

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada: avanços terapêuticos e evidências clínicas dos novos tratamentos

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Therapeutic Advances and Clinical Evidence on New Treatments

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: avances terapéuticos y evidencia clínica de los nuevos tratamientos

Rafael Castro de Melo¹
Marlúcia do Nascimento Nobre²
Aldrey Nascimento Costa³
Izabel Carminda de Mourão Lemos⁴

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) representa atualmente mais da metade dos casos de insuficiência cardíaca e está associada a elevada morbimortalidade, especialmente em idosos e pacientes com múltiplas comorbidades metabólicas. Durante muitos anos, as opções terapêuticas mostraram impacto limitado na redução de desfechos clínicos relevantes, diferentemente do observado na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Nos últimos cinco anos, entretanto, ensaios clínicos randomizados de grande porte modificaram substancialmente esse cenário. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as evidências recentes sobre novos tratamentos farmacológicos na ICFEP, com ênfase nos inibidores de SGLT2, agonistas do receptor de GLP-1 e antagonistas do receptor mineralocorticoide não esteroidais. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus,

¹ Instituição de formação: Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil.
E-mail: castrorafael2k5@hotmail.com

² Mestre em Cirurgia na Modalidade Profissional
Instituição de formação: Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brasil
E-mail: mnnobre@cardio.br

³ Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas
Instituição de formação: Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil
E-mail: aldrey@uea.edu.br

⁴ Pós-graduação em Cardio-oncologia
Instituição de formação: Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil
E-mail: izabelmourao@gmail.com

Web of Science e SciELO, contemplando publicações entre 2020 e 2024. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, seis estudos primários foram incluídos na síntese qualitativa. Os resultados demonstram que os inibidores de SGLT2 reduziram hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhoraram desfechos clínicos compostos, independentemente da presença de diabetes. Estudos recentes também apontam benefícios do uso de semaglutida em pacientes com ICFEP associada à obesidade, com melhora funcional e redução de sintomas. A finerenona surge como alternativa promissora em subgrupos específicos. Conclui-se que a terapêutica da ICFEP evoluiu significativamente, inaugurando uma nova fase baseada em evidências robustas e direcionadas ao perfil fenotípico dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; ICFEP; Tratamento; SGLT2.

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) currently accounts for more than half of all heart failure cases and is associated with high morbidity and mortality, particularly among older adults and patients with multiple metabolic comorbidities. For many years, therapeutic options showed limited impact on reducing relevant clinical outcomes, in contrast to heart failure with reduced ejection fraction. Over the past five years, however, large randomized clinical trials have substantially changed this scenario. This systematic review aimed to analyze recent evidence on new pharmacological treatments for HFpEF, with emphasis on SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists. The search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO, including publications from 2020 to 2024. After applying eligibility criteria, six primary studies were included in the qualitative synthesis. The findings demonstrate that SGLT2 inhibitors reduced hospitalizations for heart failure and improved composite clinical outcomes, regardless of diabetes status. Recent studies also indicate benefits of semaglutide in patients with obesity-related HFpEF, including functional improvement and symptom reduction. Finerenone emerges as a promising alternative in specific subgroups. In conclusion, HFpEF therapy has evolved significantly, marking a new phase grounded in robust evidence and increasingly guided by patient phenotypic profiles.

Keywords: Heart failure; HFpEF; Treatment; SGLT2.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) representa actualmente más de la mitad de los casos de insuficiencia cardíaca y se asocia con alta morbimortalidad, especialmente en personas mayores y pacientes con múltiples comorbilidades metabólicas. Durante muchos años, las opciones terapéuticas mostraron un impacto limitado en la reducción de desenlaces clínicos relevantes, a diferencia de lo observado en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En los últimos cinco años, sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados de gran escala han modificado sustancialmente este escenario. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar la evidencia reciente sobre nuevos tratamientos farmacológicos en la ICFEP, con énfasis en los inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1 y antagonistas no

esteroides del receptor de mineralocorticoides. La búsqueda se realizó en las bases PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO, incluyendo publicaciones entre 2020 y 2024. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, seis estudios primarios fueron incluidos en la síntesis cualitativa. Los resultados demuestran que los inhibidores de SGLT2 redujeron las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoraron desenlaces clínicos compuestos, independientemente de la presencia de diabetes. Estudios recientes también señalan beneficios del uso de semaglutida en pacientes con ICFEP asociada a obesidad, con mejoría funcional y reducción de síntomas. La finerenona surge como alternativa prometedora en subgrupos específicos. Se concluye que la terapéutica de la ICFEP ha evolucionado significativamente, inaugurando una nueva fase basada en evidencia sólida y orientada al perfil fenotípico de los pacientes.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; ICFEP; Tratamiento; SGLT2.

