

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 33

INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DE GLP-1 NA ICFeP X ICFeR: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANDRIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA¹
AMANDA CECCHIN TONDELLO¹
BIANCA VIECELLI BERTASSI¹
CAROLINA MOSNA¹
GRAZIELA LAURA TRES¹
GABRIELE FRANTZ RICHTER¹
GABRIELA CASAGRANDE¹
ISABELA CARGNINO BIEGELMEYER¹
LAURA SILVA MUNHOZ¹
RAFAELA BOFF ALTMANN¹
VITÓRIA BORTOLOSSO SEBBEN¹
VICTORIA ORLANDIN SANTOS¹
VALENTINA ROMANI BERTOLETTI¹

¹Discente - Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose tipo 2; Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon.

DOI

10.59290/6203010883

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa decorrente de alterações estruturais e/ou funcionais cardíacas, caracterizada pela presença de sintomas e/ou sinais que podem ser acompanhados por níveis elevados de peptídeos natriuréticos e/ou evidências objetivas de congestão pulmonar ou sistêmica (HEIDENREICH *et al.*, 2022). Suas manifestações incluem dispneia, ortopneia, fadiga, intolerância ao exercício e sinais de congestão, apresentando importante heterogeneidade clínica e fisiopatológica. Nesse contexto, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) permanece como um dos principais parâmetros utilizados para classificação e abordagem da doença (LAM; SOLOMON, 2021). De acordo com a classificação proposta pelas diretrizes ACC/ AHA/HFSA, a IC pode ser dividida em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), quando a FEVE é $\leq 40\%$; insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida, quando a FEVE está entre 41% e 49%; e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), quando a FEVE é $\geq 50\%$. Também é reconhecida a insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada, caracterizada por FEVE previamente $\leq 40\%$, aumento ≥ 10 pontos percentuais e posterior FEVE $> 40\%$ (HEIDENREICH *et al.*, 2022). Apesar de sua importância clínica, a FEVE isoladamente não contempla toda a heterogeneidade da IC, uma vez que pacientes com valores semelhantes podem apresentar diferentes mecanismos fisiopatológicos, comorbidades e características clínicas (LAM; SOLOMON, 2021). Embora ICFEr e ICFEp compartilhem manifestações clínicas, apresentam diferenças importantes em seus mecanismos fisiopatológicos. Na ICFEr, predomina a disfunção sistólica, frequentemente

associada à perda de cardiomiócitos, remodelamento ventricular e fibrose. Na ICFEp, há maior associação com disfunção diastólica, aumento da rigidez ventricular, alterações vasculares e inflamação sistêmica, o que corrobora a carga de comorbidades associada a esses pacientes (TROMP *et al.*, 2018). Essa carga diferenciada de comorbidades metabólicas presentes no ICFEp, por exemplo, justifica a insuficiência da classificação baseada exclusivamente na FEVE, e confere relevância aos diferentes tipos de fenótipos cardiometabólicos associados. A ICFEp e ICFEr não representam apenas graus diferentes de disfunção sistêmica, mas síndromes com substratos fisiopatológicos distintos, ainda que as doenças crônicas contribuam significativamente em ambos os fenótipos (PAULUS; ZILE, 2021). Desta forma, a transição do paradigma puramente hemodinâmico para a caracterização dos fenótipos cardiometabólicos consolida-se como um passo fundamental no manejo da IC. Diante da heterogeneidade fisiopatológica e da elevada carga cardiometabólica que caracterizam os diferentes fenótipos da IC, a relevância de classes farmacológicas capazes de atuar simultaneamente sobre os eixos cardiovascular, renal e metabólico é significativa. Nesse sentido, os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) têm recebido atenção, visto a capacidade desses medicamentos de contenção de danos em ambos os fenótipos devido, principalmente, ao seu mecanismo de ação e atuação em redução de hospitalização e morbidade. Os iSGLT2, inicialmente desenvolvidos como hipoglicemiantes para o *diabetes mellitus* tipo 2, tiveram seu mecanismo de ação elucidado como algo que vai muito além da inibição da reabsorção tubular de glicose. Nesse sentido, estudos comprovaram ao longo do tempo que esses

