Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31326

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS INIBIDORES DO SGLT2 NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA OU LEVEMENTE REDUZIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY AND SAFETY OF SGLT2 INHIBITORS IN HEART FAILURE WITH PRESERVED OR MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE SGLT2 EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA O LEVEMENTE REDUCIDA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Diogo Diniz Souto Pinheiro[1]
Marcos Patrick Patrocínio[2]
José Vitor Lopes Pereira[3]
Felipe Borges de Sousa Martins[4]
Maria Eduarda de Souza Santos[5]
Maria Aparecida de Souza Rodrigues[6]

RESUMO: A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é uma síndrome clínica de elevada prevalência, associada à redução da qualidade de vida, hospitalizações recorrentes e aumento da morbimortalidade cardiovascular. Nesse contexto, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) têm se destacado como uma importante estratégia terapêutica. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, com ênfase nos principais desfechos cardiovasculares, hospitalização por insuficiência cardíaca, qualidade de vida e eventos adversos. Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), utilizando as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos estudos clínicos originais envolvendo pacientes adultos com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, nos quais foram avaliados desfechos relacionados à eficácia e/ou segurança dos inibidores de SGLT2. Após o processo de seleção, foram incluídas 25 publicações, provenientes de diferentes análises dos principais estudos clínicos disponíveis. Os resultados demonstraram redução consistente de eventos relacionados à piora da insuficiência cardíaca, especialmente hospitalizações, além de benefícios sobre sintomas, estado de saúde, qualidade de vida e aspectos cardiorrenais. Os efeitos foram observados em diferentes perfis clínicos, independentemente da presença de diabetes mellitus, e o perfil de segurança mostrou-se globalmente favorável. Conclui-se que os inibidores de SGLT2 apresentam relação favorável entre eficácia e segurança na ICFEp ou fração de ejeção levemente reduzida, constituindo uma importante estratégia farmacológica para redução da carga de eventos relacionados à insuficiência cardíaca e melhora do estado clínico dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Inibidores de SGLT2. Empagliflozina. Dapagliflozina. Hospitalização por insuficiência cardíaca. Segurança.

[1]Universidade de Vassouras.
[2]Universidade de Vassouras.
[3]Universidade de Vassouras.
[4]Docente Universidade de Vassouras.
[5]Docente. Universidade de Vassouras.
[6]Orientador. mestra educação e saúde da Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a highly prevalent clinical syndrome associated with reduced quality of life, recurrent hospitalizations, and increased cardiovascular morbidity and mortality. In this context, sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors have emerged as an important therapeutic strategy. The objective of this systematic review was to analyze the available evidence on the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction, with emphasis on major cardiovascular outcomes, heart failure hospitalization, quality of life, and adverse events. A systematic review was conducted according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, SciELO, and Virtual Health Library (VHL) databases. Original clinical studies involving adult patients with heart failure and preserved or mildly reduced ejection fraction, in which efficacy and/or safety outcomes related to SGLT2 inhibitors were evaluated, were included. After the selection process, 25 publications were included, originating from different analyses of the main clinical studies available. The results demonstrated a consistent reduction in events related to worsening heart failure, particularly hospitalizations, in addition to benefits in symptoms, health status, quality of life, and cardiorenal outcomes. These effects were observed across different clinical profiles, regardless of the presence of diabetes mellitus, and the overall safety profile was favorable. It is concluded that SGLT2 inhibitors have a favorable efficacy and safety profile in HFpEF or mildly reduced ejection fraction, representing an important pharmacological strategy for reducing the burden of heart failure-related events and improving patients' clinical status.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction. SGLT2 inhibitors. Empagliflozin. Dapagliflozin. Heart failure hospitalization. Safety.