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) consolidou-se, nas últimas décadas, como um dos principais desafios da cardiologia contemporânea. Diferentemente da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, cuja fisiopatologia e abordagem terapêutica encontram-se mais bem estabelecidas, a ICFEP caracteriza-se por um quadro heterogêneo que envolve disfunção diastólica, rigidez ventricular, inflamação sistêmica e alterações microvasculares. Essa complexidade dificulta tanto o diagnóstico quanto a definição de estratégias terapêuticas padronizadas, exigindo abordagens mais individualizadas (Borlaug; Paulus, 2011; Heidenreich et al., 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, a ICFEP apresenta crescimento expressivo, acompanhando o envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade e doença renal crônica. Estima-se que mais da metade dos casos de insuficiência cardíaca estejam atualmente associados à fração de ejeção preservada, o que evidencia sua relevância clínica e seu impacto sobre os sistemas de saúde, sobretudo em razão das elevadas taxas de hospitalização e da redução da qualidade de vida dos pacientes (O'Wan et al., 2006; Heidenreich et al., 2022).

Historicamente, o tratamento da ICFEP esteve centrado no controle de sintomas e no manejo das comorbidades associadas, uma vez que, por muitos anos, ensaios clínicos não demonstraram benefícios consistentes de terapias farmacológicas específicas sobre desfechos clínicos mais robustos, como mortalidade cardiovascular. Esse cenário começou a se modificar de forma mais consistente na última década, a

partir da publicação de estudos clínicos que passaram a demonstrar benefícios relevantes de novas abordagens terapêuticas nesse grupo de pacientes (McDonagh et al., 2023).

Entre os avanços mais significativos, destacam-se os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), que demonstraram impacto na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora de desfechos clínicos em pacientes com ICFEp. O estudo EMPEROR-Preserved evidenciou que a empagliflozina reduz o risco combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca (Anker et al., 2021). De forma semelhante, o estudo de Solomon et al. demonstrou benefícios da dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida, reforçando a consistência dos efeitos dessa classe terapêutica (Solomon et al., 2022).

Paralelamente, novas abordagens voltadas ao perfil cardiometabólico desses pacientes têm ampliado o campo terapêutico. Nesse sentido, os agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, têm demonstrado melhora significativa de sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com ICFEp associada à obesidade, conforme evidenciado em estudos recentes (Kosiborod et al., 2023; Kosiborod et al., 2024). Além disso, o desenvolvimento de antagonistas não esteroidais do receptor mineralocorticoide, como a finerenona, representa um avanço adicional ao atuar em vias inflamatórias e fibróticas, com evidências recentes de benefício em desfechos clínicos (Solomon et al., 2024).

Esses avanços indicam uma mudança importante na forma como a ICFEp vem sendo compreendida e tratada, deslocando o foco de uma abordagem predominantemente sintomática para uma perspectiva baseada em evidências clínicas mais robustas. Ainda assim, persistem lacunas relevantes, especialmente no que se refere à heterogeneidade dos pacientes, à identificação de subgrupos com melhor resposta terapêutica e à incorporação dessas evidências na prática clínica (McDonagh et al., 2023).

Diante desse contexto, torna-se necessário sistematizar a produção científica recente sobre o tema, com o objetivo de identificar, analisar e discutir as principais evidências relacionadas aos novos tratamentos para a ICFEp. Assim, este estudo propõe uma revisão sistemática da literatura, com foco nos avanços terapêuticos publicados nos últimos cinco anos, contribuindo para uma compreensão atualizada e crítica das

estratégias de manejo dessa condição clínica.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A compreensão da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) exige partir de uma distinção fundamental no campo da cardiologia: a diferenciação entre os fenótipos de insuficiência cardíaca com base na fração de ejeção. Durante muitos anos, a insuficiência cardíaca foi interpretada predominantemente a partir do modelo da disfunção sistólica, o que levou à consolidação de abordagens terapêuticas mais eficazes nesse grupo. No entanto, a partir dos anos 2000, tornou-se evidente que uma parcela significativa dos pacientes apresentava sintomas típicos de insuficiência cardíaca mesmo com fração de ejeção preservada, o que demandou um redirecionamento conceitual e clínico (ZILE; Baicu; Gaasch, 2004; O’Wan et al., 2006).