medicamentos atuam reduzindo a pré-carga, modulando peptídeos natriuréticos e melhorando a eficiência energética miocárdica, mecanismos independentes do controle glicêmico (CHEN; ZHU; ZHOU, 2024; NCBI BOOKSHELF, 2025). Os GLP-1RA, historicamente empregados no manejo do *diabetes mellitus* tipo 2 e da obesidade, vêm ganhando espaço na cardiologia por seus efeitos cardiovasculares que extrapolam a redução glicêmica, incluindo perda ponderal significativa, melhora da função endotelial e redução do estado pró-inflamatório sistêmico, mecanismos particularmente relevantes no fenótipo da ICFeP associada à obesidade (ABDELHAMID, *et al.*, 2025). Entretanto, ao contrário dos iSGLT2, a evidência de redução consistente de hospitalizações por IC com os GLP-1RA ainda é menos robusta, o que mantém em aberto a discussão sobre seu real impacto prognóstico isolado (SGLT2 *Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Cardio-vascular-Kidney-Metabolic Syndrome*, 2025). A complementaridade mecânica, dos iSGLT2 atuando predominantemente sobre a sobrecarga volêmica e a hemodinâmica cardiorrenal, e dos GLP-1RA sobre o perfil metabólico, inflamatório e ponderal, que sustenta a crescente investigação sobre a associação entre as duas classes (SGLT2 *Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Cardio-vascular-Kidney-Metabolic Syndrome*, 2025). Por isso, compreender essa relevância farmacológica individual e combinada é o ponto de partida necessário para a análise proposta nesta revisão, que tem como objetivo esclarecer o papel dos iSGLT2 e do GLP-1RA frente aos fenótipos de IC, principalmente da ICFeP e da ICFeR, e quais as evidências consolidadas sobre o uso dessas classes farmacológicas nessas patologias.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada no período de agosto a setembro de 2026, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Medline, LILACS, UptoDate e em documentos disponibilizados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foram utilizados como descritores: “Insuficiência Cardíaca”, “Inibidores do Cotransportador de Sódio-Glicose do tipo 2”, “Agonistas do Receptor do Peptídeo-1 semelhante ao Glucagon”, “Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada” e “Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida”. A partir das buscas, foram identificados 249 artigos, que posteriormente foram submetidos aos critérios de seleção estabelecidos.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português, espanhol e inglês; publicados no período de 2018 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo estudos clínicos, revisões sistemáticas, meta análises e artigos de atualização publicados em bases indexadas, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, 30 artigos foram selecionados para análise e submetidos à leitura minuciosa para identificação e coleta das informações relevantes ao estudo. Os dados foram organizados e apresentados de forma descritiva, agrupados em categorias temáticas: fenótipos da ICFeR e da ICFeP; utilização dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca; utilização dos agonistas do receptor de GLP-1 na insuficiência cardíaca; comparação entre iSGLT2 e GLP-

lRA e terapia combinada com iSGLT2 e GLP-1 RA; atualidade e perspectivas terapêuticas; e perspectivas futuras no tratamento da insuficiência cardíaca.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fenótipos da ICFeR e ICFeP

A ICFeR resulta de uma lesão miocárdica inicial que acarreta na redução da contratilidade ventricular, promovendo a dilatação do ventrículo esquerdo a fim de manter o débito cardíaco. Nesse sentido, a partir do momento que há um esgotamento da reserva adaptativa, o mecanismo para de funcionar e ocorre a elevação das pressões de enchimento, transmitidas retrogradamente ao átrio esquerdo e à circulação pulmonar, causando dispneia e congestão (BORLAUG, *et al.*, 2023).

Como forma de compensar a queda do débito cardíaco, ocorre a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Essa ativação simpática crônica leva ao *downregulation* dos receptores β -adrenérgicos, ocasionando taquicardia, arritmias e redução da resposta inotrópica. Por outro lado, a ativação sustentada do SRAA eleva angiotensina II e aldosterona, promovendo retenção renal de sódio e água, hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial, resultando no remodelamento ventricular (BORLAUG, *et al.*, 2023).

O processo de remodelamento ventricular provoca uma mudança da geométrica do ventrículo de elíptica para esférica, frequentemente resultando em regurgitação mitral funcional, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e redução da eficiência contrátil. Em paralelo, ocorre disfunção endotelial com vasoconstrição, produção de espécies reativas de oxigênio e *upregulation* de citocinas e endotelina, contribuindo para vasoconstrição periférica e disfunção vascular sistêmica, que refor-

çam reciprocamente a disfunção cardíaca ("ciclo vicioso") (BORLAUG, *et al.*, 2023).

Em síntese, os sintomas predominantes diante da fisiopatologia da ICFeR são a dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, bendopneia, fadiga e sinais congestivos (estase jugular, edema, estertores pulmonares, terceira bulha). Além disso, a ICFeR é o fenótipo com maior mortalidade cardiovascular e o que apresenta a base de evidência mais robusta para terapias que reduzem a mortalidade. Tendo isso em vista, independente da etiologia inicial, todas convergem para essa via final comum de ativação neuro-hormonal, motivo pelo qual o bloqueio do SRAA e dos receptores β -adrenérgicos constitui a base terapêutica da ICFeR, sendo a classe de insuficiência cardíaca com maior evidência de redução de mortalidade (BORLAUG, *et al.*, 2023).

A ICFeP resulta primariamente de disfunção diastólica ventricular por rigidez miocárdica aumentada, secundária a um estado pró-inflamatório sistêmico induzido por múltiplas comorbidades, como obesidade, diabetes, DPOC, HAS e deficiência de ferro. O estado pró-inflamatório sistêmico causa disfunção do endotélio microvascular coronariano, que, por sua vez, promove estresse oxidativo com produção de espécies reativas de oxigênio, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) (BORLAUG, *et al.*, 2023; DEL BUONO, *et al.*, 2021).

A queda do NO diminui a produção de GMP cíclico e a atividade da proteína quinase G (PKG) nos cardiomiócitos, via que fisiologicamente modula o relaxamento e a complacência miocárdica. Paralelamente, o endotélio microvascular inflamado permite migração de monócitos e liberação de TGF- β , promovendo diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, deposição de colágeno e fibrose intersticial

(BORLAUG, *et al.*, 2023; DEL BUONO, *et al.*, 2021).

