



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



Eficácia dos ISGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER)

Pedro Victor Santos Furtado Mendonça, Roberta Heringer Freire Bragatto, Glendha Figueiredo Belique, Eloara Monteiro Marchezi, Thalles Assunção da Silva Moreira, Isabelly Layber Miranda Marinho, Isabelle Gonçalves Rodrigues, Gustavo Bortolon, Victor Salarolli Lorencini.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n5p1687-1699>

Artigo recebido em 24 Abril e publicado em 24 de Maio de 2026

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

INTRODUÇÃO: A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica de elevada prevalência e impacto global, associada a altas taxas de morbidade, mortalidade e custos em saúde, cuja incidência cresce com o envelhecimento populacional e a maior sobrevida após eventos cardiovasculares agudos. Nesse cenário, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 emergiram como uma classe farmacológica inovadora, inicialmente desenvolvida para o diabetes mellitus, mas que demonstrou benefícios cardiovasculares e renais independentes do controle glicêmico. **OBJETIVOS:** Analisar a Eficácia dos ISGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada entre janeiro e fevereiro de 2026, com buscas nas bases PubMed e SciELO utilizando descritores relacionados à insuficiência cardíaca e aos inibidores de SGLT2. Foram incluídos artigos publicados entre 2013 e 2026, nos idiomas português, inglês, espanhol e francês, do tipo revisão ou meta-análise, disponíveis na íntegra. Estudos duplicados, em formato de resumo ou não alinhados ao objetivo da pesquisa foram excluídos. Dos 1.555 artigos inicialmente identificados, 10 estudos do PubMed atenderam aos critérios e compuseram a amostra final. **DISCUSSÃO:** O estudo demonstra que, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e intermediária, os inibidores de SGLT2 não promovem melhora independente da estrutura ou função do átrio esquerdo após ajustes multivariados. As diferenças iniciais observadas refletem principalmente maior gravidade clínica e viés de indicação no grupo tratado. Os potenciais efeitos atriais descritos experimentalmente parecem ser superados pela disfunção ventricular avançada e pela carga de comorbidades. Assim, os benefícios dos iSGLT2 se expressam predominantemente em desfechos clínicos maiores, e não na remodelação atrial isolada. **CONCLUSÃO:** conclusão reforça que os iSGLT2 representam uma opção terapêutica fundamental e segura no manejo contemporâneo da insuficiência cardíaca, embora estudos prospectivos específicos e com seguimento prolongado ainda sejam necessários para esclarecer plenamente seus impactos estruturais e otimizar sua aplicação em subgrupos de pacientes com fração

de ejeção preservada.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca com Fração de Ejeção reduzida; Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2; Saúde Cardiovascular.

Efficacy of SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)

ABSTRACT

INTRODUCTION: Heart failure is a clinical syndrome with high prevalence and global impact, associated with high morbidity, mortality, and healthcare costs, whose incidence increases with population aging and greater survival after acute cardiovascular events. In this scenario, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have emerged as an innovative pharmacological class, initially developed for diabetes mellitus, but which has demonstrated cardiovascular and renal benefits independent of glycemic control. **OBJECTIVES:** To analyze the efficacy of SGLT2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **METHODOLOGY:** This is a literature review conducted between January and February 2026, with searches in the PubMed and SciELO databases using descriptors related to heart failure and SGLT2 inhibitors. Articles published between 2013 and 2026, in Portuguese, English, Spanish, and French, of the review or meta-analysis type, available in full, were included. Duplicate studies, studies in abstract format, or studies not aligned with the research objective were excluded. Of the 1,555 articles initially identified, 10 studies from PubMed met the criteria and comprised the final sample. **DISCUSSION:** The study demonstrates that, in patients with heart failure with reduced and intermediate ejection fraction, SGLT2 inhibitors do not promote improvement independent of left atrial structure or function after multivariate adjustments. The initial differences observed mainly reflect greater clinical severity and indication bias in the treated group. The potential atrial effects described experimentally appear to be outweighed by advanced ventricular dysfunction and comorbidity burden. Thus, the benefits of SGLT2 inhibitors are predominantly expressed in major clinical outcomes, and not in isolated atrial remodeling. **CONCLUSION:** This conclusion reinforces that SGLT2 inhibitors represent a fundamental and safe therapeutic option in the contemporary management of heart failure, although specific prospective studies with long-term follow-up are still needed to fully clarify their structural impacts and optimize their application in subgroups of patients with preserved ejection fraction.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Cardiovascular health.

