consolidam-se como avanço terapêutico na ICfEP (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022), reduzindo pressões de enchimento e fibrose miocárdica, com melhora de sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, e menos hospitalizações (ALBULUSHI *et al.*, 2025; SATTAR *et al.*, 2024), independentemente de IMC, DM2, DPOC ou fragilidade. A associação com espironolactona amplia a eficácia, exigindo monitoramento renal (FERREIRA *et al.*, 2025). Como a mortalidade cardiovascular não caiu de forma uniforme (ZHAO *et al.*, 2022), os iSGLT2 são terapia fundamental na ICfEP, exigindo mais estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBULUSHI, A. *et al.* Impact of SGLT2 inhibitors on myocardial fibrosis in diabetic HFpEF: a longitudinal study. *European Journal of Medical Research*, v. 30, 2025. doi: 10.1186/s40001-025-02834-7.
- ANKER, S.D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 1451, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- BÖHM, M. *et al.* Liver tests, cardiovascular outcomes and effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, p. 1375, 2023. doi: 10.1002/ehf.2922.
- BORLAUG, B.A. *et al.* Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial. *Circulation*, v. 148, p. 834, 2023. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134.
- BUTT, J.H. *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. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, p. 2078, 2023. doi: 10.1002/ehf.3000.
- FERREIRA, J.P. *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with and without an aldosterone antagonist for heart failure with preserved ejection fraction: the SOGLDI-PEF trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 86, p. 320, 2025. doi: 10.1016/j.jacc.2025.05.033.
- HALL, J.E. & HALL, M.E. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 14. ed. Chicago: Elsevier, 2021.
- HEIDENREICH, P.A. *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 79, e263, 2022. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- MCDONAGH, T.A. *et al.* 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 44, p. 3627, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- MYHRE, P.L. *et al.* Influence of NT-proBNP on efficacy of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, v. 10, p. 902, 2022. doi: 10.1016/j.jchf.2022.08.007.
- OVCHINNIKOV, A. *et al.* Effects of empagliflozin on functional capacity, LV filling pressure, and cardiac reserves in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled open-label trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 24, 2025. doi: 10.1186/s12933-025-02756-y.
- PAULUS, W.J. & TSCHÖPE, C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 62, p. 263, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- REDDY, Y.N.V. *et al.* Dapagliflozin and right ventricular-pulmonary vascular interaction in heart failure with preserved ejection fraction: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, v. 9, p. 843, 2024. doi: 10.1001/jamacardio.2024.1914.
- ROHDE, L.E.P. *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, p. 436, 2018. doi: 10.5935/abc.20180190.
- SATTAR, N. *et al.* Body mass index and cardiorenal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial: principal findings and meta-analysis with the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 26, p. 900, 2024. doi: 10.1002/ehf.3221.
- SAVARESE, G. *et al.* Empagliflozin in heart failure with predicted preserved versus reduced ejection fraction: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Journal of Cardiac Failure*, v. 27, p. 888, 2021. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.05.012.
- SAVARESE, G. *et al.* Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, v. 118, p. 3272, 2023. doi: 10.1093/cvr/cvac013.
- SOLOMON, S.D. *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 1089, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
- SPERTUS, J.A. *et al.* The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nature Medicine*, v. 28, p. 809, 2022. doi: 10.1038/s41591-022-01703-8.
- TADA, A. *et al.* Dapagliflozin enhances arterial and venous compliance during exercise in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the CAMEO-DAPA trial. *Circulation*, v. 150, p. 997, 2024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068788.

THORVALDSEN, T. *et al.* Eligibility for dapagliflozin and empagliflozin in a real-world heart failure population. *Journal of Cardiac Failure*, v. 28, p. 1050, 2022. doi: 10.1016/j.cardfail.2022.04.011.

TROMP, J. *et al.* Treatment effects of empagliflozin in hospitalized heart failure patients across the range of left ventricular ejection fraction: results from the EMPULSE trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 26, p. 963, 2024. doi: 10.1002/ejhf.3218.

TSAO, C.W. *et al.* Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, v. 147, e93, 2023. doi: 10.1161/CIR.0000000000001123.

VASCONCELOS, J.L.M. *et al.* Tendências promissoras: o papel dos inibidores do SGLT2 no tratamento da diabetes tipo 2 e seus impactos cardiovasculares. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, p. 821, 2024. doi: 10.36557/2674-8169.2024v6n2p821-829.

ZHAO, L. *et al.* Benefit of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on survival outcome is related to the type of heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 187, 2022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109871.