

**EFEITO DOS INIBIDORES DE SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA:
EVIDÊNCIAS APÓS OS ENSAIOS EMPEROR-PRESERVED E
DELIVER**

**EFFECT OF SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE WITH
PRESERVED EJECTION FRACTION: EVIDENCE AFTER
THE EMPEROR-PRESERVED AND DELIVER TRIALS**

GABRIELFELIPEDAMO@GMAIL.COM

GABRIEL FELIPE DAMO

Acadêmico de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ANA LAURA RIMODI DE OLIVEIRA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ATRINY ÁGATA DA SILVA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

CAMILLE GOMES ZUCCO

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ELOISA MARIA TOLDO MOCELIN

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

ISADORA CHIOQUETTA TOMASINI

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

IZABELLA CHAVES GODOY

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

RAQUEL CASSOL FRONZA

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

TATIANI SERENA MOTTIN

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

VALÉRIA CONSANTER FOGALE

Acadêmica de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

RESUMO

Introdução: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa aproximadamente metade dos diagnósticos de insuficiência cardíaca globalmente e, historicamente, carecia de intervenções farmacológicas com redução inequívoca de desfechos clínicos robustos, como hospitalizações e mortalidade. **Objetivo:** Avaliar o impacto terapêutico das gliflozinas na ICFEP, integrando dados de eficácia clínica e mecanismos de remodelação cardíaca. **Metodologia:** Revisão sistemática estruturada segundo as diretrizes PRISMA (2016-2026), selecionando 12 artigos de elevado rigor, incluindo os ensaios pivotais EMPEROR-Preserved e DELIVER, além de meta-análises e estudos de imagem. **Resultados e Discussão:** Os dados revelam que a empagliflozina e a dapagliflozina promovem uma redução de aproximadamente 20% no risco composto de morte cardiovascular ou hospitalização. Evidências demonstram benefícios na qualidade de vida, redução da fibrose miocárdica e melhora dos parâmetros hemodinâmicos, independentemente da presença de diabetes tipo 2. **Considerações Finais:** Os iSGLT2 consolidaram-se como o primeiro pilar de tratamento com recomendação de classe I para a ICFEP, transformando o prognóstico de uma condição anteriormente considerada resistente às terapias convencionais.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Fração de Ejeção Preservada; Inibidores de SGLT2; Empagliflozina; Dapagliflozina.

ABSTRACT

Introduction: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) represents approximately half of heart failure diagnoses globally and has historically lacked pharmacological interventions demonstrating unequivocal reduction in robust clinical outcomes, such as hospitalizations and mortality. **Objective:** To evaluate the therapeutic impact of gliflozins in HFpEF, integrating clinical efficacy data and cardiac remodeling mechanisms. **Methodology:** Systematic review structured according to PRISMA guidelines (2016-2026), selecting 12 high-rigor articles, including the pivotal EMPEROR-Preserved and DELIVER trials, as well as meta-analyses and imaging studies. **Results and Discussion:** Data reveal that empagliflozin and dapagliflozin promote an approximately 20% reduction in the composite risk of cardiovascular death or heart failure hospitalization. Evidence demonstrates benefits in quality of life, reduction of myocardial fibrosis, and improvement in hemodynamic parameters, regardless of the presence of type 2 diabetes. **Final Considerations:** SGLT2 inhibitors have established themselves as the first pillar of treatment with a class I recommendation for HFpEF, transforming the prognosis of a condition previously considered resistant to conventional therapies.

Keywords: Heart Failure; Preserved Ejection Fraction; SGLT2 Inhibitors; Empagliflozin; Dapagliflozin.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é reconhecida como uma das principais causas de hospitalização, incapacidade e mortalidade em adultos idosos em todo o mundo. A classificação da IC é tradicionalmente baseada na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), sendo a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) —

geralmente definida por uma FEVE $\geq 50\%$ — responsável por quase metade de todos os casos de IC diagnosticados na prática clínica contemporânea (ANKER et al., 2019). Diferente da IC com fração de ejeção reduzida (ICFER), cujas evidências terapêuticas são vastas e consolidadas, a ICPEP foi considerada por décadas um "enigma terapêutico", uma vez que ensaios clínicos com betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina falharam sistematicamente em demonstrar redução clara de eventos cardiovasculares maiores.