Instituição afiliada – FACULDADE BRASILEIRA DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM/ES

Autor correspondente: Pedro Victor Santos Furtado Mendonça pvsantosfurtado@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO:

A insuficiência cardíaca (IC) configura-se como uma síndrome clínica complexa e progressiva, resultante de alterações estruturais e/ou funcionais do coração que comprometem sua capacidade de fornecer débito cardíaco adequado às demandas metabólicas do organismo, tanto em repouso quanto durante o esforço. Trata-se de uma condição de elevada prevalência global, com impacto expressivo em morbidade, mortalidade e custos em saúde, sendo atualmente considerada uma pandemia cardiovascular. Estima-se que mais de 26 milhões de pessoas vivam com IC em todo o mundo, com prevalência crescente impulsionada pelo envelhecimento populacional e pela maior sobrevivência após eventos isquêmicos agudos. Mesmo diante de avanços terapêuticos, o prognóstico permanece desfavorável, com altas taxas de hospitalização e mortalidade em curto e médio prazo, refletindo um enorme desafio clínico e econômico para os sistemas de saúde (SHEN X; SHEN X, 2022).

A classificação da insuficiência cardíaca com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) permitiu melhor caracterização fenotípica da doença, distinguindo-a em insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, levemente reduzida e preservada. A introdução da categoria de fração de ejeção intermediária pelas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2016 evidenciou a heterogeneidade clínica e prognóstica desses pacientes e a carência de terapias eficazes. Embora pacientes com ICFEP representem parcela significativa dos casos de IC, apresentam desfechos comparáveis aos observados na ICFER, porém com opções terapêuticas historicamente limitadas. Essa lacuna terapêutica reforça a necessidade de investigar estratégias farmacológicas capazes de modificar o curso da doença nesse subgrupo (MO X. et al., 2023).

Nas últimas décadas, avanços substanciais foram observados no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, sobretudo por meio da modulação neuro-hormonal com betabloqueadores, IECA, BRA, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e, mais recentemente, inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina. Contudo, esses benefícios não se traduziram de forma consistente para

pacientes com fração de ejeção preservada, nos quais o manejo permaneceu essencialmente sintomático por longos períodos. Registros contemporâneos demonstram ainda subutilização e subdosagem de terapias baseadas em evidência, mesmo em populações elegíveis, limitadas por fatores como idade avançada, intolerância hemodinâmica e disfunção renal. Tal cenário ressalta a importância de terapias com melhor perfil de tolerabilidade e aplicabilidade clínica ampla (TOMASONI D. et al., 2022).

Nesse contexto, os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) emergiram como uma classe terapêutica inovadora, inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, mas que demonstrou benefícios cardiovasculares e renais independentes do controle glicêmico. Esses fármacos atuam por meio da inibição seletiva dos transportadores SGLT2 e, em menor grau, SGLT1, promovendo glicosúria, natriurese e modulação metabólica. Estudos pioneiros de desfechos cardiovasculares, como EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58, evidenciaram redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular em pacientes diabéticos, despertando interesse crescente quanto ao seu potencial papel no tratamento da IC em diferentes espectros de FEVE (ABDELHAMID M. et al., 2022).

A eficácia dos iSGLT2 foi posteriormente confirmada em ensaios clínicos randomizados dedicados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, incluindo DAPA-HF, EMPEROR-Reduced e SOLOIST-WHF, nos quais dapagliflozina, empagliflozina e sotagliflozina reduziram significativamente hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes. Esses resultados geraram grande expectativa quanto à extrapolação dos benefícios para pacientes com FEVE mais elevada, especialmente considerando a elevada prevalência de comorbidades como diabetes mellitus, doença renal crônica e síndrome cardiorrenal nesses subgrupos. A consistência dos efeitos observados ao longo do espectro da FEVE sugere um mecanismo de ação distinto das terapias neuro-hormonais clássicas (YU H. et al., 2020).