A ICFe é um síndrome heterogênea com fenótipos diferentes que convergem para o mesmo padrão hemodinâmico final. As características clínicas que podem estar presentes são: obesidade/cardiometabólico (maior prevalência na atualidade, associada a diabetes, síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono), enrijecimento arterial (associado à hiper-

tensão crônica, hipertrofia ventricular concêntrica e disfunção diastólica clássica), doença vascular pulmonar (hipertensão pulmonar e disfunção do ventrículo direito), isquemia (doença arterial coronariana obstrutiva ou disfunção microvascular podem estar associadas), miopatia atrial esquerda (fibrilação atrial, remodelamento e disfunção do átrio esquerdo como mecanismo central) (BORLAUG, *et al.*, 2023; ROH, *et al.*, 2022) (**Tabela 33.1**)

Tabela 33.1 Diferenças entre ICFe versus ICFe

CARACTERÍSTICA	ICFe	ICFe
FEVE	≤40%	≥50%
Mecanismo predominante	Disfunção sistólica, remodelamento excêntrico	Disfunção diastólica, hipertrofia concêntrica
Etiologia mais comum	Doença coronariana, cardiomiopatia dilatada	Hipertensão, obesidade, diabetes, envelhecimento
Comprometimento extracardíaco	Menos proeminente	Marcante (renal, hepático, metabólico, sarcopenia)
Mortalidade cardiovascular	Mais alta	Mais baixa
Mortalidade não cardiovascular	Mais baixa	Mais alta
Resposta a terapias modificadoras de mortalidade	Robusta (IECA/BRA, betabloqueadores, ARM, ARNI, iSGLT2)	Limitada; iSGLT2 com benefício mais consistente

Utilização dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 representam um dos principais avanços no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) nos últimos anos, tendo inicialmente sido desenvolvidos para o tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2. Estudos subsequentes demonstraram que seus benefícios cardiovasculares e renais são independentes do controle glicêmico, consolidando dapagliflozina e empagliflozina como terapias fundamentais da IC, independentemente da presença de diabetes. Os efeitos deste fármaco envolvem mecanismos que vão além da glicosúria e da natriurese, incluem redução da sobrecarga volêmica, melhora da hemodinâmica cardíaca, efeitos metabólicos favoráveis sobre o miocárdio, redução da rigidez ventricular e ações anti-inflamatórias e

renoprotetoras (McMURRAY, *et al.*, 2019; PACKER, *et al.*, 2020; SOLOMON, *et al.*, 2021).

No espectro da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFe; FEVE ≤40%), o benefício dessa classe foi inicialmente estabelecido pelos estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced. O DAPA-HF demonstrou que a dapagliflozina reduziu em 26% o risco relativo de piora da IC ou morte cardiovascular, enquanto o EMPEROR-Reduced confirmou, com a empagliflozina, redução de 25% no risco de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, além de menor deterioração da função renal. Esses benefícios foram consistentes tanto em pacientes com e sem diabetes, sugerindo que o efeito dos iSGLT2 na IC não depende de sua ação hipoglicemiante. Dessa

forma, esses fármacos passaram a integrar os quatro pilares da terapia modificadora do prognóstico na ICFeR, com recomendação de introdução precoce sempre que possível (McMURRAY, *et al.*, 2019; PACKER, *et al.*, 2020).

Posteriormente, os estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER ampliaram a evidência para pacientes com FEVE >40%, incluindo aqueles com fração de ejeção levemente reduzida e preservada. No EMPEROR-Preserved, a empagliflozina reduziu em 21% o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, enquanto o DELIVER demonstrou redução de 18% no risco de piora da IC ou morte cardiovascular com dapagliflozina. Em ambos, o benefício foi, fundamentalmente, relacionado à redução das hospitalizações por IC, independentemente da presença de diabetes. Assim, os iSGLT2 passaram a ocupar papel central também na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP), cenário no qual historicamente havia poucas terapias com eficácia comprovada na redução de eventos clínicos (ANKER, *et al.*, 2021; SOLOMON, *et al.*, 2022).

Além disso, uma análise post-hoc do DELIVER demonstrou redução da mortalidade cardiovascular com dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção melhorada, reforçando a manutenção dos benefícios dos iSGLT2 mesmo quando ocorre recuperação da função ventricular. Mais recentemente, também foram avaliados no contexto do infarto agudo do miocárdio (IAM). No estudo EMPACT-MI, com uso de empagliflozina, houve redução das primeiras hospitalizações por IC em 23% e das hospitalizações totais por IC em 33% (BUTLER, *et al.*, 2024).

Assim, os estudos demonstram a expansão progressiva do papel dos iSGLT2, inicialmente estabelecidos na ICFeR, posteriormente incor-

porados ao tratamento da IC com FE >40% e atualmente considerados uma das terapias mais consistentes ao longo de todo o espectro da fração de ejeção. Portanto, na prática, seu principal benefício clínico está relacionado à redução das hospitalizações e da piora da IC, associado a efeitos cardiovasculares e renais, independentemente da presença de diabetes (ANKER, *et al.*, 2021; BUTLER, *et al.*, 2024; McMURRAY, *et al.*, 2019; SOLOMON, *et al.*, 2022).

