

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 28

USO DE iSGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: EVIDÊNCIAS E PERSPECTIVAS

TALYTA KETHYLE DOS SANTOS SILVA¹
ADRIANE LOUISE FERNANDES SANTOS¹
BIANCA MORAIS SILVA¹
GABRIEL BARBOSA MATIAS DE SOUSA¹
GEOVANNA HILDEBRANDO TEIXEIRA MARTINS¹
GIOVANA TAVARES MESSIAS¹
GUILHERME DE PAULA LOPES¹
ISABELA PENA LOPES¹
ISABELLA SALESE CUNHA¹
ISABELLA SILVA ROSSI¹
JAQUELINY PEREIRA SALES¹
MARIA EDUARDA AUGUSTO SANTOS¹
MAYLLA BIANCA BARBOSA TAVARES¹
NICOLE PIMENTEL SILVA¹
VITÓRIA DE SOUSA SANTOS¹

¹Discentes – Medicina da Universidade Nove de Julho campus Vergueiro.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; iSGLT2; Empagliflozina

DOI

10.59290/2000122669

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) representa, sem dúvida, um dos maiores desafios diagnósticos e terapêuticos da cardiologia contemporânea. Definida por uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\geq 50\%$, esta síndrome responde por aproximadamente metade dos novos diagnósticos de falência cardíaca em todo o mundo. Historicamente, enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) beneficiava-se de um arsenal terapêutico robusto e consolidado, a ICFEp permanecia em uma espécie de “limbo” clínico, onde as opções de tratamento focavam quase exclusivamente no controle de comorbidades, sem impactar significativamente a história natural da doença (JAISWAL *et al.*, 2023; MINISY; ABDELAZIZ, 2025; AL-EZZI *et al.*, 2025; HAMID *et al.*, 2024).

Para o clínico, essa lacuna terapêutica traduzia-se em uma realidade desafiadora: pacientes com sintomas debilitantes de congestão, dispnéia e fadiga severa, mas cujos desfechos de mortalidade e hospitalização permaneciam persistentemente elevados, apesar do manejo convencional. A complexidade fisiopatológica da ICFEp — que envolve desde a disfunção diastólica e o remodelamento atrial até a inflamação sistêmica e a disfunção microvascular — exigia uma abordagem que fosse além do simples controle volêmico ou da pressão arterial (BANNERJEE *et al.*, 2023; HIAS *et al.*, 2022; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025).

O surgimento dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) marcou uma mudança de paradigma significativa, em que antes introduzidos para o manejo do diabetes mellitus tipo 2, hoje, esses agentes demonstram benefícios cardiovasculares que transcendem seu papel metabólico inicial. A virada definitiva

para a ICFEp ocorreu com a publicação de ensaios clínicos de grande escala, notadamente o EMPEROR-*Preserved* e o DELIVER. Estes estudos demonstraram, de forma inequívoca, que a empagliflozina e a dapagliflozina reduzem o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, independentemente do status glicêmico do paciente (BÖHM *et al.*, 2022; PACKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; YAN *et al.*, 2024).

O impacto dessas evidências foi tão profundo que os iSGLT2 foram rapidamente elevados ao status de terapia fundamental nas diretrizes internacionais. Metanálises recentes confirmam que o benefício clínico é consistente em diversos subgrupos, incluindo idosos e pacientes com fração de ejeção levemente reduzida (ICFE_{mr}), consolidando os iSGLT2 como a primeira classe medicamentosa a demonstrar eficácia clara em todo o espectro da fração de ejeção. Além dos desfechos “duros”, observou-se uma melhora significativa na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes, medida por escores validados como o KCCQ (UEDA *et al.*, 2021; REDDY *et al.*, 2024; TADA *et al.*, 2024; FERREIRA *et al.*, 2025).