RESUMEN: La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) es un síndrome clínico de elevada prevalencia, asociado con una reducción de la calidad de vida, hospitalizaciones recurrentes y un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. En este contexto, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han surgido como una importante estrategia terapéutica. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o levemente reducida, con énfasis en los principales desenlaces cardiovasculares, la hospitalización por insuficiencia cardíaca, la calidad de vida y los eventos adversos. Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, SciELO y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se incluyeron estudios clínicos originales en pacientes adultos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada o levemente reducida, en los que se evaluaron desenlaces relacionados con la eficacia y/o seguridad de los inhibidores de SGLT2. Tras el proceso de selección, se incluyeron 25 publicaciones, procedentes de diferentes análisis de los principales estudios clínicos disponibles. Los resultados demostraron una reducción consistente de los eventos relacionados con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente las hospitalizaciones, además de beneficios sobre los síntomas, el estado de salud, la calidad de vida y los resultados cardiorrenales. Estos efectos se observaron en diferentes perfiles clínicos, independientemente de la presencia de diabetes mellitus, y el perfil de seguridad general fue favorable. Se concluye que los inhibidores de SGLT2 presentan una relación favorable entre eficacia y seguridad en la ICFEp o con fracción de eyección levemente reducida, constituyendo una importante estrategia farmacológica para reducir la carga de eventos relacionados con la insuficiencia cardíaca y mejorar el estado clínico de los pacientes.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Inhibidores de SGLT2. Empagliflozina. Dapagliflozina. Hospitalización por insuficiencia cardíaca. Seguridad.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui uma síndrome clínica complexa e heterogênea, caracterizada por sintomas e sinais decorrentes de alterações estruturais e/ou funcionais cardíacas. Entre seus diferentes fenótipos, a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) apresenta crescente relevância clínica, especialmente por sua associação com idade avançada e múltiplas comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, fibrilação atrial e doença renal crônica. Essa combinação contribui para a heterogeneidade clínica da doença e está relacionada à limitação funcional, pior qualidade de vida e maior risco de hospitalizações recorrentes (ANKER et al., 2021).

A fisiopatologia da ICFEp envolve alterações da função diastólica, aumento das pressões de enchimento ventricular e interação complexa entre mecanismos cardiovasculares, renais e metabólicos. Nesse contexto, o manejo terapêutico historicamente apresentou limitações, sobretudo em relação à demonstração de estratégias capazes de modificar de forma consistente o prognóstico desses pacientes. O tratamento esteve, por muito tempo, concentrado no controle da congestão, no alívio dos sintomas e no manejo das comorbidades, reforçando a necessidade de alternativas terapêuticas mais efetivas.

Nesse cenário, os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) ganharam destaque como uma nova estratégia no tratamento da insuficiência cardíaca. Inicialmente desenvolvidos para o controle do diabetes mellitus tipo 2, esses fármacos demonstraram efeitos cardiovasculares e renais que extrapolam a redução da glicemia. Seus potenciais benefícios estão relacionados, entre outros mecanismos, à modulação da volemia e da pressão arterial, à redução da pressão de enchimento cardíaco e a efeitos favoráveis sobre a função renal e o metabolismo, o que contribuiu para o crescente interesse de seu uso em diferentes fenótipos da insuficiência cardíaca.

As evidências específicas em pacientes com fração de ejeção preservada foram fortalecidas pelo estudo EMPEROR-Preserved, no qual a empagliflozina reduziu o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, principalmente em decorrência da redução das hospitalizações. Posteriormente, o estudo DELIVER demonstrou resultado semelhante com a dapagliflozina, reduzindo o risco de piora da insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular em pacientes com fração de ejeção superior a

40% (ANKER et al., 2021; SOLOMON et al., 2022). Esses achados representaram uma mudança importante na abordagem farmacológica da ICFEp e ampliaram as evidências favoráveis ao uso dos inibidores de SGLT2 nesse espectro da doença.

Além da redução de eventos clínicos, estudos também apontaram benefícios relacionados aos sintomas, ao estado de saúde e à qualidade de vida, aspectos particularmente relevantes em uma população frequentemente marcada por limitação funcional e elevada carga de comorbidades. Esses efeitos, associados à consistência dos resultados entre pacientes com e sem diabetes mellitus, reforçam a possibilidade de que os benefícios cardiovasculares dos inibidores de SGLT2 estejam relacionados à própria fisiopatologia da insuficiência cardíaca, e não exclusivamente ao controle glicêmico (NASSIF et al., 2021; FILIPPATOS et al., 2022). Ao mesmo tempo, a segurança permanece um componente fundamental da avaliação terapêutica, considerando características frequentes nessa população, como idade avançada, disfunção renal e uso concomitante de diuréticos. Eventos como infecções genitais, alterações volêmicas e hipotensão devem ser considerados na avaliação individual do risco-benefício.

Apesar da crescente quantidade de evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados e de análises de diferentes subgrupos, permanece relevante integrar os resultados disponíveis quanto aos benefícios clínicos e ao perfil de segurança dos inibidores de SGLT2 na ICFEp. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança dos inibidores de SGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, com ênfase nos desfechos cardiovasculares, hospitalização por insuficiência cardíaca, mortalidade, sintomas, qualidade de vida e eventos adversos.