Utilização dos agonistas do receptor de GLP-1 na insuficiência cardíaca

Os GLP-1RA, embora ainda não apresentem fundamentação específica para o tratamento da IC em comparação aos iSGLT2, têm demonstrado resultados promissores, principalmente na ICFeP associada à obesidade e ao perfil fisiopatológico do fenótipo. Os GLP-1RA podem atuar sobre fatores metabólicos e inflamatórios, constituindo uma estratégia terapêutica potencialmente complementar aos iSGLT2 (GALLO; VOLPE, 2024).

Os estudos que analisaram a eficácia dos GLP-1RA de forma isolada apenas um deles demonstrou desfechos interessantes. No estudo LEADER (Efeitos da Liraglutida nos Desfechos Cardiovasculares em pacientes com diabetes com ou sem IC), os pacientes apresentaram um risco significativamente menor de desfecho composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, independentemente da IC (GALLO; VOLPE, 2024).

Apesar dos bons resultados no estudo LEADER, outros estudos não apresentaram resultados tão satisfatórios. No estudo EXSCEL (Efeitos da exenatida administrada uma vez por semana nos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2), não foram observados efeitos significativos da exenatida no subgrupo de pacientes com IC

(2.389 de 14.752) em relação à mortalidade por todas as causas, ao desfecho composto de mortalidade por todas as causas e à hospitalização por IC. Além disso, no estudo SUSTAIN-6, a semaglutida não reduziu significativamente os eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pacientes com IC. Essa heterogeneidade sugere que os efeitos dos GLP-1RA podem depender do fármaco utilizado, das características metabólicas dos pacientes e do fenótipo de insuficiência cardíaca estudado (GALLO; VOLPE, 2024).

Quando comparados aos iSGLT2, os GLP-1RA também apresentam benefícios cardiovasculares importantes, principalmente em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Entretanto, a semelhança entre os efeitos dessas classes sobre eventos cardiovasculares maiores não significa necessariamente equivalência em relação aos desfechos específicos de insuficiência cardíaca. Os iSGLT2 possuem evidências mais robustas e consistentes para redução de hospitalizações por IC ao longo de diferentes faixas de fração de ejeção, enquanto os benefícios dos GLP-1RA parecem estar mais fortemente relacionados à redução do peso corporal e à modificação de fatores de risco cardiometabólicos. Dessa forma, as duas classes podem apresentar mecanismos complementares, em vez de necessariamente exercerem efeitos equivalentes sobre a insuficiência cardíaca (GALLO & VOLPE, 2024).

De modo geral, os estudos que realizaram uma comparação entre pacientes que utilizavam somente iSGLT2 isolado *versus* iSGLT2 combinado ao GLP-1RA demonstraram resultados satisfatórios quanto a mortalidade, hospitalização e eventos adversos em pacientes que usaram a terapia combinada, especialmente quando associados a distúrbios metabólicos. Os estudos que avaliaram a eficácia dos GLP-1RA

de forma isolada se mostraram bastante heterogêneos, o que pode indicar uma possível complementaridade entre os medicamentos, ou o envolvimento de diferentes aspectos fisiopatológicos na doença, e por conseguinte, da ação dos fármacos sobre esses mecanismos. Apesar disso, ainda existem poucas evidências disponíveis sobre o papel dos agonistas do receptor GLP-1 na prevenção e progressão da insuficiência cardíaca, mostrando a necessidade de mais estudos (CHEN, *et al.*, 2025; GALLO; VOLPE, 2024; OSTROMINSKI; SOLOMON; VADUGANATHAN, 2024).

Comparação entre iSGLT2 e GLP-1RA e terapia combinada com iSGLT2 e GLP-1RA

Uma coorte retrospectiva comparou o uso dos iSGLT2 em pacientes diabéticos com doença aterosclerótica e ICFe, com pacientes que utilizavam os iSGLT2 em associação aos GLP-1RA. O estudo observou que a adição de GLP-1RA foi associada a uma redução de 67% no risco de um evento composto em 1 ano, enquanto o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (HIC) não foi significativamente diferente entre os dois braços do estudo. Esses resultados sugerem um possível benefício adicional da associação, embora a natureza retrospectiva e observacional do estudo impeça estabelecer uma relação causal definitiva (LOPEZ, *et al.*, 2022).

De maneira semelhante, outra coorte retrospectiva mais recente avaliou os benefícios da adição de GLP-1RA aos iSGLT2 em pacientes com doença aterosclerótica e IC. Após pareamento por escore de propensão, foram analisados 5.272 pacientes por grupo (iSGLT2 isolado *versus* iSGLT2 combinado ao GLP-1RA). Durante um ano de acompanhamento, a terapia combinada esteve associada a menor risco de mortalidade ou hospitalização (HR 0,78; IC95% 0,74–0,83). Esses achados reforçam a

possibilidade de benefício adicional da combinação, embora devam ser interpretados com cautela devido ao desenho observacional do estudo (CHEN, *et al.*, 2025).

Em um dos ensaios clínicos, que incluiu 2.268 participantes, foi analisado o uso concomitante de iSGLT2 e GLP-1RA na ICfEp associada à obesidade, no qual se observou uma redução de 18% na taxa de desfecho secundário pré-especificado de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou consulta de urgência por IC. Nesse cenário, a combinação apresenta plausibilidade fisiopatológica, uma vez que os iSGLT2 atuam predominantemente sobre mecanismos relacionados à homeostase hidrossalina, hemodinâmica e proteção renal, enquanto os GLP-1RA apresentam efeitos mais pronunciados sobre peso corporal, metabolismo glicídico e adiposidade. Entretanto, a evidência clínica para essa estratégia ainda é emergente e não permite afirmar definitivamente a existência de complementaridade entre as duas classes (GALLO; VOLPE, 2024; OSTROMINSKI; SOLOMON; VADUGANATHAN, 2024).