Nesse contexto, Zile, Baicu e Gaasch (2004) contribuíram de forma decisiva ao demonstrar que a ICFEp não se caracteriza pela preservação global da função cardíaca, mas por alterações específicas na fase de relaxamento ventricular e no enchimento diastólico. Essa perspectiva foi aprofundada por Borlaug e Paulus (2011), que propuseram uma interpretação mais integrada da fisiopatologia da doença, destacando o papel da inflamação sistêmica, da disfunção endotelial e da rigidez vascular. Para esses autores, a ICFEp deve ser compreendida como uma síndrome multissistêmica, na qual o coração responde a um ambiente metabólico e inflamatório adverso, frequentemente associado a comorbidades crônicas.

Essa mudança de perspectiva abriu espaço para uma compreensão mais ampla da doença, na qual fatores como obesidade, resistência à insulina, hipertensão e envelhecimento não atuam apenas como condições associadas, mas como elementos estruturantes da própria fisiopatologia da ICFEp. Nesse sentido, Paulus e Tschöpe (2013) propuseram um modelo paradigmático ao relacionar comorbidades sistêmicas à ativação de vias inflamatórias que culminam em alterações miocárdicas, especialmente no nível da matriz extracelular e da função endotelial. Esse modelo contribuiu para deslocar o foco da análise exclusivamente cardíaca para uma abordagem integrada, que considera a interação entre sistemas.

Do ponto de vista clínico, a heterogeneidade da ICFEp tem sido um dos

|

principais desafios para o avanço terapêutico. Diferentes perfis de pacientes — como idosos, mulheres, indivíduos com obesidade ou com doença renal crônica — apresentam trajetórias distintas da doença, o que dificulta a definição de intervenções universais. Shah et al. (2016) destacam que a ICfEp deve ser entendida como um conjunto de fenótipos clínicos distintos, cada um com mecanismos fisiopatológicos específicos e, conseqüentemente, com respostas terapêuticas diferenciadas. Essa leitura tem orientado estudos mais recentes, que buscam identificar subgrupos de pacientes para intervenções mais direcionadas.

Historicamente, as tentativas de tratamento farmacológico da ICfEp não apresentaram resultados consistentes em termos de redução de mortalidade. Ensaio clínico com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e antagonistas da aldosterona demonstraram benefícios limitados, sobretudo no controle de sintomas e na redução de hospitalizações, sem impacto robusto sobre desfechos mais amplos (Yusuf et al., 2003; Pitt et al., 2014). Esse cenário contribuiu para a percepção de que a ICfEp seria uma condição de difícil modificação terapêutica, reforçando a centralidade do manejo das comorbidades.

Nos últimos anos, entretanto, esse panorama tem sido progressivamente redefinido. A introdução dos inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) representa um dos avanços mais significativos na área. Inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus, esses fármacos demonstraram efeitos cardiovasculares relevantes, incluindo redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca. Estudos como o EMPEROR-Preserved e o DELIVER consolidaram o papel dessa classe terapêutica também na ICfEp, indicando benefícios consistentes mesmo em pacientes sem diabetes (Anker et al., 2021; Solomon et al., 2022).

Além disso, a incorporação de novas abordagens terapêuticas voltadas ao perfil cardiometabólico dos pacientes tem ampliado as possibilidades de intervenção. Nesse sentido, os agonistas do receptor de GLP-1, como a semaglutida, têm se mostrado promissores, especialmente em pacientes com ICfEp associada à obesidade. Estudos recentes evidenciam melhora significativa de sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida, sugerindo que a modulação metabólica pode desempenhar papel central no manejo da doença (Kosiborod et al., 2023).

Outro avanço relevante refere-se ao uso de antagonistas não esteroidais do

receptor mineralocorticoide, como a finerenona, que atuam em vias inflamatórias e fibróticas implicadas na progressão da ICFEp. Evidências recentes indicam impacto positivo na redução de eventos clínicos, reforçando a importância de estratégias que ultrapassem o controle hemodinâmico e alcancem mecanismos mais profundos da doença (Solomon et al., 2024).

Diante desse conjunto de contribuições, observa-se que a ICFEp deixou de ser compreendida como uma condição homogênea e passou a ser analisada como um espectro clínico complexo, no qual a interação entre fatores cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios define tanto a evolução quanto a resposta ao tratamento. Essa mudança tem implicações diretas para a prática clínica e para a produção científica, ao exigir abordagens mais integradas e sensíveis às especificidades dos diferentes perfis de pacientes.