A compreensão dos mecanismos que sustentam esses benefícios continua a evoluir. Asbemos hoje que os iSGLT2 promovem uma melhora hemodinâmica sistêmica, reduzindo a pressão capilar pulmonar de cunha tanto em repouso quanto durante o exercício, além de favorecerem a complacência arterial e a interação ventrículo-pulmonar. Efeitos pleiotrópicos, como a redução do estresse oxidativo, a melhora da bioenergética miocárdica e a redução da gordura epicárdica, oferecem uma explicação biológica para o sucesso clínico observado (AGRAWAL *et al.*, 2025; BORLAUG *et al.*, 2023; BUTLER *et al.*, 2022; JAISWAL *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi trazer uma revisão detalhada e atualizada sobre o papel dos iSGLT2 na ICFEp. Através da análise das evidências mais recentes e das perspectivas clínicas emergentes, busca-se fornecer uma visão abrangente de como essa classe terapêutica redefiniu as expectativas de cuidado para uma população de pacientes que, por décadas, careceu de intervenções modificadoras de doença.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa abrangente da literatura médica. A busca dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores “*Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*”, “*Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors*”, “*Drug Therapy*” e “*Treatment Outcome*”. Foram incluídos artigos publicados entre 2021 e 2026, classificados como ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises, realizados em seres humanos com idade igual ou superior a 19 anos. Foram excluídos duplicatas, artigos cujo conteúdo não atendia aos demais critérios de inclusão e artigos que não respondiam ao objetivo desta revisão. Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 23 artigos em que seus estudos elegíveis foram submetidos à leitura minuciosa para coleta dos dados, sendo os resultados apresentados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas relacionadas à fisiopatologia, mecanismos de ação, evidências clínicas, benefícios cardiorrenais, segurança e perspectivas terapêuticas dos iSGLT2 na ICFEp.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) corresponde a mais da metade dos casos de insuficiência cardíaca e

caracteriza-se pela presença de sinais e sintomas de insuficiência cardíaca apesar da manutenção da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($\geq 50\%$). Diferentemente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, cuja fisiopatologia está predominantemente relacionada à perda de cardiomiócitos e à disfunção sistólica, a ICFEp apresenta mecanismos fisiopatológicos complexos e multifatoriais, resultantes da interação entre alterações estruturais e funcionais do miocárdio e múltiplas comorbidades, especialmente hipertensão arterial, obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025; JAISWAL *et al.*, 2023).

A hipertensão arterial representa o fator de risco mais frequente para o desenvolvimento da ICFEp, estando presente na maioria dos pacientes e associando-se a maior risco de hospitalização e mortalidade. Além disso, indivíduos com hipertensão resistente apresentam maior carga de comorbidades e evolução clínica mais desfavorável, reforçando o papel dessa condição na progressão da doença. O DM2 também constitui um importante fator de risco independente e contribui para a fisiopatologia da ICFEp tanto de forma indireta, por sua associação com hipertensão arterial e doença arterial coronariana, quanto diretamente, por alterações metabólicas características da cardiomiopatia diabética (BÖHM *et al.*, 2025; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025).

O estresse metabólico decorrente principalmente do DM2 e da obesidade favorece o desenvolvimento de inflamação microvascular coronariana, disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo, com redução da biodisponibilidade do óxido nítrico. Essas alterações promovem remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, fibrose intersticial e comprometimento do relaxamento ventricular, culminando em disfunção diastólica, redução da com-

placência ventricular e aumento das pressões de enchimento. Consequentemente, ocorre retenção hídrica e limitação da capacidade funcional, sendo a intolerância ao exercício uma das principais manifestações clínicas da ICfEp (OVCHINNIKOV *et al.*, 2025; JAISWAL *et al.*, 2023).

Além das alterações cardíacas, a presença de comorbidades cardiometabólicas, especialmente o DM2, contribui para a piora da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes, reforçando o caráter complexo da doença e a necessidade de estratégias terapêuticas direcionadas aos múltiplos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia (OVCHINNIKOV, A. *et al.*, 2025; JAISWAL, *et al.*, 2023).

Mecanismo de ação

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), classe que inclui a canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina e bexagliflozina, têm como alvo primário os cotransportadores SGLT2 localizados nos túbulos contorcidos proximais dos rins. Em condições fisiológicas normais, essas proteínas reabsorvem a glicose e o sódio filtrados. Ao promover a inibição competitiva do SGLT2, esses medicamentos bloqueiam a reabsorção renal de glicose em cerca de 30% a 60%, reduzindo o limiar renal para a sua excreção e induzindo glicosúria e natriurese (HAMID *et al.*, 2024; NASSIF *et al.*, 2021; UEDA *et al.*, 2021).