A relevância clínica da terapia combinada é promissora nos casos de ICfEp associada à obesidade. Enquanto os iSGLT2 são a terapia de primeira linha estabelecida para reduzir hospitalizações por IC e morte cardiovascular, os agonistas do GLP-1 demonstraram melhorias substanciais no status de saúde, capacidade de exercício e redução de biomarcadores inflamatórios (ABDIN, *et al.*, 2024; SHAHID, *et al.*, 2025). A recomendação emergente para este fenótipo de IC sugere priorizar o início do tratamento com iSGLT2, visto que possuem robustez de evidências, e, subsequentemente, adicionar os agonistas do GLP-1 para maximizar a melhora sintomática, a funcionalidade e a perda de peso (OSTROMINSKI; SOLOMON; VADUGANATHAN, 2024). A estratégia visa atingir os múltiplos pilares da doença, atuando

na adiposidade disfuncional, no estresse metabólico e na expansão do volume plasmático (OSTROMINSKI; SOLOMON; VADUGANATHAN, 2024).

Os iSGLT2 demonstram superioridade consistente na redução de hospitalizações por IC em todos os espectros da fração de ejeção, com reduções atingindo até 37% (GALLO; VOLPE, 2024). Em comparação, os agonistas do GLP-1 apresentam um efeito mais modesto nas hospitalizações por IC, com estudos demonstrando uma redução de aproximadamente 11%, principalmente nos pacientes com doença aterosclerótica já estabelecida (ABDIN, *et al.*, 2024; GALLO; VOLPE, 2024). Por outro lado, os agonistas do GLP-1 têm destaque na prevenção de eventos isquêmicos, sendo superiores aos iSGLT2 na redução de risco de AVC não fatal (GALLO; VOLPE, 2024). Em relação aos eventos cardiovasculares maiores, ambas as classes demonstram reduções de risco comparáveis, com cerca de 12% a 14% em pacientes de mais alto risco (GALLO & VOLPE, 2024).

A administração conjunta dessas duas classes oferece benefícios aditivos e potencialmente complementares sobre fatores de risco cardiometabólicos. Alguns estudos indicam que a terapia combinada resulta em reduções de até 2% na hemoglobina glicada, cerca de 4 mmHg na pressão arterial sistólica e, também, superior à 3 kg no peso corporal (OSTROMINSKI; SOLOMON; VADUGANATHAN, 2024; WRIGHT, *et al.*, 2022). Estudos de vida real e análises retrospectivas reforçam o potencial da terapia combinada. Nos cenários de prevenção primária, o uso conjunto de iSGLT2 e agonistas do GLP-1 foi associado a chances 30% menores de eventos cardiovasculares maiores e uma redução de 57% nas chances de incidentes de insuficiência cardíaca em comparação com outros regimes antidiabéticos (WRIGHT, *et al.*, 2022).

Atualidade e perspectivas terapêuticas

As diretrizes de prática clínica para IC recomendam a utilização de quatro classes de medicamentos essenciais: inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA/BRA) ou inibidores do receptor de angiotensina e neprilisina (ARNI), betabloqueadores (BB), antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM) e inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2) para reduzir a mortalidade e a morbidade em pacientes com ICFeR (SHAHID, *et al.*, 2025). Na ICFeR a abordagem mais eficaz para melhorar os resultados clínicos envolve terapia personalizada com base no perfil clínico único de cada paciente (ABDIN, *et al.*, 2024).

A abordagem tradicional para a Terapia Medicamentosa Otimizada da ICFeR geralmente envolve a iniciação e titulação seriada e sequencial, em que os medicamentos são introduzidos e ajustados um de cada vez ao longo de períodos prolongados. Essa abordagem geralmente é iniciada com um IECA ou BRA, seguida pela adição de um BB e um ARM. Um ARNI pode ser substituído pelo IECA/BRA inicial e, por fim, um iSGLT2 é introduzido (SHAHID, *et al.*, 2025). Atualmente, uma das principais atualizações na abordagem da ICFeR é a mudança para a estratégia de sequência simultânea ou rápida. Essa estratégia preconiza o início simultâneo de, desde o início, baixas doses de todos os quatro medicamentos principais ou dentro de uma semana em regime ambulatorial ou até a alta hospitalar, se houver internação. Uma vez atingidas pelo menos doses baixas de todas as quatro terapias fundamentais, a segunda prioridade é alcançar as doses máximas toleradas ou as doses-alvo (SHAHID, *et al.*, 2025).

