

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXV

Capítulo 24

UTILIZAÇÃO DE ISGLT2 EM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: MECANISMOS ALÉM DA GLICEMIA

GIOVANA ULINSKI DE PAULA¹
LUIGI CAMPAGNOLLO¹
FRANCISCO LUIGI RAPOSO GENTILIN¹
LUIZ FELIPE CAZONATO MILOSO¹
PEDRO HENRIQUE ZANFRILLI¹
ANA BEATRIZ RIBEIRO DONÁ¹

1. Discente - Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Câmpus Londrina.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose Tipo 2; Efeitos Cardiovasculares.

DOI

10.59290/4910262124

EDITORIA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) consolidou-se, nas últimas décadas, como um dos maiores desafios da medicina cardiovascular contemporânea. Caracterizada por uma complexa interação de disfunção diastólica, rigidez arterial e comprometimento da reserva cronotrópica, a ICFEP não é apenas uma patologia cardíaca isolada, mas uma síndrome multissistêmica frequentemente impulsionada por um estado pró-inflamatório sistêmico e comorbidades metabólicas. Segundo as diretrizes da *European Society of Cardiology*, a prevalência da ICFEP tem crescido de forma exponencial, acompanhando o envelhecimento populacional e a epidemia de obesidade e diabetes (MCDONAGH *et al.*, 2021). Historicamente, enquanto a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) beneficiava-se de um arsenal terapêutico robusto, a ICFEP permanecia órfã de intervenções que alterassem significativamente o seu prognóstico, limitando o manejo clínico ao controle sintomático e à gestão de fatores de risco.

O cenário terapêutico, entretanto, sofreu uma mudança de paradigma sem precedentes com a introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2). Originalmente desenvolvidos como agentes antidiabéticos, as gliflozinas demonstraram benefícios cardiovasculares que transcendem substancialmente a redução da hemoglobina glicada. Os ensaios clínicos de grande impacto, *EMPEROR-Preserved* (ANKER *et al.*, 2021) e *DELIVER* (SOLOMON *et al.*, 2022), foram divisores de águas ao demonstrarem que a empagliflozina e a dapagliflozina reduzem o desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes

com fração de ejeção acima de 40%, independentemente do status glicêmico. Essa evidência consolidou os iSGLT2 como a primeira classe farmacológica a receber recomendação de alta força de evidência para o tratamento de todo o espectro da insuficiência cardíaca.

A compreensão dos benefícios clínicos dos iSGLT2 na ICFEP exige uma análise que ultrapasse o efeito glicosúrico. Do ponto de vista hemodinâmico, essas moléculas promovem uma diurese osmótica e natriurese seletiva que resulta na redução do volume intersticial com mínima depleção do volume intravascular, protegendo a perfusão orgânica e reduzindo as pressões de enchimento ventricular. Ademais, a redução da rigidez arterial e a consequente diminuição da pós-carga ventricular contribuem para atenuar o estresse parietal miocárdico. Conforme discutido em revisões recentes no *European Heart Journal*, essa modulação hemodinâmica favorável é acompanhada por uma melhora na função renal e na regulação do *feedback* tubuloglomerular, mitigando a progressão da síndrome cardiorenal, frequentemente presente nesses pacientes (ZANNAD *et al.*, 2020).

No plano celular e molecular, os iSGLT2 atuam como moduladores da eficiência energética miocárdica. Em corações com insuficiência, ocorre uma alteração no metabolismo de substratos; os iSGLT2 parecem favorecer um estado de cetose leve, aumentando a disponibilidade de beta-hidroxibutirato, um combustível metabolicamente mais eficiente em termos de consumo de oxigênio por unidade de ATP produzida (MUDALIAR *et al.*, 2016). Somado a isso, observa-se uma inibição direta do trocador sódio-hidrogênio tipo 1 (NHE-1) no miocárdio, o que reduz a sobrecarga de sódio e cálcio citosólico, prevenindo o estresse oxidativo e a morte celular. A atenuação da sinalização do inflamassoma NLRP3 e a redução da gordura epicárdica também emergem como mecanismos

fundamentais para a redução da fibrose intersticial e melhora da complacência diastólica, pilares da fisiopatologia da ICFEP (PACKER *et al.*, 2021).