A fisiopatologia da ICPEP é intrinsecamente heterogênea e complexa, envolvendo uma interação sinérgica entre disfunção diastólica, inflamação sistêmica crônica, obesidade, hipertensão e disfunção microvascular. Esse ambiente pró-inflamatório contribui para a rigidez miocárdica e para o aumento das pressões de enchimento ventricular, resultando em sintomas limitantes como dispneia aos esforços e edema. Nesse cenário, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), originalmente desenvolvidos para o manejo do diabetes mellitus tipo 2, emergiram como uma ferramenta terapêutica inesperada e revolucionária. As propriedades farmacológicas das gliflozinas, que incluem a indução de natriurese, redução da pré e pós-carga, melhora da eficiência energética miocárdica e redução do estresse oxidativo, sugeriram um potencial benefício que ultrapassa o simples controle glicêmico.

A publicação dos ensaios clínicos randomizados EMPEROR-Preserved (Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction) e DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure) marcou uma mudança de paradigma na cardiologia. Pela primeira vez, intervenções farmacológicas demonstraram eficácia robusta em reduzir o desfecho composto de morte cardiovascular e hospitalizações em pacientes com FEVE preservada (ZANNAD; MACARI, 2023).

Além da eficácia em desfechos clínicos "duros", a investigação científica recente tem-se debruçado sobre os efeitos pleiotrópicos dessas substâncias, como a sua capacidade de modificar a estrutura cardíaca através da redução da fibrose e da melhora da qualidade de vida percebida pelo paciente (ALBULUSHI et al., 2025; NASSIF et al., 2021). O objetivo desta revisão sistemática é realizar uma síntese crítica e abrangente das evidências científicas publicadas entre 2016 e 2026, analisando como os inibidores de SGLT2 transformaram a conduta clínica na ICPEP, com foco nos resultados dos ensaios pivotais e nos novos achados mecanísticos.

METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão sistemática da literatura, conduzida rigorosamente segundo as recomendações do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A estruturação do estudo baseou-se na estratégia PICO, onde a População consistiu em pacientes com ICFEP; a Intervenção foi o uso de inibidores de SGLT2; a Comparação foi o uso de placebo ou terapia padrão; e os Outcomes (Desfechos) incluíram a redução de eventos cardiovasculares, melhoria funcional e remodelação miocárdica.

A busca bibliográfica foi realizada de forma exaustiva nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), LILACS e Google Acadêmico, abrangendo publicações entre janeiro de 2016 e abril de 2026. A estratégia de busca avançada utilizou a seguinte combinação de termos e operadores booleanos: ("heart failure with preserved ejection fraction" OR HFpEF) AND (empagliflozin OR dapagliflozin OR "SGLT2 inhibitors") AND (randomized controlled trial OR RCT OR EMPEROR-Preserved OR DELIVER)). Adicionalmente, realizou-se uma busca manual nas referências dos artigos selecionados para identificar estudos complementares de relevância.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados, meta-análises de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos de coorte prospectivos que avaliassem os efeitos das gliflozinas na ICFEP (FEVE > 40-50%). Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e estudos que não estivessem disponíveis na íntegra ou que apresentassem amostras redundantes.

O processo de seleção seguiu as etapas de identificação, triagem e elegibilidade. Inicialmente, identificaram-se 110 registros. Após a exclusão de duplicatas (n=25) e triagem por título e resumo (n=45), 40 artigos foram selecionados para avaliação detalhada. Após a aplicação rigorosa dos critérios de exclusão, 12 artigos finais foram incluídos nesta revisão por apresentarem dados consolidados e alinhados com o objetivo proposto. A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa, permitindo uma análise integrada das evidências clínicas, funcionais e fisiopatológicas apresentadas nos estudos selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As evidências científicas compiladas entre 2016 e 2026 demonstram que o manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada passou por uma revolução sem precedentes. O ponto central dessa transformação foi o ensaio clínico EMPEROR-Preserved, cujo desenho foi estabelecido para testar a hipótese de que a empagliflozina poderia reduzir a morbimortalidade nesta população (ANKER et al., 2019). Os resultados finais, amplamente discutidos por Zannad e Macari (2023), revelaram que a empagliflozina reduziu em 21% o risco relativo de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O benefício foi impulsionado principalmente por uma redução de 27% nas hospitalizações, sendo este o primeiro grande ensaio a demonstrar tal eficácia na ICfEP. É fundamental destacar que o efeito foi consistente em todos os subgrupos, incluindo pacientes com diabetes e pacientes não diabéticos, o que sugere que o mecanismo de ação dos iSGLT2 na IC é multifatorial e independente do controle glicêmico (JAISWAL et al., 2023).

