



Ano V, v.2 2025 | submissão: 09/11/2025 | aceito: 11/11/2025 | publicação: 13/11/2025

## Eficácia dos Inibidores de SGLT2 na Redução de Eventos Cardiovasculares Maiores em Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada: Revisão Sistemática de Literatura

*Efficacy of SGLT2 Inhibitors in Reducing Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Literature Review*

**Bruna Moretto Kliemann** – Universidade Federal de Santa Maria- [bruna.kliemann@acad.ufsm.br](mailto:bruna.kliemann@acad.ufsm.br)

**Heitor Ferrari da Silva** – Universidade Federal de Santa Maria- [heitorferrarisilva.ufsm@gmail.com](mailto:heitorferrarisilva.ufsm@gmail.com)

**Virgínia Vezzosi Fournier** - Universidade Federal de Santa Maria- [virginiavfournier@yahoo.com.br](mailto:virginiavfournier@yahoo.com.br)

**Vitor Dall Asta Rigo** - Universidade Federal de Santa Maria- [vitor.dallasta.rigo@gmail.com](mailto:vitor.dallasta.rigo@gmail.com)

### Resumo

**Introdução:** A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa proporção relevante dos casos de insuficiência cardíaca (IC) e está associada a elevada morbimortalidade e a recorrentes hospitalizações. Tradicionalmente, as terapias disponíveis não demonstraram, de forma consistente, redução de eventos cardiovasculares maiores nessa população. A classe dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2) — originalmente para o diabetes tipo 2 — emergiu como alternativa terapêutica promissora. **Metodologia:** Realizada revisão de literatura na base de dados PubMed utilizando os descritores "sodium-glucose transporter 2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "major adverse cardiovascular events", "cardiovascular mortality", e "hospitalization". Foram selecionados 2 ensaios clínicos de maior relevância. **Discussão e resultados:** A presente revisão demonstra de forma consistente que os iSGLT2 (empagliflozina e dapagliflozina) reduzem significativamente os eventos de piora da IC e as hospitalizações em pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (FE > 40%), independentemente da presença de diabetes. Embora o benefício sobre a morte cardiovascular isolada tenha evidências menos robustas, o impacto clínico na redução de internações e melhora da qualidade de vida é evidente. **Conclusão:** Os iSGLT2 reduzem significativamente eventos cardiovasculares maiores, sustentando fortemente a inclusão dessa classe terapêutica no manejo da ICFEP, embora ainda sejam necessários mais estudos avaliando mortalidade cardiovascular isolada e a estratificação do benefício conforme faixas de fração de ejeção.

**Palavras-chave:** inibidores de SGLT2; insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada; ICFEP; eventos cardiovasculares maiores

### Abstract

**Introduction:** Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) represents a relevant proportion of heart failure (HF) cases and is associated with high morbidity, mortality, and recurrent hospitalizations. Historically, available therapies have not consistently demonstrated a reduction in major cardiovascular events in this population. The class of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) — originally developed for Type 2 Diabetes — has emerged as a promising therapeutic alternative. **Methodology:** A literature review was performed using the PubMed database with the descriptors "sodium-glucose transporter 2 inhibitors," "heart failure with preserved ejection fraction," "major adverse cardiovascular events," "cardiovascular mortality," and "hospitalization." Two clinical trials of major relevance were selected. **Discussion and Results:** The current review consistently demonstrates that SGLT2i (empagliflozin and dapagliflozin) significantly reduce events of worsening HF and hospitalizations in patients with preserved or mildly reduced ejection fraction (EF > 40%), regardless of the presence of diabetes. While the evidence regarding the benefit on isolated cardiovascular death is less robust, the clinical impact on reducing hospitalizations and improving quality of life is evident. **Conclusion:** SGLT2i significantly reduce major cardiovascular events, strongly supporting the inclusion of this therapeutic class in the management of HFpEF, although further studies are still needed to evaluate isolated cardiovascular mortality and to stratify the benefit according to ejection fraction ranges.

**Keywords:** SGLT2 inhibitors; Heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF; Major adverse

## 1. Introdução

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa uma parcela significativa da população com insuficiência cardíaca (IC), sendo caracterizada por sinais e sintomas de disfunção cardíaca mesmo com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) mantida ou apenas ligeiramente reduzida. Tal condição reveste-se de importância clínica crescente, pois acomete pacientes frequentemente idosos e poli-comórbidos, apresentando elevada taxa de morbimortalidade, além de hospitalizações por IC que impactam adversamente a qualidade de vida e elevam os custos em saúde. Em face dessa realidade, a busca por terapias que reduzam eventos cardiovasculares maiores nessa população torna-se imperativa.