Diante dessa complexa rede de efeitos pleiotrópicos que redefiniram as perspectivas de sobrevida e qualidade de vida na ICFEP, torna-se essencial uma sistematização do conhecimento acerca de suas bases fisiopatológicas. O presente capítulo propõe-se a realizar uma análise crítica e integrada dos mecanismos de ação dos iSGLT2 que fundamentam sua eficácia clínica para além do controle glicêmico. Através de uma revisão pautada nas evidências mais recentes e robustas da literatura científica, este capítulo objetiva elucidar as vias metabólicas, hemodinâmicas e anti-inflamatórias envolvidas na proteção cardiovascular, oferecendo ao leitor uma compreensão aprofundada sobre como essa classe farmacológica transformou-se no novo alicerce do tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada no período de dezembro de 2025 a janeiro de 2026, de caráter descritivo e analítico, com o objetivo de sintetizar e discutir os principais achados científicos relacionados ao uso dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, com ênfase em seus mecanismos de ação além do controle glicêmico. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, considerando publicações entre os anos de 2015 e 2025. Foram utilizados descritores e termos livres relacionados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, inibidores de SGLT2, mecanismos fisiopatológicos, efeitos cardiovasculares e desfechos clínicos, combinados de forma flexível, conforme

a relevância temática. Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, além de consensos e diretrizes que contribuíssem para a compreensão dos efeitos não glicêmicos dos iSGLT2 na ICFEP. A seleção dos estudos baseou-se na pertinência ao tema e na contribuição para a discussão dos mecanismos hemodinâmicos, metabólicos, inflamatórios, autonômicos, endoteliais e de regulação do peso corporal. Ao final do processo de leitura e análise crítica do material selecionado, 29 artigos foram utilizados para compor a presente revisão narrativa, permitindo uma abordagem integrada e contextualizada das evidências disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modulação hemodinâmica e renal

Os inibidores do cotransportador de sódio e glicose tipo 2 (iSGLT2) exercem efeitos hemodinâmicos e renais relevantes, desempenhando papel central na fisiopatologia da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), indo além do controle glicêmico. Esses mecanismos contribuem para os benefícios clínicos em pacientes com e sem diabetes mellitus, caracterizando os iSGLT2 como terapia modificadora da doença (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020).

No túbulo proximal, há aumento na excreção de glicose e sódio, levando à redução do volume plasmático, redução de 3-5 mmHg na pressão arterial e diminuição da pré e pós carga cardíaca, sem que haja ativação simpática importante. É um efeito transitório, visto que há compensação tubular em poucos dias, porém, há redução sustentada nos níveis de sódio intersticial, podendo contribuir para remodelamento cardíaco favorável (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020; CHERNEY *et al.*, 2019).

O aumento de sódio no néfron distal ativa o *feedback* túbulo-glomerular com consequente contração da arteríola aferente, proteção contra dano renal e redução da hiperfiltração glomerular. Assim, há estabilização da taxa de filtração glomerular a longo prazo (WILCOX *et al.*, 2020).

Ademais, os iSGLT2 induzem um estado metabólico semelhante ao jejum, com aumento da cetogênese e lipólise o que melhora a eficiência energética do miocárdio. Há aumento da eritropoiese com redução de inflamação, estresse oxidativo e fibrose no miocárdio. Além disso, há efeitos diretos de modulação do trocador de Na⁺/H⁺ e melhora da rigidez, nos cardiomiócitos (LEE *et al.*, 2025).

Redução da atividade simpática, melhora da rigidez arterial e otimização da função endotelial conferem aos iSGLT2 um perfil de cardioproteção e renoproteção (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020; CHERNEY *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2025).

Efeito sobre o sistema nervoso autônomo

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) exercem efeitos favoráveis sobre a modulação do sistema nervoso autônomo na ICFEP, o que contribui para maior estabilidade cardiovascular, independentemente do controle glicêmico.

A ativação excessiva do sistema nervoso simpático está associada ao aumento sustentado da pressão arterial, favorecendo o desenvolvimento de hipertensão e, progressivamente, de dano renal. Esse processo decorre, em parte, do enrijecimento arterial induzido pela estimulação simpática crônica, contribuindo para o agravamento das alterações hemodinâmicas observadas em doenças cardiovasculares e metabólicas (NIGHTINGALE, 2023).