METODOLOGIA

Tipo de estudo e diretrizes metodológicas

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis acerca da eficácia e da segurança dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. A elaboração e a apresentação desta revisão foram orientadas pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-*

Analyses (PRISMA 2020), buscando garantir maior transparência nas etapas de identificação, seleção, avaliação e síntese das evidências disponíveis.

Estratégia de busca e fontes de informação

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane Library, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram considerados estudos publicados entre janeiro de 2015 e setembro de 2026, sendo a busca bibliográfica realizada em 8 de setembro de 2026.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida a partir da combinação de descritores controlados dos vocabulários *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), associados a termos livres relacionados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida e aos inibidores de SGLT2, utilizando os operadores booleanos AND e OR.

Foram empregados termos relacionados a "heart failure with preserved ejection fraction", "HFpEF", "heart failure with mildly reduced ejection fraction", "SGLT2 inhibitors", "sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors", "empagliflozin" e "dapagliflozin", além de suas respectivas variações e descritores controlados disponíveis nas diferentes bases de dados. A estratégia de busca foi adaptada de acordo com as especificidades de cada plataforma, com o objetivo de ampliar a sensibilidade da pesquisa e identificar estudos potencialmente elegíveis.

Critérios de elegibilidade

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: estudos clínicos originais realizados em seres humanos adultos com diagnóstico de insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada ou levemente reduzida; estudos nos quais fosse avaliado o uso de pelo menos um inibidor de SGLT2, incluindo empagliflozina, dapagliflozina ou outros fármacos pertencentes à classe; publicações disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol; e estudos que apresentassem resultados relacionados à eficácia e/ou segurança dos inibidores de SGLT2.

Também foram consideradas análises secundárias, análises de subgrupos e avaliações específicas derivadas de estudos clínicos elegíveis, desde que apresentassem resultados pertinentes aos objetivos estabelecidos nesta revisão.

Os estudos selecionados deveriam apresentar dados relacionados a desfechos de interesse, contemplando hospitalização por insuficiência cardíaca, piora da insuficiência cardíaca, mortalidade cardiovascular ou por todas as causas, sintomas, qualidade de vida, capacidade funcional, função renal e eventos adversos.

Foram excluídas revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas, protocolos de estudo, editoriais, cartas ao editor, relatos ou séries de casos, estudos experimentais em animais e publicações que não apresentassem avaliação relacionada ao uso de inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. Também foram excluídos estudos que não apresentassem desfechos relacionados à eficácia ou à segurança da intervenção e publicações cujo texto completo não estivesse disponível para avaliação.

Processo de seleção dos estudos

Após a realização das buscas nas bases de dados selecionadas, foram identificados inicialmente 1.350 registros. Após a remoção de 653 duplicatas, permaneceram 697 registros para a etapa de triagem por título e resumo. Nessa etapa, 564 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos.

Posteriormente, 133 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade. Após a leitura integral, 108 publicações foram excluídas por não atenderem aos critérios estabelecidos, principalmente por apresentarem desenho de estudo incompatível com a revisão, população ou intervenção não elegíveis, ausência de desfechos de interesse ou inadequação ao objetivo da pesquisa.

Ao final do processo de seleção, 25 publicações foram incluídas na síntese qualitativa desta revisão sistemática. O processo de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão dos estudos foi organizado de acordo com as recomendações do PRISMA 2020 e será apresentado em fluxograma específico.

Extração e organização dos dados

As informações relevantes das publicações incluídas foram organizadas em tabela previamente estruturada, contemplando dados referentes ao primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, características da população, intervenção, grupo comparador, características relacionadas à fração de ejeção ventricular esquerda, duração do acompanhamento, desfechos avaliados e principais resultados relacionados à eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2.