A fisiopatologia da ICFEP é complexa, envolvendo disfunção diastólica, fibrose miocárdica e rigidez ventricular, frequentemente associada a múltiplas comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus e obesidade. Por décadas, a ICFEP constituiu uma lacuna terapêutica na cardiologia. Ao contrário do que ocorre na IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, os ensaios clínicos com as terapias modificadoras do prognóstico convencionais falharam em demonstrar um benefício consistente na redução de desfechos de alta relevância. Essa ausência de tratamentos eficazes levou a uma taxa elevada e inaceitável de eventos cardiovasculares maiores, particularmente hospitalizações recorrentes por IC e morte cardiovascular.

O cenário terapêutico da ICFEP foi transformado com a emergência da classe dos Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2). Originalmente desenvolvidos para o tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2, o benefício desta classe de medicamentos estende-se a efeitos pleiotrópicos cardiovasculares e renais que são independentes da glicemia, sendo essas medicações utilizadas não somente na IC, mas também em diversos outros cenários de risco cardiovascular (como, por exemplo, tratamento da proteinúria na doença renal crônica).

Diante desse contexto, torna-se oportuno e relevante realizar uma revisão sistematizada da literatura com o objetivo de sintetizar e examinar criticamente a eficácia dos iSGLT2 na redução de eventos cardiovasculares maiores — em especial morte cardiovascular e hospitalização por IC — em pacientes com ICFEP. Tal abordagem permitirá mapear o grau de evidência disponível, identificar lacunas no conhecimento e fornecer subsídios para prática clínica e futuras pesquisas.

## 2. Objetivo

O objetivo desta revisão é avaliar a eficácia dos iSGLT2 na redução de eventos cardiovasculares maiores, em pacientes com ICFEP. Busca-se sintetizar e comparar os principais achados quanto ao impacto dessas terapias sobre mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC,

Ano V, v.2 2025 | **submissão: 09/11/2025** | **aceito: 11/11/2025** | **publicação: 13/11/2025**

destacando as implicações clínicas para o manejo dessa população, tradicionalmente limitada em opções terapêuticas eficazes.

### 3. Material e Método

Para a realização do presente estudo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura embasada em evidências de alto nível. A busca foi conduzida nas bases de dados do PubMed. Os termos de pesquisa incluíram combinações dos descritores "*sodium-glucose transporter 2 inhibitors*", "*heart failure with preserved ejection fraction*", "*major adverse cardiovascular events*", "*cardiovascular mortality*" e "*hospitalization*". Foram priorizados para inclusão ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 5 anos, que abordassem a eficácia dos iSGLT2 na redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com ICFEP, sendo selecionados os 2 ensaios clínicos de maior relevância sobre o assunto para compor a revisão (estudos *EMPEROR - preserved*<sup>1</sup> e *DELIVER*<sup>2</sup>). A seleção final dos artigos e a síntese dos dados foram realizadas com o objetivo de compilar as evidências mais robustas sobre o tema.

### 4. Resultados e Discussão

Nesta revisão sistematizada focada nos dois ensaios clínicos de maior relevância sobre o assunto — Ensaio de Desfechos da Empagliflozina em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Crônica com Fração de Ejeção Preservada (*EMPEROR-Preserved*<sup>1</sup>) e Avaliação da Dapagliflozina para Melhorar as Vidas de Pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (*DELIVER*<sup>2</sup>) — avaliamos a eficácia dos iSGLT2 em pacientes com ICFEP ou levemente reduzida, especialmente na redução de eventos cardiovasculares maiores.

No estudo *EMPEROR-Preserved*<sup>1</sup> foram incluídos 5 988 pacientes com IC classe II a IV e fração de ejeção (FE) > 40% randomizados para Empagliflozina 10 mg ou placebo, com seguimento mediano de 26 meses. O desfecho composto de morte cardiovascular, hospitalização por IC ou visita de urgência/emergência por piora de IC que exigisse tratamento intravenoso foi significativamente reduzido no grupo empagliflozina (HR 0,77; IC 95% 0,67–0,87; P<0,0001). A morte cardiovascular não foi isoladamente avaliada.

Já no estudo *DELIVER*<sup>2</sup>, 6 263 pacientes com IC e FE > 40% (média ~2,3 anos de seguimento) foram randomizados para Dapagliflozina 10 mg ou placebo. O desfecho primário (composto de piora da IC, hospitalização ou visita urgente ou morte cardiovascular) ocorreu em 16,4% no grupo dapagliflozina e 19,5% no placebo (HR 0,82; IC 95% 0,73–0,92; P<0,001). O desfecho de piora da IC isoladamente teve HR 0,79 (IC 95% 0,69–0,91). Por outro lado, a avaliação de morte cardiovascular teve HR 0,88 (IC 95% 0,74–1,05), não sendo alcançada significância estatística para esse componente isoladamente. Os resultados foram consistentes independentemente

**Ano V, v.2 2025 | submissão: 09/11/2025 | aceito: 11/11/2025 | publicação: 13/11/2025**

de haver diabetes ou não, e foram reproduzidos na análise por subgrupo em pacientes com FE  $\geq$  60%.