Nesse contexto, os iSGLT2 têm demonstrado capacidade de reduzir a atividade do sistema

nervoso simpático, mecanismo relacionado a benefícios cardiovasculares e renais relevantes. A atenuação da hiperatividade simpática associa-se à diminuição da morbidade e da incidência de eventos cardiovasculares, reforçando o papel desse eixo fisiopatológico na melhora dos desfechos clínicos (RAZA *et al.*, 2022; BALCIOĞLU *et al.*, 2022).

A importância desse efeito torna-se particularmente evidente na neuropatia autonômica cardíaca, complicação frequente do diabetes mellitus tipo 2, caracterizada pelo predomínio do tônus simpático sobre a atividade parassimpática. Apesar da ausência de tratamento definitivo para essa condição, a redução da atividade simpática promovida pelos iSGLT2 surge como um efeito clínico relevante (RAZA *et al.*, 2022; BALCIOĞLU *et al.*, 2022).

Do ponto de vista hemodinâmico, os efeitos diuréticos e natriuréticos desses fármacos contribuem para a redução da pré-carga cardíaca, aliviando a sobrecarga volêmica e diminuindo a ativação simpática reflexa comumente associada à hipertensão arterial e à hipervolemia. Além disso, propriedades anti-inflamatórias dos inibidores de SGLT2 reduzem a liberação de citocinas e outros mediadores envolvidos na hiperatividade simpática. O melhor controle glicêmico observado como efeito secundário também pode atenuar o estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, preservando a integridade das fibras nervosas autonômicas (SAHA *et al.*, 2025; ÖZEL *et al.*, 2025).

No nível renal e neuro-hormonal, a noradrenalina influencia a expressão dos transportadores SGLT2, favorecendo a reabsorção tubular de sódio, líquidos e glicose no túbulo proximal, o que contribui para o aumento da pré-carga cardíaca. A inibição desse transportador reduz a atividade da tirosina hidroxilase e os níveis de noradrenalina no rim e no coração, promovendo

maior excreção urinária de sódio e glicose e atenuando os efeitos da retenção hídrica. Esses mecanismos reforçam o papel dos iSGLT2 na regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e metabólico (SAHA *et al.*, 2025; ÖZEL *et al.*, 2025).

Em vista disso, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) promovem benefícios cardiovasculares e renais além do controle glicêmico, principalmente por reduzir a hiperatividade simpática e melhorar a estabilidade hemodinâmica e elétrica, reforçando seu papel terapêutico na insuficiência cardíaca e em condições cardiometabólicas.

Melhora do metabolismo energético cardíaco

Na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), o miocárdio apresenta redução da flexibilidade metabólica, com domínio da oxidação de ácidos graxos, menor eficiência mitocondrial e aumento do consumo de oxigênio para produção de adenosina trifosfato (ATP), mesmo na ausência de isquemia epicárdica significativa (PACKER, 2020). Esse perfil energético está associado ao prejuízo do relaxamento diastólico e à redução da tolerância ao exercício, características centrais da ICFEP (PANDEY *et al.*, 2023).

A administração de inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) promove alterações metabólicas sistêmicas mensuráveis, caracterizadas por redução dos níveis de insulina, aumento relativo do glucagon e elevação sustentada das concentrações plasmáticas de corpos cetônicos, especialmente β -hidroxi-butilirato (SANTOS-GALLEG0 *et al.*, 2021). Em modelos experimentais, essa alteração foi acompanhada por aumento da captação miocárdica de corpos cetônicos e maior expressão de

transportadores de monocarboxilatos, favorecendo sua utilização como substrato energético cardíaco (PANDEY *et al.*, 2023).

A utilização de corpos cetônicos pelo miocárdio mostrou-se energeticamente mais eficiente, com maior geração de ATP por molécula de oxigênio consumido quando comparada à oxidação de ácidos graxos. Esse fenômeno foi associado à melhora da eficiência bioenergética miocárdica e à redução do custo energético do trabalho cardíaco (PACKER, 2020; SANTOS-GALLEG0 *et al.*, 2021).