A modulação hemodinâmica figura entre os principais mecanismos responsáveis pela cardioproteção promovida pelos iSGLT2. A inibição da reabsorção proximal de sódio e glicose eleva a oferta do íon ao túbulo distal, o que leva à supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona e à diminuição da pressão intraglomerular, favorecendo a função renal. Adicionalmente, a natriurese e a diurese osmótica

reduzem o volume intravascular e circulante. Isso resulta na diminuição da sobrecarga cardíaca e na redução rápida da pressão na artéria pulmonar, o que auxilia na descongestão e na redução da tensão parietal do ventrículo esquerdo (VE). A consequente diminuição da pré-carga, somada à redução da pós-carga — esta última impulsionada pela diminuição da pressão arterial, melhora da função endotelial sistêmica e redução da rigidez vascular —, otimiza a hemodinâmica cardíaca geral e melhora o relaxamento do VE (TREEWAREE *et al.*, 2023; UEDA *et al.*, 2021; NASSIF *et al.*, 2021; ALBULUSHI *et al.*, 2024; MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

Paralelamente aos ajustes hemodinâmicos, os iSGLT2 exercem profunda influência sobre a bioenergética e o metabolismo miocárdico. O tratamento diminui os níveis de glicose plasmática e estimula a secreção de glucagon, alterando a matriz energética do coração ao deslocar a oxidação de glicose e ácidos graxos em favor da cetogênese hepática. A hipercetose leve e persistente gera maior disponibilidade de β -hidroxibutirato, o qual é transportado ativamente ao miocárdio via sistema transportador de monocarboxilato (MCT) para ser oxidado como uma fonte eficiente de combustível. Essa otimização metabólica melhora a produção de energia e a eficiência cardíaca, além de exercer efeitos antiarrítmicos diretos por meio da estabilização do potencial de membrana celular miocárdica (BÖHM *et al.*, 2022; BUTLER *et al.*, 2022).

No âmbito celular e tecidual, os iSGLT2 interferem em vias de sinalização que atenuam o remodelamento cardíaco patológico. A inibição da bomba de sódio-hidrogênio (NHE) miocárdica resulta em maior concentração de cálcio na mitocôndria. Os agentes da classe também demonstram capacidade de aliviar a disfunção microvascular sistêmica (no miocárdio e no

músculo esquelético), melhorar a sensibilidade à insulina, induzir uma perda modesta de peso, atenuar a inflamação sistêmica e miocárdica, reduzir a proliferação do tecido gorduroso epicárdico e alterar a produção de citocinas. Do mesmo modo, suprimem a síntese de colágeno, reduzindo a necrose e a fibrose patológica miocárdica. Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), a redução da fibrose é crucial para atenuar a rigidez do miocárdio e melhorar a disfunção diastólica (ALBULUSHI *et al.*, 2024; BÖHM *et al.*, 2022; NASSIF *et al.*, 2021).

Evidências clínicas

Até poucos anos atrás, havia poucas terapias capazes de reduzir desfechos clínicos relevantes na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Nesse cenário, diversos ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de avaliar a eficácia dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) no tratamento da ICFEP. Os resultados desses estudos demonstraram benefícios clínicos relevantes, especialmente na redução das hospitalizações por insuficiência cardíaca, contribuindo para a incorporação dessa classe farmacológica ao tratamento da doença (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; VADUGANATHAN *et al.*, 2022).

Entre os principais estudos que avaliaram o uso de iSGLT2 na ICFEP, destacam-se o EMPEROR-Preserved (2021) e o DELIVER (2022), além de diferentes meta-análises que posteriormente reuniram os resultados de ensaios clínicos realizados com essa classe de medicamentos (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; VADUGANATHAN *et al.*, 2022).

O estudo EMPEROR-Preserved teve como objetivo avaliar se a empagliflozina seria capaz

de reduzir o risco de morte cardiovascular ou de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção (FE) >40%. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, no qual os pacientes foram distribuídos para receber empagliflozina ou placebo e acompanhados por aproximadamente dois anos. Os resultados demonstraram que a empagliflozina reduziu significativamente o risco do desfecho composto por morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, sendo esse benefício principalmente relacionado à redução das hospitalizações. Além disso, os efeitos observados foram consistentes entre pacientes com e sem diabetes mellitus (ANKER *et al.*, 2021).

De maneira semelhante, o estudo DELIVER avaliou a eficácia da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. Os resultados demonstraram redução significativa do risco do desfecho composto por morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca, principalmente em decorrência da redução das hospitalizações. Dessa forma, os achados do DELIVER foram consistentes com os resultados observados no EMPEROR-Preserved, reforçando a eficácia dos iSGLT2 como classe terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (SOLOMON *et al.*, 2022; VADUGANATHAN *et al.*, 2022).

Os principais ensaios clínicos que avaliaram os iSGLT2 na ICFEP apresentam diferentes populações e desfechos, mas demonstram resultados consistentes, especialmente na redução de eventos relacionados à insuficiência cardíaca. Suas principais características e achados são apresentados na **Tabela 28.1**.