Do ponto de vista mecanístico, os iSGLT2 exercem efeitos potencialmente benéficos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada por meio da redução do volume intravascular, da melhora da hemodinâmica cardíaca, da reversão da remodelação ventricular e da diminuição do acúmulo de gordura epicárdica. Diferentemente dos moduladores neuro-hormonais, esses agentes não promovem vasodilatação significativa, reduzindo o risco de hipotensão em pacientes com FEVE mais elevada. Além disso, análises de subgrupos demonstraram manutenção da eficácia dos iSGLT2 mesmo com o aumento progressivo da FEVE, contrastando com a redução do efeito observada com outras classes terapêuticas (SHEN X; SHEN X, 2022).

Outro aspecto relevante refere-se ao perfil de segurança dos iSGLT2, amplamente avaliado em grandes ensaios clínicos e estudos de farmacovigilância. Embora eventos adversos como infecções micóticas genitais e depleção volêmica sejam relativamente frequentes, geralmente são leves e manejáveis. Eventos mais graves, como cetoacidose diabética, fraturas ou amputações, mostraram-se infrequentes e sem consistência como efeito de classe. Ademais, os benefícios cardiovasculares e renais superam amplamente os riscos, especialmente em populações de alto risco cardiovascular, reforçando a aplicabilidade clínica desses agentes (ABDELHAMID M. *et al.*, 2022).

Apesar da ausência inicial de ensaios randomizados exclusivamente dedicados à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, estudos de grande escala que incluíram pacientes com FEVE acima de 40% demonstraram efeitos consistentes dos iSGLT2 nesse subgrupo. Análises de subgrupos fornecem evidências crescentes de redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e desfechos cardiovasculares adversos, sustentando o racional para sua incorporação no manejo da ICfEp. Diante desse panorama, torna-se fundamental consolidar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a eficácia dos iSGLT2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, objetivo central do presente trabalho (TOMASONI D. *et al.*, 2022). Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é analisar de forma crítica e sistematizada a eficácia dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGLT2) no manejo da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICfEp).

METODOLOGIA:

O presente estudo trata-se de uma Revisão Bibliográfica realizada no período de Janeiro a Fevereiro de 2026. As buscas da literatura foram feitas nas bases de dados PubMed e Scientific Electronic Library Online (SciELO) por meio dos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) AND (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors). Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas Português, Inglês, Espanhol e Francês; publicados no período de 2013 a 2026 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão, meta-análise), 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 associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 1.555 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 10 estudos do PubMed para compor a coletânea.

DISCUSSÃO:

Os achados do presente estudo demonstram que, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e intermediária, o uso de inibidores de SGLT2 não esteve associado a melhorias independentes nos parâmetros estruturais e funcionais do átrio esquerdo. Apesar de diferenças observadas na análise univariada, especialmente no índice de fluxo atrial esquerdo, essas associações perderam significância após ajustes multivariados, sugerindo influência relevante de fatores de confusão basais. Esse padrão reforça a interpretação de que os benefícios dos iSGLT2 podem ser modulados pelo estágio da doença e pela carga de comorbidades, especialmente o diabetes mellitus e o uso intensivo de diuréticos, conforme observado em estudos clínicos recentes (DUMAN H. et al., 2025). A confirmação desses achados

após o pareamento por escore de propensão fortalece a robustez metodológica e a validade interna da análise.

As diferenças basais identificadas entre os grupos tratados e não tratados com iSGLT2 refletem, em grande parte, a prática clínica contemporânea, na qual esses fármacos são preferencialmente prescritos a pacientes com insuficiência cardíaca mais avançada e maior complexidade clínica. A maior prevalência de diabetes mellitus, o uso mais frequente de antagonistas dos receptores mineralocorticoides e diuréticos de alça, bem como a menor fração de ejeção ventricular esquerda, indicam um perfil de maior gravidade no grupo SGLT2+. Esse viés de indicação terapêutica pode explicar a ausência de efeitos independentes na remodelação atrial, mesmo diante de mecanismos fisiológicos favoráveis descritos experimentalmente (DUMAN H. et al., 2025). Resultados semelhantes foram observados em análises secundárias do EMPA-HEART CardioLink-6, nas quais não se demonstrou impacto significativo no volume ou função do átrio esquerdo em populações com insuficiência cardíaca (TANG H. et al., 2024).