Estudos celulares e em modelos animais de insuficiência cardíaca demonstraram que o tratamento com iSGLT2 melhora a função mitocondrial, evidenciada por aumento da eficiência da cadeia respiratória, preservação do potencial de membrana mitocondrial e redução da produção de espécies reativas de oxigênio (SANTOS-GALLEG0 *et al.*, 2021; GIRARDI *et al.*, 2024). Esses efeitos foram acompanhados por menor dano oxidativo às proteínas contráteis e melhora da fosforilação oxidativa.

Adicionalmente, foi demonstrado que os iSGLT2 exercem inibição funcional do trocador sódio-hidrogênio tipo 1 (NHE-1) nos cardiomiócitos, resultando em redução do sódio intracelular e, secundariamente, diminuição do cálcio mitocondrial. Essa modulação iônica esteve associada à melhora do acoplamento excitação-contracção, à redução do consumo energético basal e à otimização do relaxamento diastólico (PACKER, 2020; GIRARDI *et al.*, 2024).

Nos ensaios clínicos *EMPEROR-Preserved* e *DELIVER*, envolvendo pacientes com ICFEP, o uso de empagliflozina e dapagliflozina resultou em redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes mellitus (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022). Embora esses estudos não tenham mensurado

diretamente parâmetros metabólicos miocárdicos, subanálises demonstraram redução de biomarcadores de estresse cardíaco, como NT-proBNP, e melhora da capacidade funcional, achados compatíveis com melhora da eficiência energética cardíaca (PANDEY *et al.*, 2023).

Em conjunto, os resultados disponíveis demonstram que os iSGLT2 promovem adaptações metabólicas cardíacas específicas na ICFEP, caracterizadas por maior eficiência energética, melhora da função mitocondrial e redução do custo energético miocárdico, contribuindo para os benefícios clínicos observados.

Redução de inflamação e fibrose

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada caracteriza-se por um fenótipo inflamatório persistente, no qual a ativação imunológica de baixo grau sustenta alterações estruturais progressivas do miocárdio. Estudos fisiopatológicos descreveram aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, ativação endotelial e intensificação do estresse oxidativo como elementos diretamente relacionados à rigidez ventricular e à disfunção diastólica (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020). Esse ambiente inflamatório favorece a ativação de fibroblastos e o acúmulo de matriz extracelular, resultando em fibrose intersticial difusa, característica da ICFEP (PALMIERO *et al.*, 2021).

Em modelos experimentais de insuficiência cardíaca, o tratamento com inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) foi associado à supressão da sinalização inflamatória intracelular mediada pelo fator nuclear κ B (NF- κ B). A inibição dessa via reduziu a transcrição de genes pró-inflamatórios e levou à diminuição da produção de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), mediadores diretamente implicados na progressão do remodelamento miocárdico e da disfunção diastólica (PALMIERO *et al.*, 2021).

Além da modulação do NF- κ B, estudos mecanísticos demonstraram que os iSGLT2 interferem na ativação do inflamassoma NLRP3. A inibição dessa estrutura multiproteica resultou em menor liberação de interleucina-1 β (IL-1 β) e redução da resposta inflamatória local no miocárdio. Esse efeito foi acompanhado por diminuição do estresse oxidativo e menor dano celular, contribuindo para a preservação da arquitetura miocárdica (PALMIERO *et al.*, 2021; ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020).

No compartimento vascular, os iSGLT2 demonstraram reduzir a atividade das NADPH oxidases, levando à menor geração de espécies reativas de oxigênio e à recuperação parcial da biodisponibilidade de óxido nítrico. Essa modulação redox esteve associada à atenuação da inflamação endotelial e à redução da sinalização pró-inflamatória sistêmica, fatores reconhecidamente envolvidos na fisiopatologia da ICFEP (PALMIERO *et al.*, 2021).

No que se refere ao remodelamento estrutural, foi observada uma diminuição da ativação de fibroblastos cardíacos em modelos tratados com iSGLT2, acompanhada por redução da deposição de colágeno no interstício e no espaço perivascular. Esses achados foram relacionados à modulação negativa da via do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), com impacto direto sobre a expressão de colágeno tipos I e III e sobre a progressão da fibrose miocárdica (PALMIERO *et al.*, 2021).