Complementando esses dados, o ensaio DELIVER trouxe evidências cruciais sobre a dapagliflozina. O estudo incluiu pacientes com FEVE > 40%, englobando tanto a IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICfElr) quanto a preservada, e demonstrou uma redução de 18% no desfecho primário composto (PEIKERT et al., 2022). Um diferencial importante do DELIVER foi a inclusão de pacientes com fração de ejeção "recuperada", observando que o benefício da dapagliflozina se mantém mesmo quando a FEVE apresenta melhora prévia. Além disso, Peikert et al. (2022) conduziram uma análise por faixas etárias, comprovando que a dapagliflozina é segura e eficaz tanto em pacientes jovens quanto em idosos com mais de 75 anos, o que é de extrema relevância clínica dado que a ICfEP é predominantemente uma doença do envelhecimento.

As meta-análises de Fukuta, Hagiwara e Kamiya (2022) e Banerjee et al. (2023) consolidaram a ideia de um "efeito de classe" robusto. Ao agruparem dados de múltiplos ensaios clínicos, estes autores demonstraram que os inibidores de SGLT2 reduzem de forma consistente o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. Pandey et al. (2022) observaram que o benefício terapêutico é contínuo ao longo de todo o espectro da fração de ejeção, embora exista uma atenuação gradual do efeito naqueles pacientes com FEVE significativamente elevada (acima de 65-70%), possivelmente devido à presença de outros fenótipos de doença cardíaca. Outrossim, Minisy e Abdelaziz (2025) destacam que o uso de gliflozinas está associado a uma redução nas taxas de mortalidade por todas as causas e morte

cardiovascular quando os dados são analisados de forma integrada, embora os estudos individuais tenham tido maior poder estatístico para hospitalizações.

Além dos desfechos de sobrevivência, a melhora na qualidade de vida emergiu como um pilar fundamental da terapia. O estudo PRESERVED-HF, conduzido por Nassif et al. (2021), utilizou o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) para medir a carga de sintomas. Os resultados mostraram que a dapagliflozina promoveu uma melhora clínica significativa e rápida (em 12 semanas) nos sintomas de IC e nas limitações físicas. Esta percepção subjetiva de melhora pelo paciente é corroborada por achados objetivos de reserva funcional. Ovchinnikov et al. (2025) demonstraram que a empagliflozina melhora a capacidade de exercício e reduz as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo durante o esforço físico, avaliado por ecocardiografia. Esse fenômeno é explicado pela redução da rigidez diastólica e melhora da complacência ventricular, permitindo que o paciente suporte maiores cargas de trabalho físico com menores pressões capilares pulmonares (OVCHINNIKOV et al., 2025).

A nível mecânico e estrutural, os avanços em técnicas de imagem permitiram observar que os iSGLT2 exercem uma verdadeira remodelação miocárdica. Albulushi et al. (2025) utilizaram a ressonância magnética cardíaca para demonstrar que o tratamento com dapagliflozina reduziu a fração de volume extracelular, um marcador direto de fibrose intersticial. A redução da fibrose é um achado revolucionário, pois a deposição de colágeno no miocárdio é uma das bases fisiopatológicas da ICFEP. Paralelamente, Huang et al. (2025) focaram o seu estudo em mulheres idosas e observaram melhoras significativas na remodelação ventricular esquerda e no prognóstico geral, evidenciando que a terapia é eficaz num grupo demográfico frequentemente sub-representado em ensaios clínicos tradicionais.