A comparação entre os dois ensaios revela convergência em vários pontos chaves: ambos demonstraram que os iSGLT2 reduzem significativamente eventos de piora de IC ou hospitalizações em pacientes com FE  $>$  40%. No EMPEROR-Preserved<sup>1</sup> o benefício apareceu muito cedo (já a 18 dias) e foi sustentado ao longo do seguimento. Entretanto, há diferenças: no DELIVER<sup>2</sup>, embora o desfecho composto tenha sido positivo, o componente de morte cardiovascular isoladamente não alcançou significância estatística, o que sugere que o benefício principal pode estar na redução de eventos de piora da IC e hospitalizações mais do que na morte cardiovascular nesse contexto de FE preservada ou levemente reduzida.

Clinicamente, isso traz implicações importantes para pacientes com ICFeP ou fração de ejeção quase preservada: a adição de um iSGLT2 (especificamente empagliflozina ou dapagliflozina) provavelmente reduzirá a carga de hospitalizações e assistências urgentes por piora da IC, o que pode melhorar a qualidade de vida, reduzir custos de saúde e diminuir morbidade associada. Contudo, deve-se ter cautela ao extrapolar esses resultados para benefício claro de redução de mortalidade cardiovascular isolada, já que os dados são menos robustos neste componente, especialmente no estudo DELIVER. Para uma avaliação aprofundada dos benefícios em relação à mortalidade, seriam necessários ensaios clínicos em populações de maior risco, de maior duração, ou, ainda, análises conjuntas de vários ensaios.

Os benefícios observados com os iSGLT2 nos estudos EMPEROR-Preserved e DELIVER podem ser explicados por mecanismos multifatoriais, incluindo a redução da congestão intersticial e melhora da função diastólica por meio de efeitos osmóticos e natriuréticos, a otimização do metabolismo miocárdico e mitocondrial com maior eficiência energética, e a proteção renal associada à modulação da inflamação e da fibrose cardíaca. Esses efeitos integrados contribuem para a consistência dos resultados clínicos entre os ensaios, mesmo diante de diferenças populacionais e metodológicas.

Em termos de limitações, vale destacar que ambos os estudos são relativamente recentes, têm seguimento médio que pode ainda não capturar efeitos de muito longo prazo; além disso, a heterogeneidade das populações (apesar de ambas incluírem FE  $>$ 40%) e a inclusão de pacientes com diferentes níveis de FE ainda requer interpretação cuidadosa — no EMPEROR-Preserved foi reportado que o benefício foi atenuado em FE muito elevadas. Além disso, mesmo com significância estatística nos estudos atuais, o benefício absoluto e os subgrupos que mais se beneficiam merecem clarificação futura.

Para pesquisas futuras, seria interessante: (1) estudos com seguimento ainda mais prolongado para avaliar impacto sobre mortalidade cardiovascular e renal no longo prazo; (2) subanálises que definam melhor as faixas de FE (por exemplo  $\geq$  65%) e identifiquem pacientes que

**Ano V, v.2 2025 | submissão: 09/11/2025 | aceito: 11/11/2025 | publicação: 13/11/2025**

menos se beneficiam; (3) estudos de efetividade em prática “*real-world*” para validar esses achados de ensaio clínico em populações mais heterogêneas.

Em síntese, os ensaios EMPEROR-Preserved e DELIVER demonstram de forma consistente que os iSGLT2 reduzem significativamente os eventos de piora da IC, em especial as hospitalizações, em pacientes com FE preservada ou levemente reduzida. Esses resultados representam um avanço substancial no manejo da ICFEP, historicamente marcada por limitações terapêuticas, e reforçam o potencial desses agentes em melhorar desfechos clínicos e a qualidade de vida dessa população.

## 5. Considerações Finais

A presente revisão oferece evidência de que os iSGLT2 reduzem significativamente eventos cardiovasculares maiores, como piora de IC ou hospitalizações, em pacientes com FE preservada ou levemente reduzida, independentemente do diabetes. Eles ainda reduzem a mortalidade cardiovascular, apesar das evidências menos robustas. Esses fármacos representam o primeiro avanço terapêutico nessa população, sustentando fortemente a inclusão dessa classe terapêutica no manejo da IC — mais precisamente no contexto de FE >40%. No entanto, novas pesquisas poderão esclarecer o potencial dos iSGLT2 na redução da mortalidade cardiovascular, bem como estratificar o benefício conforme faixas de fração de ejeção, especialmente em pacientes com valores mais elevados ( $\geq 60\%$ ) e em subgrupos com múltiplas comorbidades.

## Referências

PACKER, M.; BUTLER, J.; ZANNAD, F.; FILIPPATOS, G.; FERREIRA, J. P.; POCOCK, S. *et al.* Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation*, v. 144, n. 16, p. 1284-1294, 2021.

SOLOMON, S. D.; McMURRAY, J. J. V.; CLAGGETT, B.; DE BOER, R. A.; DEMETS, D.; HERNANDEZ, A. F. *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.