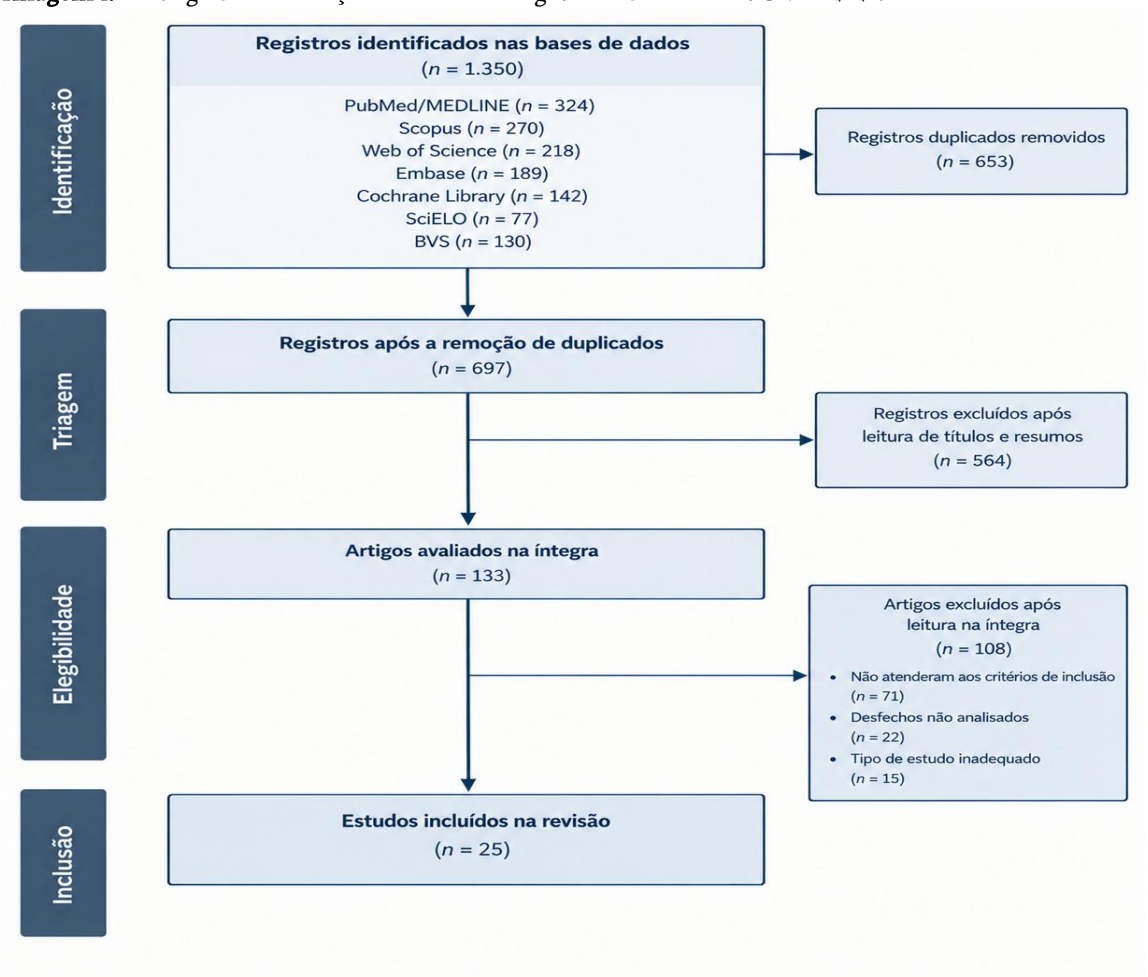
Foram priorizados os desfechos clínicos diretamente relacionados à evolução da insuficiência cardíaca, incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca, piora da insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular. Também foram considerados desfechos relacionados a sintomas, qualidade de vida, capacidade funcional, função renal, pressão arterial, necessidade de terapia diurética e ocorrência de eventos adversos.

Avaliação e síntese das evidências

Os resultados das publicações incluídas foram analisados de maneira integrada, considerando as características clínicas e metodológicas das populações avaliadas, os diferentes inibidores de SGLT2 utilizados, os critérios relacionados à fração de ejeção, o período de acompanhamento e os desfechos investigados.

A síntese foi realizada de forma narrativa e comparativa, buscando descrever os efeitos dos inibidores de SGLT2 sobre os principais desfechos cardiovasculares e clínicos, bem como caracterizar seu perfil de segurança. As diferentes análises e subgrupos presentes nas publicações foram consideradas na interpretação dos resultados, permitindo uma avaliação abrangente dos potenciais benefícios e riscos associados à utilização dessa classe farmacológica em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida.

Imagem 1: Fluxograma de seleção dos estudos segundo o modelo PRISMA 2020.