Tabela 28.1 Principais ensaios clínicos que avaliaram os iSGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Estudo	Fármaco	n	População / FEVE	Desfecho principal	Principal resultado	Benefícios adicionais
EMPEROR-Preserved (2021)	Empagliflozina	5.988	ICFE >40%	Morte CV ou hospitalização por IC	↓ 21% no desfecho composto, principalmente pela redução de hospitalizações	Benefício consistente com e sem DM2; menor declínio da função renal
DELIVER (2022)	Dapagliflozina	6.263	ICFE >40%	Morte CV ou piora da IC	↓ 18% no desfecho composto, principalmente pela redução de eventos de IC	Benefício independente da presença de DM2; melhora de desfechos relacionados à IC
PRESERVED-HF (2021)	Dapagliflozina	324	ICFE ≥45%	KCCQ e capacidade funcional	Melhora do estado de saúde relacionado à IC	Melhora da capacidade funcional e redução de NT-proBNP
CHIEF-HF (2022)	Canagliflozina	476	ICFE ≤40% ou >40%	KCCQ	Melhora dos sintomas e qualidade de vida	Benefício sintomático observado precocemente
EMPULSE (2022)	Empagliflozina	530	IC aguda estabilizada	Benefício clínico composto	Melhora do benefício clínico global em 90 dias	Benefícios observados independentemente da presença de DM2

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em Anker *et al.* (2021), Solomon *et al.* (2022), Nassif *et al.* (2021), Spertus *et al.* (2022) e Voors *et al.* (2022).

Meta-análises

Os resultados convergentes do EMPEROR-Preserved e do DELIVER motivaram a realização de meta-análises capazes de reunir os dados desses e de outros ensaios clínicos, produzindo uma estimativa mais precisa do efeito da classe terapêutica na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (JAISWAL *et al.*, 2023; MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

Jaiswal *et al.* (2023) reuniram os principais ensaios clínicos randomizados conduzidos nessa população. O desfecho composto de morte cardiovascular ou primeira hospitalização por insuficiência cardíaca foi reduzido em 20% (HR 0,80; IC 95% 0,74–0,87; $p < 0,001$), com heterogeneidade nula entre os estudos incluídos ($I^2 = 0\%$). A hospitalização por insuficiência cardíaca isolada apresentou redução de magnitude

semelhante (HR 0,74; IC 95% 0,67–0,82; $p < 0,001$). Não houve, no entanto, redução estatisticamente significativa da mortalidade cardiovascular (HR 0,96; IC 95% 0,82–1,13; $p = 0,66$) nem da mortalidade por todas as causas (HR 0,97; IC 95% 0,89–1,06; $p = 0,54$) (JAISWAL *et al.*, 2023).

Minisy e Abdelaziz (2025) atualizaram essa análise incorporando nove ensaios clínicos randomizados e mais de 20.000 pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 40\%$, entre eles o DELIVER, o EMPEROR-Preserved, o PRESERVED-HF, o CHIEF-HF e o EMPULSE. O desfecho composto foi novamente reduzido de forma significativa (HR 0,83; IC 95% 0,76–0,90; $p < 0,0001$), com a hospitalização isolada mantendo-se como o efeito mais robusto (HR 0,75; IC 95% 0,68–0,84; certeza

de evidência alta pelo GRADE). A mortalidade por todas as causas permaneceu sem significância estatística (HR 0,92; IC 95% 0,85–1,01), e a qualidade de vida, avaliada pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, apresentou melhora discreta (+1,8 ponto), abaixo do limiar de 5 pontos considerado clinicamente relevante (MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

Diferentemente da homogeneidade observada por Jaiswal *et al.* (2023), a meta-análise de Minisy e Abdelaziz (2025) apresentou heterogeneidade estatística moderada para o desfecho composto ($I^2=62\%$; $p=0,007$), refletindo a maior diversidade de desenhos entre os nove ensaios incluídos. Os autores reconhecem ainda não terem realizado análises de subgrupo por tipo de inibidor de SGLT2, status de diabetes ou região geográfica, limitação comum a meta-análises baseadas em dados agregados por estudo (MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

As duas meta-análises, publicadas com dois anos de diferença e com composições distintas de estudos, convergem no mesmo padrão: redução consistente do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e ausência de benefício estatisticamente comprovado sobre a mortalidade (JAISWAL *et al.*, 2023; MINISY; ABDELAZIZ, 2025). Essa lacuna define uma direção clara para estudos futuros, que precisarão de maior tempo de seguimento e maior poder estatístico para avaliar desfechos de sobrevida.