Essas alterações estruturais foram associadas à redução da rigidez miocárdica e melhora da complacência ventricular em modelos experimentais. Embora os grandes ensaios clínicos em pacientes com ICFEP não tenham avaliado diretamente parâmetros histológicos, a redução consistente de hospitalizações por insuficiência cardíaca observada nesses estudos ocorreu independentemente do status glicêmico, sendo compatível com os efeitos anti-inflamatórios e

antifibróticos descritos em estudos mecanísticos (ZELNIKER & BRAUNWALD, 2020).

De forma integrada, os resultados demonstram que os iSGLT2 atuam sobre componentes centrais da fisiopatologia inflamatória e fibrótica da ICFEP, promovendo atenuação da inflamação miocárdica, redução do estresse oxidativo e limitação do remodelamento fibrótico, com repercussões funcionais relevantes sobre a rigidez ventricular e a função diastólica.

Melhora da função endotelial e vascular

O uso dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) baseia-se em mecanismos que extrapolam o controle glicêmico, com destaque para seus efeitos benéficos sobre a função endotelial e a hemodinâmica vascular.

Os SGLT2i exercem efeitos benéficos sobre o endotélio vascular por meio da atenuação do estresse oxidativo, redução da inflamação vascular, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e restauração da vasodilatação dependente do endotélio. Tais efeitos são mediados por múltiplos mecanismos celulares e moleculares, incluindo a inibição do trocador sódio-hidrogênio, a diminuição da atividade e expressão das NADPH oxidases, a supressão de vias inflamatórias, notadamente aquelas mediadas pelo fator nuclear κ B (NF- κ B), além da modulação do metabolismo glicolítico e da recuperação da função mitocondrial nas células endoteliais (LI *et al.*, 2022; MYLONAS *et al.*, 2024)

Adicionalmente, os SGLT2i promovem adaptações metabólicas sistêmicas, incluindo o aumento da cetogênese, a otimização da eficiência energética do miocárdio, a redução da rigidez miocárdica e o remodelamento da matriz extracelular, fatores que, em conjunto, contribuem para a melhora da função diastólica e da complacência vascular (PANDEY *et al.*, 2023;

OSTROMINSKI & GIRARDI *et al.*, 2024). Há, ainda, evidências de que esses agentes promovem a redução do tecido adiposo epicárdico e modulam a sinalização de adipocinas, resultando em menor inflamação local e redução do estresse oxidativo (PANDEY *et al.* 2023; ARMILLOTTA *et al.*, 2025).

Esses efeitos vasculares e endoteliais têm sido consistentemente observados tanto em indivíduos com diabetes mellitus quanto naqueles sem a condição, reforçando que os benefícios dos SGLT2i na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada são amplamente independentes do controle glicêmico (COWIE & FISHER, 2020; LI *et al.*, 2022; GIRARDI *et al.*, 2024).

Portanto, a atuação dos SGLT2i na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada envolve múltiplos mecanismos pleiotrópicos, culminando em proteção endotelial, aprimoramento da função vascular e redução de eventos cardiovasculares.

Regulação do peso corporal e sobrecarga metabólica

A compreensão contemporânea da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) transcende a visão clássica de uma cardiopatia hemodinâmica, consolidando-se como uma síndrome metabólica sistêmica cujas raízes residem, em grande parte, na expansão e disfunção do tecido adiposo. A obesidade, particularmente a adiposidade visceral e epicárdica, não atua meramente como uma comorbidade, mas como um motor fisiopatológico central. Esse "fenótipo obeso" da ICFEP é marcado por um estado de inflamação crônica de baixo grau e uma sobrecarga metabólica que impõe um estresse contínuo ao sistema cardiovascular (REDDY *et al.*, 2019). O tecido adiposo disfuncional secreta uma plethora de citocinas pró-infla-

matórias e adipocinas, como a leptina, que promovem retenção de sódio, rigidez arterial e fibrose miocárdica intersticial, culminando no comprometimento da complacência diastólica.

A noção de sobrecarga metabólica na ICFEp reflete um desequilíbrio profundo na homeostase energética. A resistência à insulina sistêmica e o excesso de ácidos graxos circulantes levam à lipotoxicidade miocárdica, onde o acúmulo de intermediários lipídicos nocivos nos cardiomiócitos prejudica a função mitocondrial. Esse cenário resulta em uma "crise energética" celular: a mitocôndria perde sua flexibilidade metabólica, tornando-se incapaz de alternar eficientemente entre substratos, o que eleva a produção de espécies reativas de oxigênio (PACKER, 2020). Essa disfunção não é apenas um evento local, mas se integra a um ambiente de alta pressão de enchimento ventricular e disfunção microvascular, criando um ciclo vicioso onde o prejuízo metabólico perpetua o dano estrutural e funcional do coração.

Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) emergem como ferramentas singulares, cujos benefícios na regulação do peso corporal e do metabolismo excedem o simples efeito glicosúrico. A perda ponderal induzida por essa classe, tipicamente entre 2 a 3 kg nos primeiros meses, é sustentada primordialmente pela perda calórica urinária, que varia de 200 a 300 kcal por dia. Contudo, o impacto mais relevante reside na composição dessa perda: estudos de imagem demonstram uma redução desproporcional da gordura visceral e do tecido adiposo epicárdico em comparação à massa magra (SCHIAVONE *et al.*, 2022). A diminuição da gordura epicárdica é de especial interesse na ICFEp, dado que esse depósito adiposo compartilha a mesma microcirculação com o miocárdio, exercendo efeitos parácrinos pró-inflamatórios e pró-fibróticos diretos sobre o ventrículo.

A modulação do balanço energético pelos iSGLT2 também promove uma "mímica do estado de jejum", caracterizada pelo aumento da oxidação de gorduras e pela produção hepática de corpos cetônicos, como o beta-hidroxibutirato. Essa mudança no perfil de combustível metabólico oferece ao miocárdio um substrato energeticamente mais eficiente, que exige menos oxigênio para a síntese de ATP, aliviando a sobrecarga mitocondrial (MUDALIAR *et al.*, 2016). Além disso, a redução da resistência à insulina e a melhora da sinalização da leptina contribuem para atenuar a inflamação sistêmica, reduzindo a ativação do inflamassoma NLRP3, um mediador chave da fibrose e da disfunção diastólica na ICFEp.

A integração desses mecanismos reflete-se em evidências clínicas robustas. Nos grandes ensaios, como o *EMPEROR-Preserved* e o *DELIVER*, o benefício da redução de hospitalizações e morte cardiovascular foi consistente em todos os estratos de índice de massa corporal (IMC), inclusive naqueles com obesidade mórbida (ANKER *et al.*, 2021; SOLOMON *et al.*, 2022). Mais do que a perda ponderal isolada, os iSGLT2 promovem uma "reabilitação metabólica", reduzindo a sobrecarga volêmica através da natriurese e, simultaneamente, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida. Portanto, ao atuar sobre o tecido adiposo e a eficiência energética celular, os iSGLT2 interrompem onexo patofisiológico entre obesidade e falência cardíaca, estabelecendo-se como uma terapia fundamental para mitigar a sobrecarga metabólica característica da ICFEp.

CONCLUSÃO

A presente revisão narrativa demonstrou que os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 representam um marco terapêutico na insuficiência cardíaca com fração de ejeção

preservada, ao atuarem de forma integrada sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos que extrapolam o controle glicêmico. As evidências analisadas indicam que os benefícios clínicos observados decorrem da combinação de efeitos hemodinâmicos e renais favoráveis, melhora da eficiência energética miocárdica, modulação do sistema nervoso autônomo, atenuação de processos inflamatórios e fibróticos, proteção endotelial e redução da sobrecarga metabólica associada à obesidade e à disfunção do tecido adiposo. Esses mecanismos contribuem para a redução da rigidez ventricular, melhora da função diastólica, diminuição das hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhor qualidade de

vida, independentemente da presença de diabetes mellitus.