RESULTADOS

Os estudos analisados demonstraram benefícios consistentes dos inibidores de SGLT2 em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Tanto a empagliflozina quanto a dapagliflozina apresentaram efeitos favoráveis sobre os principais desfechos relacionados à insuficiência cardíaca, com destaque para a redução de hospitalizações e de episódios de piora da doença. No estudo EMPEROR-Preserved, a empagliflozina reduziu o risco do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca, enquanto o estudo DELIVER demonstrou resultado semelhante com a dapagliflozina (ANKER et al., 2021; SOLOMON et al., 2022). A análise de eventos recorrentes também evidenciou menor ocorrência total de eventos de insuficiência cardíaca entre os pacientes tratados com dapagliflozina (JHUND et al., 2023).

Além dos desfechos cardiovasculares, foram observados benefícios relacionados ao estado clínico e funcional dos pacientes. O uso de dapagliflozina esteve associado à melhora do estado de saúde e da capacidade funcional, incluindo aumento da distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (KOSIBOROD et al., 2021). Resultados semelhantes foram observados com a empagliflozina, que promoveu melhora do estado de saúde relacionado à insuficiência cardíaca ao longo do acompanhamento. No DELIVER, a dapagliflozina também apresentou efeitos favoráveis sobre sintomas, limitações físicas e qualidade de vida (BUTLER et al., 2022; KOSIBOROD et al., 2023).

Em relação aos efeitos hemodinâmicos e cardiorrenais, os estudos identificaram resultados favoráveis que podem contribuir para o controle da congestão e da sobrecarga cardiovascular. A dapagliflozina reduziu as pressões de enchimento cardíaco tanto em repouso quanto durante o exercício, enquanto análises dos grandes estudos clínicos demonstraram benefícios relacionados à função renal e à utilização de diuréticos (BORLAUG et al., 2023; SHARMA et al., 2023; MC CAUSLAND et al., 2023; CHATUR et al., 2023).

Os benefícios observados apresentaram-se de maneira consistente em diferentes características clínicas. A eficácia foi mantida em pacientes com e sem diabetes mellitus e em diferentes faixas etárias, além de ter sido observada em indivíduos com fibrilação atrial, diferentes índices de massa corporal e distintos graus de fragilidade. Também foram identificados resultados favoráveis em pacientes recentemente hospitalizados por insuficiência cardíaca, ampliando a aplicabilidade dos achados a diferentes contextos clínicos.

Quanto à segurança, os inibidores de SGLT2 apresentaram perfil globalmente favorável. Os eventos adversos de maior relevância estiveram relacionados principalmente a alterações do volume intravascular, hipotensão e infecções geniturinárias, sem evidência de comprometimento significativo da relação entre os benefícios cardiovasculares e os riscos do tratamento (ANKER et al., 2021; BUTLER et al., 2023). De forma geral, os achados indicam que empagliflozina e dapagliflozina apresentam benefícios cardiovasculares, funcionais e cardiorrenais relevantes, com maior impacto sobre a redução de eventos de piora da insuficiência cardíaca e hospitalizações.

Tabela 1 – Principais evidências sobre eficácia e segurança dos inibidores de SGLT2 na ICFEp.

Estudo	Intervenção	População/amostra	Principais desfechos	Principais resultados
Anker et al. (2021)	Empagliflozina 10 mg	ICFEp; n=5.988	Morte cardiovascular ou hospitalização por IC	Redução do desfecho composto, principalmente por redução das hospitalizações por IC
Kosiborod et al. (2021)	Dapagliflozina 10 mg	ICFEp; n=324	Estado de saúde e capacidade funcional	Melhora do KCCQ e da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos
Borlaug et al. (2023)	Dapagliflozina 10 mg	ICFEp; n=38	Pressões de enchimento cardíaco	Redução das pressões de enchimento em repouso e durante exercício
Solomon et al. (2022)	Dapagliflozina 10 mg	ICFEp/ICFE levemente reduzida; n=6.263	Piora da IC ou morte cardiovascular	Redução significativa do desfecho composto, principalmente por menor ocorrência de piora da IC
Butler et al. (2022)	Empagliflozina 10 mg	ICFEp; EMPEROR-Preserved	Estado de saúde e qualidade de vida	Melhora do estado de saúde relacionado à IC
Sharma et al. (2023)	Empagliflozina 10 mg	ICFEp; EMPEROR-Preserved	Desfechos cardíacos e renais	Benefícios cardiovasculares e renais observados em diferentes níveis de função renal
Coats et al. (2024)	Empagliflozina 10 mg	ICFEp; EMPEROR-Preserved	Fragilidade e desfechos cardiovasculares	Benefício mantido em diferentes graus de fragilidade

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos incluídos na revisão sistemática (2026).