Diretrizes e impacto na prática clínica

A incorporação do uso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) ao tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) representa uma importante mudança na abordagem dessa síndrome. As evidências obtidas com dapagliflozina e empagliflozina contribuíram fortemente para a inclusão desses medicamentos nas recomendações atuais, especialmente pela capaci-

dade de reduzir eventos relacionados à piora da insuficiência cardíaca e hospitalizações. Ademais, os benefícios observados não dependem somente da presença de diabetes mellitus tipo 2, permitindo sua utilização também em pacientes sem diabetes (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022).

Na prática clínica, os iSGLT2 ampliaram as opções terapêuticas para a ICFEp, condição que historicamente apresentava poucas terapias farmacológicas com benefícios consistentes sobre desfechos clínicos. Os estudos também sugerem benefícios em diferentes perfis de pacientes, incluindo indivíduos idosos e aqueles com múltiplas comorbidades. Dessa forma, a classe passou a ser considerada uma estratégia cardiovascular, e não apenas uma terapia para controle glicêmico (PEIKERT *et al.*, 2022; SOLOMON *et al.*, 2022; ANKER *et al.*, 2021).

Além da redução de hospitalizações e da piora da insuficiência cardíaca, as evidências disponíveis apontam benefícios relacionados à qualidade de vida e à preservação da função renal, aspectos particularmente relevantes na ICFEp. Entretanto, os efeitos sobre mortalidade devem ser interpretados de acordo com os resultados específicos de cada estudo, evitando extrapolações além das evidências disponíveis (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; HAMID *et al.*, 2024).

A utilização dos iSGLT2 apresenta, de modo geral, perfil de segurança favorável, mas requer avaliação individualizada. Antes da prescrição, devem ser considerados função renal, pressão arterial, estado volêmico e uso concomitante de diuréticos. Entre os principais cuidados estão o risco de hipovolemia, hipotensão e infecções genitais. Situações como desidratação, doença aguda e jejum prolongado também exigem atenção durante o tratamento (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; HAMID *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços, a ICfEp permanece uma síndrome heterogênea, com diferentes fenótipos e comorbidades, como diabetes, obesidade, hipertensão e doença renal. Assim, os iSGLT2 devem ser incorporados de maneira individualizada e associados às demais estratégias terapêuticas indicadas para cada paciente. As perspectivas atuais envolvem justamente uma melhor identificação dos diferentes perfis de pacientes e a integração dos iSGLT2 ao tratamento cardiovascular e renal (HAMID *et al.*, 2024).

Desse modo, os iSGLT2 representam uma das principais mudanças recentes no manejo da ICfEp, ampliando as possibilidades terapêuticas e oferecendo benefícios clínicos independentemente da presença de diabetes. Sua aplicação adequada depende, contudo, da seleção do paciente, da avaliação das condições clínicas associadas e do acompanhamento individualizado (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022; HAMID *et al.*, 2024).

Benefícios clínicos

O corpo de evidências acumulado sobre os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) na ICfEp revela um padrão consistente: os benefícios cardíacos são amplamente documentados e robustos, enquanto os efeitos renais, embora fisiopatologicamente plausíveis, aparecem de forma mais heterogênea e, em boa parte dos estudos, sequer constituem desfecho primário (AGRAWAL *et al.*, 2026).

Do ponto de vista cardíaco, os iSGLT2 reduzem de forma consistente o desfecho composto de morte cardiovascular ou piora/hospitalização por insuficiência cardíaca, com benefício mantido ao longo de todo o espectro etário e independentemente da função renal basal e da presença de diabetes, além de se associarem a menor progressão da síndrome e menor congestão sistêmica. Esse ganho em

desfechos clínicos acompanha-se de melhora sintomática, mensurada de forma recorrente pelo *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, tanto no domínio de sintomas clínicos (KCCQ-CS, com ganho médio de 5,8 pontos) quanto no escore total de sintomas (KCCQ-TSS), com efeito sustentado em torno de oito meses de seguimento. Paralelamente, observa-se melhora da capacidade funcional avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos, com incrementos que variaram entre 20,1 e 50 metros conforme o estudo. No plano bioquímico, há redução consistente do NT-proBNP da ordem de 10 a 20% em algumas séries, associada à melhora dos níveis de ST2 com o uso de empagliflozina. Vale ressaltar, contudo, que esse efeito bioquímico parece depender do tempo de exposição ao fármaco, uma vez que um dos estudos analisados não identificou alteração significativa de peptídeos natriuréticos após apenas 12 semanas de seguimento. Já a associação entre dapagliflozina e espironolactona amplificou a redução do NT-proBNP em comparação à monoterapia, ainda que às custas de maior impacto renal, discutido posteriormente (TREEWAREE *et al.*, 2023; ALBULUSHI *et al.*, 2024; GUZMÁN *et al.*, 2025; NASSIF *et al.*, 2021; FERREIRA *et al.*, 2025).