O bloqueio do sistema renina-angiotensina por um ARNI, IECA ou BRA é um componente fundamental no tratamento de pacientes com

ICFeR (GIVERTZ; COLUCCI, 2026). O ARNI, representado pelo sacubitril/valsartana, é atualmente a opção preferencial, pois combina a inibição da neprilisina com o bloqueio do receptor da angiotensina II, reduzindo os efeitos deletérios da ativação neuro-hormonal e favorecendo a ação dos peptídeos natriuréticos (GIVERTZ; COLUCCI, 2026). Os betabloqueadores constituem outro dos pilares da terapia, sendo carvedilol, metoprolol succinato e bisoprolol os fármacos com evidências estabelecidas na ICFeR. O benefício do BB está relacionado principalmente à redução dos efeitos deletérios da hiperativação simpática, como aumento da frequência cardíaca, maior demanda energética miocárdica, remodelamento ventricular, fibrose e ocorrência de arritmias (GIVERTZ; COLUCCI, 2026).

Os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, como espironolactona e eplerenona, também fazem parte da terapia fundamental da ICFeR. Esses medicamentos bloqueiam os efeitos deletérios da aldosterona sobre o coração, incluindo hipertrofia e fibrose, além de apresentarem efeitos diuréticos. Seu uso exige acompanhamento da função renal e dos níveis séricos de potássio devido ao risco de hipercalemia (GIVERTZ; COLUCCI, 2026). Os iSGLT2, representados principalmente pela dapagliflozina e empagliflozina, completam os quatro pilares da terapia farmacológica da ICFeR, sendo o seu benefício associado à melhora dos desfechos clínicos em pacientes com ICFeR. Além da natriurese e diurese osmótica, esses medicamentos podem apresentar efeitos favoráveis sobre o metabolismo miocárdico, fibrose cardíaca e progressão da disfunção renal (GIVERTZ; COLUCCI, 2026).

No espectro da ICFeR, um pilar do tratamento medicamentoso otimizado para todos os pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção >40% é a implementação de

iSGLT2. Esses medicamentos estão associados a uma redução do risco de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou insuficiência cardíaca emergencial/urgente. Além dos iSGLT2, a finerenona, um antagonista não esteroide do receptor de mineralocorticoides, reduz o risco relativo de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca (SHAHID, *et al.*, 2025). Embora os iSGLT2 e os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides não esteroidais possam ser considerados a terapia fundamental atual para a grande maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção >40%, as evidências sugerem que terapias adicionais provavelmente oferecem benefícios adicionais quando adaptadas a fenótipos específicos de pacientes. Nesse sentido, quando a prescrição de finerenona não é viável, a prescrição do antagonista dos receptores de mineralocorticoides esteroide, espironolactona, é razoável (GIVERTZ; COLUCCI, 2026; SHAHID, *et al.*, 2025).

Ademais, entre pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 41 e 60%, um ARNI, como sacubitril/valsartana, deve ser considerado para reduzir o risco de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca. Em pacientes nos quais o uso de ARNI não é viável ou não é tolerado, a prescrição de um BRA pode ser considerada. Na ICFe, a terapia pode ser ainda mais personalizada de acordo com comorbidades específicas, por exemplo, o uso de agonista de GLP-1 para pacientes com fenótipo de obesidade (SHAHID, *et al.*, 2025).

Perspectivas futuras no tratamento da insuficiência cardíaca

Os avanços recentes no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) apontam para uma transição de estratégias baseadas predominantemente na fração de ejeção para uma abordagem individualizada, orientada pelos diferentes

fenótipos cardiometabólicos. Nesse cenário, a integração entre características cardíacas, renais e metabólicas poderá permitir uma seleção mais precisa das terapias, especialmente na IC com fração de ejeção preservada (ICFe), marcada por maior heterogeneidade clínica (INDENNIDATE, *et al.*, 2026; SHAHID, *et al.*, 2025).

Uma das perspectivas mais promissoras é a utilização combinada de inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) e agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA). A atuação complementar dessas classes sobre mecanismos cardiorrenais e metabólicos sustenta a hipótese de benefícios adicionais, particularmente em pacientes com obesidade, *diabetes mellitus* e doença renal crônica (GALLO; VOLPE, 2024; INDENNIDATE, *et al.*, 2026). Evidências observacionais recentes demonstraram associação entre a combinação e melhores desfechos em pacientes com IC, incluindo os fenótipos de ICFe e ICFeR. Entretanto, a natureza observacional desses dados impede estabelecer causalidade e reforça a necessidade de confirmação em ensaios clínicos randomizados (CHEN, *et al.*, 2025).

A obesidade e as alterações metabólicas também tendem a assumir papel central como alvos terapêuticos, sobretudo na ICFe. Nesse contexto, os GLP-1RA podem representar uma mudança de paradigma ao associar perda ponderal e efeitos metabólicos a potenciais ações cardiovasculares, incluindo modulação da inflamação, função endotelial e metabolismo energético (GALLO; VOLPE, 2024). Dessa forma, o futuro do tratamento poderá incorporar estratégias direcionadas não apenas à IC, mas também às condições que participam de sua fisiopatologia (GALLO; VOLPE, 2024; INDENNIDATE, *et al.*, 2026).

Apesar dos avanços, persistem importantes lacunas entre ICfEp e ICfEr, principalmente quanto à identificação dos pacientes que apresentam maior benefício com terapias cardiometabólicas e quanto ao papel da associação entre diferentes classes. A heterogeneidade da ICfEp torna particularmente relevante a realização de estudos que estratifiquem os pacientes por características clínicas e metabólicas (INDENNIDATE, *et al.*, 2026; SHAHID, *et al.*, 2025). Além disso, ainda são necessários ensaios clínicos que determinem a eficácia, segurança e aplicabilidade da combinação iSGLT2 + GLP-1 RA, bem como seus efeitos sobre mortalidade, hospitalizações e qualidade de vida (CHEN, *et al.*, 2025; SHAHID, *et al.*, 2025).