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que os inibidores do SGLT2 apresentam benefício clínico consistente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, com destaque para a redução de eventos relacionados à piora da insuficiência cardíaca e das hospitalizações. Esse resultado é particularmente relevante diante do histórico de limitações terapêuticas da ICFEp, cuja fisiopatologia envolve

múltiplos mecanismos e comorbidades, tornando mais difícil a obtenção de benefícios expressivos com estratégias farmacológicas direcionadas a um único componente da doença. Os resultados dos principais estudos com empagliflozina e dapagliflozina indicam que os benefícios dessa classe ocorrem principalmente na redução de descompensações da insuficiência cardíaca, enquanto a redução da mortalidade cardiovascular isoladamente parece ser menos pronunciada (ANKER et al., 2021; SOLOMON et al., 2022).

Uma possível explicação para esses resultados está no conjunto de efeitos cardiovasculares e metabólicos promovidos pelos inibidores de SGLT2. A inibição da reabsorção renal de glicose e sódio aumenta a natriurese e a diurese osmótica, podendo contribuir para a redução da sobrecarga volêmica e das pressões de enchimento cardíaco. Essa hipótese é sustentada pelos achados do estudo CAMEO-DAPA, no qual a dapagliflozina reduziu as pressões de enchimento ventricular tanto em repouso quanto durante o exercício (BORLAUG et al., 2023). Em pacientes com ICFEp, nos quais a elevação das pressões de enchimento durante o esforço está diretamente relacionada à dispneia e à limitação funcional, esse efeito pode ter importância clínica.

Além dos efeitos hemodinâmicos, a ação cardiorrenal dos inibidores de SGLT2 parece desempenhar papel relevante. A preservação da função renal é particularmente importante na ICFEp, considerando a elevada frequência de doença renal concomitante e a relação bidirecional entre congestão, alterações hemodinâmicas e deterioração renal. Análises do EMPEROR-Preserved e do DELIVER demonstraram benefícios renais associados ao tratamento, indicando que a atuação da classe não se restringe ao sistema cardiovascular (SHARMA et al., 2023; MC CAUSLAND et al., 2023). A redução da necessidade de intensificação de terapias diuréticas observada em análises do DELIVER também pode refletir uma melhora no controle da congestão, embora esses efeitos devam ser interpretados dentro do contexto do tratamento diurético individualizado (CHATUR et al., 2023).

Outro aspecto de grande relevância é a consistência dos benefícios independentemente da presença de diabetes mellitus. Historicamente, os inibidores de SGLT2 foram desenvolvidos como medicamentos antidiabéticos, mas os resultados analisados demonstram que seus efeitos na insuficiência cardíaca não dependem exclusivamente do controle glicêmico. No EMPEROR-Preserved, a redução do risco de eventos cardiovasculares foi semelhante entre pacientes com e

sem diabetes, enquanto análises do DELIVER demonstraram manutenção da eficácia em diferentes categorias de estado glicêmico (FILIPPATOS et al., 2022; INZUCCHI et al., 2022). Esse aspecto amplia significativamente a aplicabilidade clínica da classe, especialmente em uma população com ICFEp na qual a presença de diabetes é frequente, mas não universal.

A melhora do estado de saúde e da qualidade de vida merece destaque, pois a avaliação da ICFEp não deve se restringir à ocorrência de hospitalizações ou mortalidade. Muitos pacientes apresentam importante limitação funcional, dispneia e redução da capacidade de realizar atividades cotidianas mesmo quando não estão hospitalizados. Os estudos analisados demonstraram melhora de medidas relacionadas aos sintomas, às limitações físicas e à qualidade de vida, incluindo instrumentos específicos como o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Esses resultados sugerem que o benefício dos inibidores de SGLT2 pode ser percebido diretamente pelos pacientes, complementando os efeitos observados nos desfechos cardiovasculares mais tradicionais (KOSIBOROD et al., 2021; BUTLER et al., 2022; KOSIBOROD et al., 2023).