Embora evidências experimentais sugiram efeitos benéficos dos inibidores de SGLT2 na estrutura e função do átrio esquerdo, a tradução desses achados para o cenário clínico permanece inconsistente. Modelos animais de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada demonstraram redução da remodelação atrial e melhora da função mitocondrial com o uso de sotagliflozina, sugerindo um potencial efeito cardioprotetor direto. No entanto, estudos clínicos em humanos apresentaram resultados divergentes, com alguns demonstrando melhora da deformação atrial e outros não evidenciando alterações estruturais ou funcionais significativas, o que está em consonância com os achados do presente estudo (JHUND P. S. et al., 2021).

Os mecanismos propostos para os potenciais benefícios atriais dos iSGLT2 incluem redução da pré-carga e pós-carga, melhora da função diastólica ventricular e diminuição das pressões de enchimento cardíaco. Além disso, seus efeitos natriuréticos e diuréticos osmóticos podem reduzir a sobrecarga volumétrica e o estresse parietal do átrio esquerdo, retardando o processo de remodelação atrial (MCMURRAY J. J. V. et al., 2019). No nível celular, estudos demonstram melhora da homeostase do cálcio, redução do estresse oxidativo e otimização da função mitocondrial, fatores que poderiam

teoricamente preservar a função atrial ao longo do tempo. Contudo, esses efeitos podem ser insuficientes para superar o impacto da disfunção ventricular avançada em populações com insuficiência cardíaca estabelecida (SHEN X; SHEN X, 2022).

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo emerge como o principal determinante da estrutura e função do átrio esquerdo, independentemente do uso de terapias farmacológicas específicas. No presente estudo, a forte correlação entre o índice de volume atrial esquerdo e a relação E/A mitral reforça a interdependência entre a dinâmica do enchimento ventricular e o remodelamento atrial, achado amplamente descrito na literatura. A ausência de modificação significativa dessa relação com o uso de iSGLT2 sugere que esses fármacos não alteram substancialmente o acoplamento ventrículo-átrio em pacientes com ICFER e ICFERm, corroborando observações prévias em populações semelhantes (DUMAN H. et al., 2025).

Nesse contexto, é plausível que os benefícios clínicos dos inibidores de SGLT2 se manifestem predominantemente no nível ventricular e sistêmico, com impacto mais pronunciado na redução de hospitalizações e eventos cardiovasculares do que na remodelação atrial isolada. Ensaios como DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram reduções consistentes em hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes mellitus, reforçando o papel desses agentes como modificadores de desfechos clínicos maiores (JHUND P. S. et al., 2021). No entanto, tais benefícios não necessariamente se traduzem em alterações mensuráveis na estrutura atrial em curto ou médio prazo (MCMURRAY J. J. V. et al., 2019).

A evidência proveniente de meta-análises em rede reforça a superioridade das terapias combinadas, especialmente aquelas que incluem inibidores de SGLT2, na redução da mortalidade e hospitalizações em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. A associação de IECA ou ARNI, betabloqueadores, antagonistas dos receptores mineralocorticoides e iSGLT2 foi consistentemente classificada entre as estratégias terapêuticas mais. Esses dados sugerem que o benefício dos iSGLT2 deve ser interpretado dentro de um contexto de terapia multidroga

otimizada, e não como efeito isolado sobre parâmetros estruturais específicos (TANG H. et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de individualização terapêutica, especialmente em pacientes com múltiplas comorbidades e maior gravidade da insuficiência cardíaca. Embora os iSGLT2 apresentem perfil de segurança favorável, o risco potencial de eventos adversos relacionados à polifarmácia deve ser considerado, particularmente em populações mais idosas e frágeis (TANG H. et al., 2024). Assim, a ausência de impacto independente na função atrial não diminui o valor clínico desses agentes, mas delimita suas expectativas terapêuticas (JHUND P. S. et al., 2021).