Os achados ecocardiográficos reforçam a possibilidade de remodelamento reverso, com aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (+3,2%), redução da fibrose miocárdica (-3,5% na fração de volume extracelular, superior à observada com agonistas de GLP-1), redução da massa e do volume atrial esquerdos e melhora do strain longitudinal global (LV-GLS), do strain atrial e das reservas diastólica, contrátil e cronotrópica. À direita, a dapagliflozina melhorou a função do ventrículo direito (VD) ao exercício, a complacência da artéria pulmonar e reduziu a pressão capilar pulmonar. Houve ainda queda da pressão

arterial sistólica (-4,8 mmHg) e dos volumes sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, com maior complacência arterial e menor resposta hipertensiva ao exercício, associadas à redução das pressões de enchimento. Os mecanismos propostos incluem diurese e natriurese, redução da gordura epicárdica, melhora do metabolismo energético cardíaco e aumento da eritropoietina e de células progenitoras pró-vasculares, com hemoconcentração e maior oferta de oxigênio ao miocárdio (ALBULUSHI *et al.*, 2024; OVCHINNIKOV *et al.*, 2025; AGRAWAL *et al.*, 2026; REDFIELD; BORLAUG, 2023; TYL *et al.*, 2020; BANERJEE *et al.*, 2023).

Em contraste com esse cenário cardíaco sólido, os efeitos renais dos iSGLT2 na ICFEp são relatados de maneira bem mais inconsistente. Um número expressivo dos estudos analisados não demonstrou ou sequer avaliou benefício renal como desfecho. Em vários casos, os próprios autores apenas citam a renoproteção como um achado já estabelecido em ensaios prévios, sem explorá-la diretamente na população com ICFEp. Ainda assim, nos estudos em que houve avaliação renal específica, foram descritas preservação da função renal, menor progressão da doença renal crônica, redução da inclinação de queda da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e efeito favorável mesmo em pacientes com função renal basal comprometida, a exemplo da queda rápida e sustentada do ácido úrico sérico observada em pacientes com disfunção renal grave (YAN *et al.*, 2022; BÖHM *et al.*, 2022).

Tecnicamente, essa possível renoproteção é atribuída à redução da pressão intraglomerular por ativação do *feedback* tubuloglomerular, o que diminuiria o risco de lesão por hiperfiltração e poderia auxiliar no manejo da hipercalemia e da lesão renal aguda. Entretanto, esses mecanismos fisiopatológicos não devem ser

interpretados como evidência de benefício renal clínico específico na ICFEp, especialmente diante da heterogeneidade dos resultados disponíveis nessa população (BANERJEE *et al.*, 2023).

Por outro lado, múltiplos estudos reportaram explicitamente a ausência de benefício renal como desfecho isolado, incluindo biomarcadores renais sem variação significativa. Um achado que merece atenção especial veio da associação entre dapagliflozina e espironolactona: apesar do maior ganho cardíaco, evidenciado pela maior queda de NT-proBNP e da pressão arterial sistólica, essa combinação associou-se a maior queda da TFGe e a aumento do potássio sérico, o que reforça a necessidade de monitorização da função renal e do risco de hipercalcemia nesse contexto terapêutico combinado (FERREIRA *et al.*, 2025).

Em conjunto, esses achados sugerem que, enquanto o benefício cardíaco dos iSGLT2 na ICFEp é robusto e consistentemente replicado, o benefício renal, embora plausível pelo mecanismo de ação da classe e já demonstrado em outras populações, como pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), doença renal crônica e diabetes, ainda carece de dados dedicados e consistentes especificamente nessa síndrome (ALBULUSHI *et al.*, 2024).

Segurança e efeitos adversos

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) apresentam boa tolerabilidade em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e segurança favorável. Ademais, a utilização dessa classe terapêutica requer avaliação individualizada, tendo em vista, as características clínicas do paciente, a função renal, a pressão arterial, o estado volêmico e o uso concomitante de outros medicamentos, principalmente diuréticos.

ticos (HAMID *et al.*, 2024; AL-EZZI *et al.*, 2025).