A consistência dos resultados em diferentes subgrupos também fortalece a relevância clínica da classe. Benefícios foram observados independentemente da idade, presença de fibrilação atrial, índice de massa corporal e estado glicêmico, além de terem sido identificados em pacientes recentemente hospitalizados por insuficiência cardíaca (BÖHM et al., 2022; PEIKERT et al., 2022; BUTT et al., 2022; ADAMSON et al., 2022; CUNNINGHAM et al., 2022). Essa amplitude é especialmente importante porque a ICFEp apresenta elevada heterogeneidade clínica, e pacientes idosos, com fibrilação atrial, obesidade ou múltiplas comorbidades representam grande parcela da população atendida na prática clínica.

Entretanto, a interpretação desses resultados deve considerar que nem todos os subgrupos apresentam necessariamente a mesma magnitude de benefício. A análise segundo o grau de fragilidade, por exemplo, mostrou que pacientes mais frágeis apresentam maior risco basal de eventos e que a magnitude do efeito pode ser menos evidente nos indivíduos com fragilidade mais grave (COATS et al., 2024). Portanto, embora a consistência global dos resultados favoreça o uso dos inibidores de SGLT2 em diferentes perfis, características individuais continuam sendo importantes para a avaliação do risco, do benefício esperado e da tolerabilidade do tratamento.

Em relação à segurança, os resultados demonstraram uma relação benefício-risco favorável. Os principais eventos adversos associados ao tratamento incluem infecções geniturinárias, hipotensão e alterações relacionadas ao volume intravascular, aspectos particularmente relevantes em pacientes idosos ou em uso concomitante de diuréticos. Entretanto, a ocorrência desses eventos não pareceu comprometer o benefício clínico global observado nos estudos (ANKER et al., 2021; BUTLER et al., 2023). Na prática, esses achados reforçam a necessidade de avaliação individualizada do estado volêmico, da pressão arterial e da função renal, especialmente no início do tratamento ou diante de mudanças na terapia diurética.

Um ponto importante desta revisão é que as 25 publicações analisadas não correspondem a 25 estudos independentes. Grande parte das evidências deriva de análises complementares dos grandes ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER, além de estudos menores. Essa característica permite uma avaliação ampla dos efeitos dos inibidores de SGLT2 em diferentes desfechos e subgrupos, mas também exige cautela para evitar que múltiplas publicações provenientes da mesma população sejam interpretadas como evidências independentes. Dessa forma, a consistência observada entre diferentes análises deve ser considerada como um fortalecimento da compreensão dos resultados, e não como multiplicação artificial do número de evidências primárias.

Entre as limitações da presente revisão, destaca-se justamente a heterogeneidade dos desfechos avaliados e dos desenhos das publicações incluídas. Embora os principais ensaios clínicos tenham apresentado resultados consistentes, parte considerável das evidências corresponde a análises de subgrupos ou desfechos secundários, o que reduz a força das conclusões para algumas características específicas dos pacientes. Além disso, diferenças entre os critérios de avaliação dos desfechos, períodos de acompanhamento e populações estudadas dificultam comparações diretas entre todas as publicações. A ausência de uma síntese quantitativa também impede a estimativa de um efeito combinado para os diferentes desfechos.

Apesar dessas limitações, a convergência dos resultados analisados sustenta a importância dos inibidores de SGLT2 como uma das principais estratégias farmacológicas atualmente disponíveis para pacientes com ICFEp ou fração de ejeção levemente reduzida. O benefício parece ser mais consistente na prevenção da piora da insuficiência cardíaca e das

hospitalizações do que na redução da mortalidade cardiovascular isolada, mas é complementado por efeitos favoráveis sobre sintomas, qualidade de vida e aspectos cardiorrenais. Dessa forma, os achados desta revisão reforçam uma abordagem terapêutica que considere não apenas a sobrevida, mas também a redução da carga da doença e a manutenção da capacidade funcional dos pacientes.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que os inibidores do SGLT2 apresentam relação favorável entre eficácia e segurança no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida. Tanto a empagliflozina quanto a dapagliflozina mostraram benefícios consistentes na redução de eventos relacionados à piora da insuficiência cardíaca, especialmente hospitalizações (ANKER et al., 2021; SOLOMON et al., 2022).

Além da redução de eventos cardiovasculares, foram observados efeitos positivos sobre sintomas, estado de saúde, capacidade funcional e qualidade de vida. Esses achados reforçam que o benefício da classe não se limita à prevenção de hospitalizações, mas também pode contribuir para uma melhor condição clínica e funcional dos pacientes (KOSIBOROD et al., 2023).