As limitações metodológicas inerentes aos estudos observacionais, incluindo viés de indicação e heterogeneidade das populações, devem ser reconhecidas ao interpretar os resultados. Apesar do uso de análises multivariadas e pareamento por escore de propensão, não é possível excluir completamente a presença de confundidores residuais, especialmente relacionados à gravidade da doença e à terapia de base (DUMAN H. et al., 2025). Além disso, a ausência de dados longitudinais limita a avaliação de possíveis efeitos tardios dos iSGLT2 na remodelação atrial (MCMURRAY J. J. V. et al., 2019).

Por fim, futuros ensaios clínicos randomizados e prospectivos são essenciais para elucidar definitivamente os efeitos dos inibidores de SGLT2 na estrutura e função do átrio esquerdo. Estudos com maior duração de seguimento, estratificação por status glicêmico e utilização de métodos avançados de imagem cardíaca, como ressonância magnética e ecocardiografia tridimensional, podem fornecer maior sensibilidade para detectar alterações sutis no remodelamento atrial (SHEN X; SHEN X, 2022). Esses esforços serão fundamentais para refinar o papel dos iSGLT2 no espectro completo da insuficiência cardíaca (MCMURRAY J. J. V. et al., 2019).

CONCLUSÃO:

À luz das evidências discutidas ao longo deste trabalho, conclui-se que os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 representam uma estratégia terapêutica eficaz na insuficiência cardíaca, com benefícios clínicos consistentes ao longo do espectro da fração de ejeção, especialmente no que se refere à redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares adversos. Contudo, no contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e levemente reduzida, os resultados indicam que tais benefícios não se traduzem necessariamente em modificações independentes e mensuráveis da estrutura e função do átrio esquerdo, particularmente quando consideradas análises ajustadas para variáveis clínicas e ecocardiográficas basais.

Os achados reforçam a noção de que os efeitos dos iSGLT2 parecem atuar predominantemente por mecanismos hemodinâmicos, metabólicos e sistêmicos, com impacto mais evidente nos desfechos clínicos do que na remodelação atrial isolada. A forte associação entre disfunção diastólica ventricular e alterações atriais observada neste estudo destaca o papel central do ventrículo esquerdo como determinante da fisiopatologia atrial, limitando o potencial de reversão estrutural do átrio por intervenções farmacológicas isoladas em estágios mais avançados da doença.

Dessa forma, embora os iSGLT2 devam ser reconhecidos como componentes fundamentais da terapia contemporânea da insuficiência cardíaca, seus efeitos sobre parâmetros ecocardiográficos atriais devem ser interpretados com cautela, especialmente em populações com maior gravidade clínica e múltiplas comorbidades. Estudos prospectivos, randomizados e com seguimento prolongado são necessários para esclarecer se benefícios estruturais tardios podem emergir em subgrupos específicos de pacientes ou em fases mais precoces da insuficiência cardíaca, contribuindo para um refinamento ainda maior do manejo dessa condição complexa e heterogênea.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

ABDELHAMID, Magdy et al. Egyptian expert opinion for the use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*, v. 9, n. 2, p. 800-811, 2022.

DUMAN, Hakan et al. SGLT2 inhibitors and left atrial function in heart failure with reduced or mildly reduced ejection fraction. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 25, n. 1, p. 813, 2025.

JHUND, Pardeep S. et al. Dapagliflozin and recurrent heart failure hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of DAPA-HF. *Circulation*, v. 143, n. 20, p. 1962-1972, 2021.

MCMURRAY, John J. V. et al. A trial to evaluate the effect of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *European Journal of Heart Failure*, v. 21, n. 5, p. 665-675, 2019.

MO, Xingchun; LU, Ping; YANG, Xiaojing. Efficacy of sacubitril-valsartan and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, v. 46, n. 10, p. 1137-1145, 2023.

SHEN, Xizi; SHEN, Xingping. Promise of sodium–glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure with mildly reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*, v. 9, n. 4, p. 2239-2248, 2022.

TANG, Huilin et al. The most effective combination of pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders*, v. 24, n. 1, p. 666, 2024.

TOMASONI, Daniela et al. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, v. 24, n. 3, p. 431-441, 2022.



YU, Hongtao; BASU, Sanchita; HALLOW, K. Melissa. Cardiac and renal function interactions in heart failure with reduced ejection fraction: A mathematical modeling analysis. PLoS Computational Biology, v. 16, n. 8, p. e1008074, 2020.