Assim, as perspectivas terapêuticas da IC apontam para um modelo cada vez mais personalizado, fenótipo dirigido e integrado, no qual a interação entre coração, rim e metabolismo seja considerada na escolha das intervenções (GALLO; VOLPE, 2025; INDENNIDATE, *et al.*, 2026; SHAHID, *et al.*, 2025). A consolidação desse novo paradigma dependerá, entretanto, de evidências clínicas robustas capazes de transformar estratégias promissoras em recomendações terapêuticas estabelecidas (CHEN, *et al.*, 2025; SHAHID, *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

Diante do discutido durante o capítulo, compreende-se a insuficiência cardíaca como uma síndrome heterogênea. Nesse sentido, embora a fração de ejeção ventricular seja fundamental para a classificação e orientação terapêutica do paciente, não é suficiente para contemplar a complexidade fisiopatológica e cardiometabólica dos diferentes fenótipos. Dessa forma, a identificação das características individuais, incluindo a presença de obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensão arterial,

doença renal crônica e doença cardiovascular aterosclerótica, é imprescindível para definir a estratégia terapêutica. Essa avaliação fenotípica permite reconhecer mecanismos fisiopatológicos distintos entre ICfEr e ICfEp e favorece uma abordagem mais individualizada, especialmente nos pacientes com maior carga de comorbidades cardiometabólicas.

Entre as terapias avaliadas, os inibidores do SGLT2 apresentam as evidências mais consistentes e abrangentes, com benefícios demonstrados ao longo de praticamente todo o espectro da fração de ejeção. Na ICfEr, esses fármacos integram os pilares da terapia modificadora do prognóstico, contribuindo para a redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e de eventos cardiovasculares, além de promoverem benefícios renais. Na ICfEp, por sua vez, demonstraram redução de eventos, especialmente hospitalizações por insuficiência cardíaca. Dessa forma, os iSGLT2 se destacam por apresentarem benefício diretamente relacionado aos desfechos da insuficiência cardíaca, com atuação cardiorrenal e eficácia demonstrada independentemente da presença de *diabetes mellitus*.

Os agonistas do GLP-1 apresentam um papel complementar, particularmente relevante no fenótipo de ICfEp associado à obesidade e a alterações metabólicas. Seus efeitos sobre redução ponderal, controle glicêmico, pressão arterial e risco cardiovascular podem atuar sobre mecanismos diretamente relacionados à fisiopatologia cardiometabólica da ICfEp. Contudo, diferentemente dos inibidores do SGLT2, as evidências acerca de seu impacto específico sobre desfechos relacionados à insuficiência cardíaca ainda são mais recentes e heterogêneas, não permitindo que sejam considerados substitutos dos iSGLT2 no tratamento da IC. Nesse grupo, a redução ponderal, a melhora do estado inflamatório e da disfunção

endotelial podem repercutir favoravelmente sobre sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida. Na ICFEr, entretanto, o papel dos GLP-1RA permanece menos definido, com evidências ainda insuficientes para estabelecer benefício sobre os desfechos da insuficiência cardíaca. Apesar disso, a utilização concomitante de iSGLT2 e GLP-1RA surge como uma estratégia potencialmente complementar, especialmente em pacientes nos quais coexistem insuficiência cardíaca, obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e elevado risco cardiovascular.

Apesar dos resultados promissores de estudos observacionais e análises recentes, a possibilidade de um efeito complementar sobre os desfechos específicos da insuficiência cardíaca ainda necessita de confirmação por ensaios clínicos prospectivos e randomizados. Essa possível complementaridade possui fundamento fisiopatológico, uma vez que os iSGLT2 atuam predominantemente sobre a sobrecarga volêmica e a hemodinâmica cardiorrenal, enquanto os GLP-1RA exercem maior influência sobre adiposidade, inflamação e alterações metabólicas. Dessa forma, a abordagem con-

temporânea da insuficiência cardíaca deve ultrapassar a perspectiva baseada exclusivamente na fração de ejeção e incorporar a avaliação integrada do fenótipo clínico e cardiometabólico de cada paciente. Os iSGLT2 apresentam atualmente uma base de evidências robusta para diferentes fenótipos de IC, enquanto os GLP-1RA representam uma perspectiva terapêutica particularmente promissora para pacientes com ICFEp e obesidade.