A evidência analisada também demonstra que os benefícios dos inibidores de SGLT2 não estão restritos a pacientes com diabetes mellitus, sendo observados em diferentes perfis clínicos e condições associadas à insuficiência cardíaca. Os efeitos cardiorrenais e hemodinâmicos identificados reforçam a possibilidade de uma atuação multifatorial, contribuindo para o controle da congestão, da sobrecarga cardiovascular e da função renal.

Embora eventos como hipotensão, alterações do estado volêmico e infecções geniturinárias exijam acompanhamento durante o tratamento, o perfil de segurança observado permanece favorável quando considerado em conjunto com os benefícios clínicos. Assim, os inibidores de SGLT2 consolidam-se como uma importante estratégia farmacológica no manejo da ICFEp ou da fração de ejeção levemente reduzida, com potencial para reduzir hospitalizações, melhorar o estado clínico e diminuir a carga da doença.

Apesar da consistência dos resultados, estudos futuros são necessários para ampliar o conhecimento sobre os efeitos de longo prazo e sobre populações clínicas específicas, especialmente aquelas com maior complexidade e fragilidade.

REFERÊNCIAS

ADAMSON, Carly et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *European Heart Journal*, v. 43, n. 41, p. 4406-4417, 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac481.

ANKER, Stefan 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.

BORLAUG, Barry A. et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial. *Circulation*, v. 148, p. 834-844, 2023. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134.

BÖHM, Michael et al. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 1, p. 1-18, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.040.

BÖHM, Michael et al. Empagliflozin, irrespective of blood pressure, improves outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *European Heart Journal*, v. 44, n. 5, p. 396-407, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac693.

BÖHM, Michael et al. Liver tests, cardiovascular outcomes and effects of empagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 8, p. 1375-1383, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.2922.

BUTLER, Javed et al. Empagliflozin, health status, and quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Circulation*, v. 145, n. 3, p. 184-193, 2022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057812.

BUTLER, Javed et al. Safety and efficacy of empagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a post hoc analysis of the EMPEROR-Preserved trial. *JAMA Cardiology*, v. 8, n. 7, p. 640-649, 2023. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.1090.

BUTT, Jawad H. et al. Atrial fibrillation and dapagliflozin efficacy in patients with preserved or mildly reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 18, p. 1705-1717, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.718.

BUTT, Jawad H. et al. Heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction:

insights from DELIVER. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 11, p. 2078-2090, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.3000.

CHATUR, Safia et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *European Heart Journal*, v. 44, n. 31, p. 2930-2943, 2023. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad283.

CHATUR, Safia et al. Renal and blood pressure effects of dapagliflozin in recently hospitalized patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: insights from the DELIVER trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 7, p. 1170-1175, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.2915.

COATS, Andrew J. S. et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v. 15, n. 1, p. 412-424, 2024. DOI: 10.1002/jcsm.13393.

CUNNINGHAM, Jonathan W. et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 80, n. 14, p. 1302-1310, 2022. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.07.021.

DOEHNER, Wolfram et al. Uric acid and SGLT2 inhibition with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *JACC: Heart Failure*, v. 12, n. 12, p. 2057-2070, 2024. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.08.020.

FILIPPATOS, Gerasimos et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation*, v. 146, n. 9, p. 676-686, 2022. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785.

FILIPPATOS, Gerasimos et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction with and without atrial fibrillation. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 7, p. 970-977, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.2861.

INZUCCHI, Silvio E. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction according to baseline glycaemic status: a subgroup analysis from DELIVER. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 10, n. 12, p. 869-881, 2022. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00308-4.

JHUND, Pardeep S. et al. Effect of dapagliflozin on total heart failure events in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *JAMA Cardiology*, v. 8, n. 6, p. 554-563, 2023. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.0711.

KOSIBOROD, Mikhail N. et al. Effect of dapagliflozin on health status in patients with preserved or mildly reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 81, n. 5, p. 460-473, 2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.006.

MC CAUSLAND, Finnian R. et al. Dapagliflozin and kidney outcomes in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, v. 8, n. 1, p. 56-65, 2023. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.4210.

NASSIF, Michael E. et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nature Medicine*, v. 27, p. 1954-1960, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01536-x.

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, e010080, 2022. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.

SHARMA, Abhinav et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: insights from the EMPEROR-Preserved trial. *European Journal of Heart Failure*, v. 25, n. 8, p. 1337-1348, 2023. DOI: 10.1002/ejhf.2857.

SOLOMON, Scott 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.