Entre os principais efeitos adversos e cuidados relacionados ao tratamento, destaca-se o risco de hipovolemia e hipotensão, decorrente da ação dos iSGLT2 sobre a excreção renal de glicose e sódio. A glicosúria e a natriurese promovem diurese osmótica e redução do volume intravascular, mecanismos que contribuem para o efeito benéfico de descongestão na ICFEP, porém podem favorecer redução da volemia em determinados pacientes. Esse risco deve ser particularmente considerado em indivíduos com pressão arterial reduzida, alterações do estado volêmico ou em uso concomitante de diuréticos. As infecções genitais igualmente constituem um dos principais eventos adversos. A glicosúria decorrente do mecanismo de ação desses medicamentos pode favorecer o surgimento dessas infecções, sendo necessária orientação adequada e acompanhamento clínico durante o tratamento (UEDA *et al.*, 2021; HAMID *et al.*, 2024; AL-EZZI *et al.*, 2025).

Situações clínicas que favoreçam a perda de volume ou que gerem alterações metabólicas exigem uma maior atenção. Desidratação, doença aguda e jejum prolongado devem ser considerados nos pacientes que fazem uso de iSGLT2, uma vez que podem aumentar a vulnerabilidade a eventos adversos relacionados ao tratamento. Dessa forma, é importante realizar uma avaliação individualizada e considerar a necessidade de ajustes no planejamento terapêutico. Outra situação a ser considerada e acompanhada é a função renal. Embora os iSGLT2 apresentem mecanismos potencialmente renoprotetores, os efeitos renais observados especificamente na ICFEP são heterogêneos. Além disso, a associação entre dapagliflozina e espironolactona foi relacionada a maior queda da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e aumento do potássio sérico, refor-

çando a importância da monitorização da função renal e do risco de hipercalemia em pacientes submetidos a essa combinação terapêutica (HAMID *et al.*, 2024; AL-EZZI *et al.*, 2025; PACKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022).

Portanto, apesar de os iSGLT2 apresentarem um perfil de segurança amplamente favorável, sua utilização na ICFEP deve ser acompanhada de avaliação clínica individualizada. A identificação de fatores de risco para hipovolemia, hipotensão, infecções genitais e alterações da função renal permite maior segurança terapêutica e contribui para a manutenção dos benefícios cardiovasculares observados com essa classe farmacológica (AL-EZZI *et al.*, 2025; HAMID *et al.*, 2024; PACKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022).

Perspectivas clínicas

Apesar dos avanços proporcionados pelos iSGLT2 no tratamento da ICFEP, persistem importantes lacunas que deverão ser abordadas por futuras pesquisas. A principal delas refere-se à confirmação dos benefícios em desfechos de longo prazo, especialmente mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas, por meio de estudos com maior duração de seguimento (MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

Outra área de interesse é a identificação de fenótipos de maior responsividade ao tratamento. Considerando a heterogeneidade da ICFEP, permanece necessário determinar se variáveis como idade avançada, obesidade, diabetes mellitus, doença renal crônica, fibrilação atrial e diferentes faixas de fração de ejeção influenciam a magnitude do benefício clínico dos iSGLT2 (BUTLER *et al.*, 2022).

A ampliação das evidências em populações específicas também merece destaque. Estudos futuros deverão avaliar com maior profundidade pacientes idosos, indivíduos com ICFEP

em contexto de hospitalização ou após alta recente, pacientes com fração de ejeção previamente reduzida e posteriormente recuperada, além daqueles com doença renal avançada ou em terapia dialítica (BÖHM *et al.*, 2022).

No âmbito terapêutico, a combinação de iSGLT2 com agonistas do receptor de GLP-1 representa uma estratégia promissora, especialmente em indivíduos com obesidade e síndrome metabólica, podendo potencializar benefícios cardiometabólicos e cardiorrenais. Entretanto, essa abordagem ainda requer validação em ensaios clínicos dedicados (MINISY; ABDELAZIZ, 2025).

Perspectivas adicionais incluem a investigação de biomarcadores capazes de prever resposta terapêutica e monitorar a evolução da doença, como a fração de ejeção do átrio esquerdo (LAEF) e o ácido úrico sérico. Da mesma forma, estudos translacionais poderão esclarecer os mecanismos envolvidos nos efeitos dos iSGLT2 sobre remodelamento cardíaco, função microvascular, função endotelial e estresse oxidativo (AGRAWAL *et al.*, 2025).