No que tange à segurança, a revisão dos 12 estudos aponta para um perfil favorável, com taxas de eventos adversos graves similares às do placebo. Banerjee et al. (2023) reforçaram que, apesar de um pequeno aumento nas infecções genitais micóticas, não houve aumento significativo em eventos de depleção de volume, hipoglicemia grave ou cetoacidose diabética na população com ICFEP. A simplicidade posológica dos iSGLT2, que não requerem a titulação complexa típica de betabloqueadores ou sacubitril/valsartana, facilita a implementação clínica precoce e a manutenção da adesão pelo paciente (ZANNAD; MACARI, 2023).

É imperativo salientar que a integração dos iSGLT2 na prática clínica representa o fim de uma era de frustração terapêutica. A convergência dos resultados de grandes ensaios clínicos com as evidências mecânicas de 2024 e 2025 sugere que estas drogas atuam na

intersecção entre o metabolismo, a hemodinâmica e a inflamação. Ao reduzirem a congestão sistêmica sem causar a ativação neuro-hormonal deletéria dos diuréticos de alça convencionais, os iSGLT2 protegem o coração e o rim simultaneamente. Conclui-se que o impacto destas evidências na prática médica é definitivo, estabelecendo as gliflozinas como o tratamento de escolha para mudar a trajetória natural da ICFEP, proporcionando aos pacientes não apenas mais tempo de vida, mas uma vida com maior dignidade e funcionalidade (MINISY; ABDELAZIZ, 2025; PANDEY et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, por muito tempo considerada uma condição "órfã" de tratamentos baseados em evidências, entrou numa nova fase clínica com o advento dos inibidores de SGLT2. Esta revisão sistemática permitiu concluir que a empagliflozina e a dapagliflozina são eficazes e seguras na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na melhoria da qualidade de vida de pacientes com ICFEP.

Os dados consolidados indicam que os benefícios destas drogas são robustos e independentes da presença de diabetes mellitus tipo 2, sugerindo que os seus efeitos pleiotrópicos — como a redução da fibrose miocárdica e a melhora da hemodinâmica ventricular — são os principais responsáveis pela mudança no prognóstico. A eficácia demonstrada em populações idosas e mulheres reforça a versatilidade desta classe farmacológica no cenário clínico real.

Em suma, os iSGLT2 devem ser incorporados como terapia de primeira linha para todos os pacientes com diagnóstico de ICFEP, conforme já preconizado pelas diretrizes mais recentes. O desafio atual para os sistemas de saúde reside em garantir o acesso a estas medicações e em identificar precocemente os pacientes que possam beneficiar desta intervenção, visando reduzir a elevada carga de morbimortalidade associada a esta síndrome cardíaca.

REFERÊNCIAS

ANKER, Stefan D. et al. Evaluation of the effects of sodium–glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. **European Journal of Heart Failure**, v. 21, n. 10, p. 1279-1287, 2019.

BANERJEE, Mainak 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.

FUKUTA, Hidekatsu; HAGIWARA, Hiromi; KAMIYA, Takeshi. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. **IJC Heart & Vasculature**, v. 42, p. 101103, 2022.

HUANG, Jiajia et al. Effects of dapagliflozin on ventricular remodeling and prognosis in older females with heart failure with preserved ejection fraction: A single-center prospective study. **Experimental Gerontology**, p. 112926, 2025.

JAISWAL, Akash 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, p. e34693, 2023.

MINISY, Muhammad M.; ABDELAZIZ, Ahmed. The role of SGLT 2 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.

NASSIF, Michael 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.

OVCHINNIKOV, Artem 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.

PANDEY, Arjun K. et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: a meta-analysis. **ESC Heart Failure**, v. 9, n. 2, p. 942-946, 2022.

PEIKERT, Alexander et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to age: the DELIVER trial. **Circulation: Heart Failure**, v. 15, n. 10, p. e010080, 2022.

ZANNAD, Faiez; MACARI, Steven. Drug treatment with empagliflozin was beneficial in people with heart failure with preserved ejection fraction: plain language summary of the EMPEROR-Preserved study. **Future Cardiology**, v. 19, n. 14, p. 671-677, 2023.