Embora os grandes ensaios clínicos tenham consolidado o papel dos iSGLT2 como terapia fundamental na ICFEp, permanece a necessidade de estudos adicionais que aprofundem a compreensão dos efeitos moleculares e estruturais a longo prazo, bem como que identifiquem subfenótipos clínicos que possam se beneficiar de maneira ainda mais expressiva dessa classe farmacológica. Dessa forma, futuras investigações poderão ampliar a personalização do tratamento e consolidar estratégias terapêuticas direcionadas à complexidade metabólica e inflamatória característica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANKER, S.D. *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 385, p. 1451, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
- ARMILLOTTA, M. *et al.* Cardiovascular therapeutic targets of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors beyond heart failure. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 270, p. 108861, 2025. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.108861.
- BALCIOĞLU, A.S. *et al.* Dapagliflozin improves cardiac autonomic function measures in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Anatolian Journal of Cardiology*, v. 26, p. 832, 2022. doi: 10.5152/AnatolJCardiol.2022.1934.
- CHERNEY, D.Z. *et al.* Sodium glucose cotransporter-2 inhibition and cardiorenal protection. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 74, p. 2511, 2019. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.022.
- COWIE, M.R. & FISHER, M.S. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*, v. 17, p. 761, 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0406-8.
- GIRARDI, A.C.C. *et al.* Mechanisms of heart failure and chronic kidney disease protection by SGLT2 inhibitors in nondiabetic conditions. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, v. 327, C525, 2024. doi: 10.1152/ajpcell.00143.2024.
- LEE, Y.-H. *et al.* Cardiometabolic and renal benefits of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors. *Nature Reviews Endocrinology*, 2025. doi: 10.1038/s41574-025-01170-4.
- LI, X. *et al.* Amelioration of endothelial dysfunction by sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: pieces of the puzzle explaining their cardiovascular protection. *British Journal of Pharmacology*, v. 179, p. 4047, 2022. doi: 10.1111/bph.15850.
- MCDONAGH, T.A. *et al.* 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, v. 42, p. 3599, 2021. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- MUDALIAR, S. *et al.* Can we explain the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors based on their hypoglycemic effects? *Diabetes Care*, v. 39, p. 1577, 2016.
- MYLONAS, N. *et al.* Endothelial protection by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a literature review of in vitro and in vivo studies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, p. 7274, 2024. doi: 10.3390/ijms25137274.
- NIGHTINGALE, B. A review of the proposed mechanistic actions of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of heart failure. *Cardiology Research*, v. 12, 2021. doi: 10.14740/cr1221.
- OSTROMINSKI, J.W. & VADUGANATHAN, M. Clinical and mechanistic potential of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *The American Journal of Medicine*, v. 137, S9, 2024. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.04.035.
- ÖZEL, H.F. *et al.* SGLT-2 inhibitors on cardiac autonomic function in individuals with and without type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, v. 39, p. 109021, 2025. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109021.
- PACKER, M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiovascular benefits of SGLT2 inhibitors. *Circulation*, v. 141, p. 717, 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044775.
- PACKER, M. *et al.* SGLT2 inhibitors and the prevention of heart failure: role of the sodium-hydrogen exchanger. *Circulation*, v. 144, p. 1000, 2021. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
- PALMIERO, G. *et al.* Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, p. 5863, 2021. doi: 10.3390/ijms22115863.
- PANDEY, A.K. *et al.* Mechanisms of benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, v. 44, p. 3640, 2023. doi: 10.1093/eurheartj/ehad389.
- RAZA, S. *et al.* A systematic review of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and sympathetic nervous system inhibition: an underrated mechanism of cardiorenal protection. *Cureus*, v. 14, e26313, 2022. doi: 10.7759/cureus.26313.
- REDDY, Y.N.V. *et al.* The obesity phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, v. 40, p. 3281, 2019.
- SAHA, D. *et al.* Cardiac autonomic outcomes following canagliflozin add-on therapy in type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control: a prospective and observational study. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*, v. 11, p. 158, 2025. doi: 10.4103/jpcs.jpcs_36_25.

SANTOS-GALLEGO, C.G. *et al.* Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling and improves myocardial energetics. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, p. 243, 2021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.063.

SCHIAVONE, M. *et al.* SGLT2 inhibitors and body composition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 24, p. 2110, 2022.

SOLOMON, S.D. *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 387, p. 1089, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.

WILCOX, T. *et al.* Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, p. 1956, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.056.

ZANNAD, F. *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*, v. 396, p. 819, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9.

ZELNIKER, T.A. & BRAUNWALD, E. Clinical benefit and mechanistic insights of SGLT2 inhibitors. *New England Journal of Medicine*, v. 383, p. 1413, 2020. doi: 10.1056/NEJMra2030362.

ZELNIKER, T.A. & BRAUNWALD, E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 75, p. 422, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.