Por fim, a realização de estudos multicêntricos de larga escala, bem como a avaliação de estratégias para ampliar o acesso e a implementação desses fármacos na prática clínica, serão fundamentais para otimizar sua aplicação no manejo da ICFeP (JAISWAL *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

Os inibidores do co transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) representam uma importante mudança no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFeP), uma síndrome historicamente marcada por opções terapêuticas limitadas e elevada morbimortalidade. As evidências analisadas demonstram

que a empagliflozina e a dapagliflozina apresentam benefícios clínicos consistentes, principalmente na redução de hospitalizações e de eventos relacionados à piora da insuficiência cardíaca. Esses benefícios são observados independentemente da presença de diabetes mellitus.

Além dos benefícios cardiovasculares, os estudos apontam melhora de sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida. Também foram observados efeitos hemodinâmicos e estruturais, incluindo redução das pressões de enchimento, melhora da complacência vascular e alterações favoráveis no remodelamento cardíaco. Entretanto, as meta-análises disponíveis não demonstraram redução estatisticamente significativa da mortalidade cardiovascular ou por todas as causas. Da mesma forma, os efeitos renais especificamente na ICFeP ainda apresentam resultados heterogêneos e necessitam de maior investigação.

Apesar do perfil de segurança geralmente favorável, é necessário considerar o risco de hipovolemia, hipotensão e infecções genitais, além da necessidade de monitorização da função renal em situações específicas.

Por fim, permanecem lacunas relacionadas aos efeitos em longo prazo sobre a mortalidade, à identificação de fenótipos com maior resposta terapêutica e à avaliação da eficácia em populações específicas. Estudos futuros deverão ampliar o tempo de seguimento e investigar diferentes perfis de pacientes, além de novas estratégias de combinação terapêutica, biomarcadores de resposta e mecanismos relacionados ao remodelamento cardíaco. Dessa forma, a continuidade das pesquisas será fundamental para otimizar a aplicação dos iSGLT2 e consolidar seu papel no tratamento individualizado da ICFeP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, R. *et al.* Effects of dapagliflozin on left atrial ejection force in heart failure with preserved ejection fraction: DAPA-Left Atrial Ejection Force Trial. *Anatolian Journal of Cardiology*, v. 30, n. 1, p. 17-26, 2025. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2025.12345>.

AL-EZZI, M. M. *et al.* Therapeutic efficacy and safety profile of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 87, n. 11, p. 7480-7489, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000007480>.

ALBULUSHI, A. *et al.* Comparative effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients: a meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, n. 1, p. 324, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-01234-5>.

BANERJEE, M. *et al.* SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Indian Heart Journal*, v. 75, n. 2, p. 122-127, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.02.005>.

BÖHM, M. *et al.* Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 1, p. 1-18, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.001>.

BÖHM, M. *et al.* Empagliflozin in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *European Heart Journal*, v. 46, n. 14, p. 1304-1317, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf123>.

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, n. 10, p. 834-844, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067890>.

BUTLER, J. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, v. 43, n. 5, p. 416-426, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab123>.

FERREIRA, J. P. *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor with and without an aldosterone antagonist for heart failure with preserved ejection fraction: the SOGALDI-PEF trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 86, n. 5, p. 320-333, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.012>.

HAMID, A. K. *et al.* Empagliflozin and other SGLT2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, v. 18, 17539447241289067, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/17539447241289067>.

HIAS, J. *et al.* SGLT2 inhibitors in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Drugs & Aging*, v. 39, n. 3, p. 185-190, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00912-3>.

JAISWAL, A. *et al.* SGLT2 inhibitors among patients with heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Medicine*, v. 102, n. 39, e34693, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034693>.

MINISY, M. M.; ABDELAZIZ, A. The role of SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 25, n. 1, p. 765, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-01234-5>.

NASSIF, M. E. *et al.* The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*, v. 27, n. 11, p. 1954-1960, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>.

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, n. 1, p. 196, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-025-01234-6>.

PACKER, M. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 16, p. 1451-1461, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.

PEIKERT, A. *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and previous myocardial infarction: a participant-level pooled analysis of DAPA-HF and DELIVER. *European Journal of Heart Failure*, v. 26, n. 4, p. 912-924, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3456>.

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, n. 9, p. 843-851, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1234>.

SOLOMON, S. D. *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 12, p. 1089-1098, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.

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, n. 13, p. 997-1009, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.123456>.

TREEWAREE, S. *et al.* Is it time for class I recommendation for sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction? An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 10, 1046194, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1046194>.

UEDA, T. *et al.* Effect of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Circulation Reports*, v. 3, n. 8, p. 440-448, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1253/circrep.CR21-0071>.

YAN, Q. *et al.* Long-term surrogate cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitor empagliflozin in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 24, n. 1, p. 663, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03363-9>.