O futuro do tratamento tende, portanto, a ser marcado pela individualização e pelo emprego racional de terapias complementares, buscando não apenas reduzir mortalidade e hospitalizações, mas também controlar as comorbidades, melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida e modificar os múltiplos mecanismos envolvidos na progressão da doença. Nesse cenário, novos ensaios clínicos deverão avaliar de forma específica a eficácia, a segurança e os efeitos da associação iSGLT2 + GLP-1RA sobre mortalidade, hospitalizações, capacidade funcional e qualidade de vida, com estratificação dos pacientes segundo fração de ejeção e perfil cardiometabólico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDELHAMID, M.; *et al.* Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure: Mechanisms, Evidence and Identifying Optimal Candidates. *Cardiac Failure Review*, v. 11, e28, 2025. DOI: 10.15420/cfr.2025.17.
- ABDIN, A.; *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment strategies. *International Journal of Cardiology*, v. 412, p. 132304, 2024. DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132304.
- ANKER, S. D.; *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 385, n. 16, p. 1451–1461, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038 (doi.org in Bing).
- BORLAUG, B. A.; *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: JACC Scientific Statement. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, n. 18, p. 1810–1834, 2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.01.049 (doi.org in Bing).
- BUTLER, J.; *et al.* Empagliflozin after acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, v. 390, n. 16, p. 1455–1466, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2314051 (doi.org in Bing).
- CHEN, S. Y.; *et al.* Prognostic benefit of glucagon-like peptide-1 receptor agonists addition to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: a cohort study. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 11, n. 4, p. 324–333, 2025. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaf014.
- CHEN, Y.; ZHU, F.; ZHOU, R. SGLT2 inhibitors for alleviating heart failure through non-hypoglycemic mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 11, p. 1494882, 2024. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1494882.
- DEL BUONO, M. G. *et al.* Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 78, n. 13, p. 1352–1371, 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
- GIVERTZ, M. M.; COLUCCI, W. S. Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction: mechanisms of action. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2026.
- GALLO, G.; VOLPE, M. Potential mechanisms of the protective effects of the cardiometabolic drugs type-2 sodium-glucose transporter inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in heart failure. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 5, p. 2484, 2024. DOI: 10.3390/ijms25052484 (doi.org in Bing).
- GLUCAGON-LIKE Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure: Mechanisms, Evidence and Identifying Optimal Candidates. *Cardiac Failure Review*, 2025. Disponível em: <<https://www.cfrjournal.com/articles/glucagon-peptide-1-receptor-agonists-heart-failure-mechanisms-evidence-and-identifying>>. Acesso em: 25 ago. 2026.
- HEIDENREICH, P. A.; *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*, v. 145, p. e895–e1032, 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063 (doi.org in Bing).
- INDENNIDATE, C.; *et al.* Cardiorenal and metabolic dimensions of cardiomyopathies and heart failure: focus on SGLT2i, GLP1-RA, and ns-MRA. *Current Cardiology Reports*, v. 28, n. 1, p. 21, 2026. DOI: 10.1007/s11886-025-02340-6 (doi.org in Bing).
- KHAN, M. S.; *et al.* Obesity and heart failure with reduced ejection fraction: a review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 87, n. 21, p. 3035–3053, 2026.
- KOSIBOROD, M. N.; *et al.* Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 1069–1084, 2023.
- LAM, C. S. P.; SOLOMON, S. D. Classification of heart failure according to ejection fraction: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 77, n. 25, p. 3217–3225, 2021. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.070 (doi.org in Bing).
- LOPEZ, P. D.; *et al.* Benefits of adding glucagon-like peptide 1 receptor agonists to sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetic patients with atherosclerotic disease and heart failure. *American Journal of Cardiology*, v. 181, p. 87–93, 2022. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.07.012 (doi.org in Bing).

McMURRAY, J. J. V.; *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 21, p. 1995–2008, 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303 (doi.org in Bing).

NCBI BOOKSHELF. Sodium-glucose transport 2 (SGLT2) inhibitors. StatPearls. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557498/> (ncbi.nlm.nih.gov in Bing). Acesso em: 12 set. 2026.

OSTROMINSKI, J. W.; SOLOMON, S. D.; VADUGANATHAN, M. Heart failure with preserved ejection fraction therapy: combining sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *European Heart Journal*, v. 45, n. 30, p. 2748–2751, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae414 (doi.org in Bing).

PACKER, M.; *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 15, p. 1413–1424, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190 (doi.org in Bing).

PAULUS, W. J.; ZILE, M. R. From systemic inflammation to myocardial fibrosis: the heart failure with preserved ejection fraction paradigm revisited. *Circulation Research*, v. 128, n. 10, p. 1451–1467, 2021.

ROH, J. *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: heterogeneous syndrome, diverse preclinical models. *Circulation Research*, v. 130, n. 12, p. 1906–1925, 2022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320257.

SARAIVA, J.F.K.; BERTOLUCI, M.C. Manejo do paciente DM2 com insuficiência cardíaca (IC). Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes – Ed. 2026. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes.

SGLT2 INHIBITORS and GLP-1 Receptor Agonists in Cardiovascular–Kidney–Metabolic Syndrome, 2025.

SHAHID, I.; *et al.* Initiation and sequencing of guideline-directed medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum. *Heart Failure Reviews*, v. 30, n. 3, p. 515–523, 2025. DOI: 10.1007/s10741-025-10481-7.

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: 10.1056/NEJMoa2206286 (doi.org in Bing).

TROMP, J.; *et al.* Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 72, n. 10, p. 1081–1090, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.050 (doi.org in Bing).

VARDENY, O.; *et al.* Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nature Medicine*, v. 28, n. 12, p. 2504–2511, 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-02102-9 (doi.org in Bing).

WRIGHT, A. K.; *et al.* Primary prevention of cardiovascular and heart failure events with SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and their combination in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 45, n. 4, p. 909–918, 2022. DOI: 10.2337/dc21-1113.