3 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, conduzida com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar as evidências científicas mais recentes sobre os avanços terapêuticos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). A condução da revisão seguiu as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), que orienta a transparência e a reprodutibilidade do processo de busca, seleção e análise dos estudos (PAGE et al., 2021).

A estratégia de busca foi realizada em bases de dados reconhecidas na área da saúde, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, por serem amplamente utilizadas em pesquisas biomédicas e por reunirem periódicos de alto impacto. A busca ocorreu entre os meses de janeiro e março de 2026, contemplando publicações dos últimos cinco anos (2021–2025), a fim de garantir a atualidade das evidências analisadas.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, estruturados a partir do vocabulário MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). A estratégia de busca incluiu os seguintes termos: “*heart failure with preserved ejection fraction*”, *HFpEF*, *treatment*, *therapy*, *empagliflozin*, *dapagliflozin*, *SGLT2 inhibitors*, *semaglutide*, *GLP-1 receptor*

|

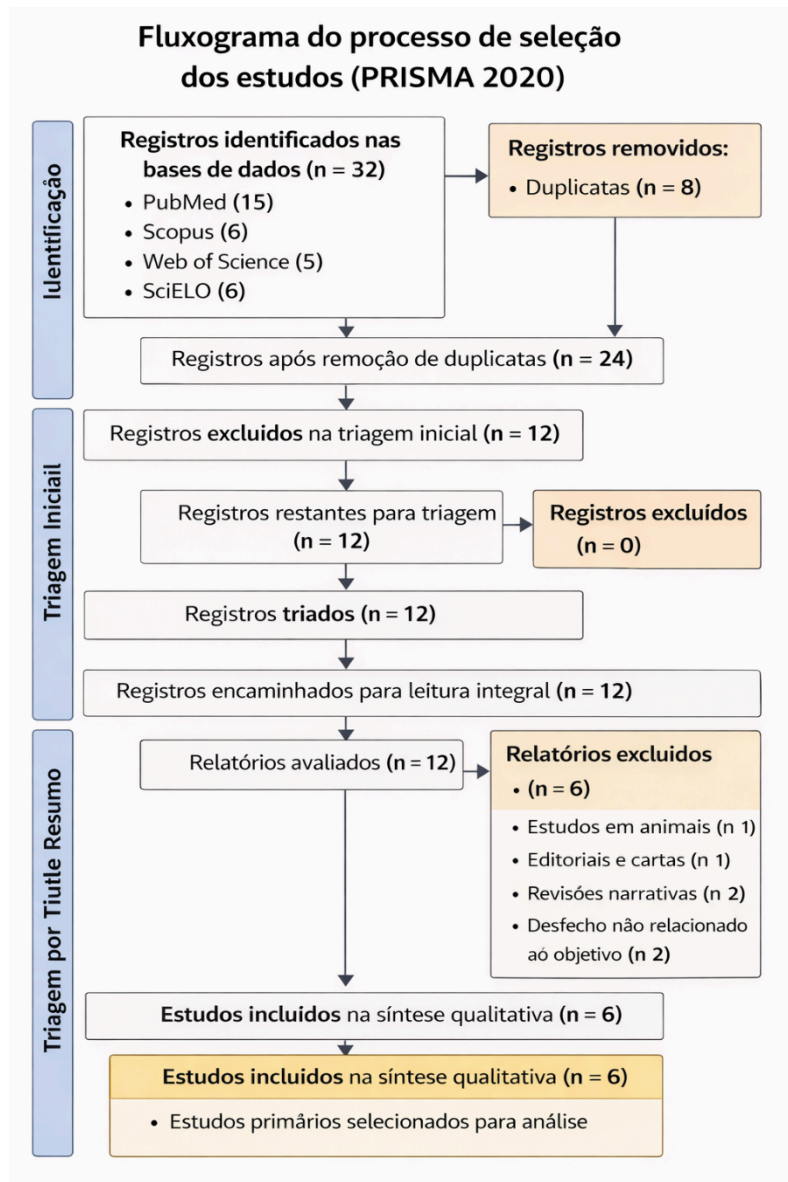
agonists e *finerenone*. Esses descritores foram combinados com o operador booleano AND para restringir os resultados aos estudos que abordassem especificamente intervenções terapêuticas na ICFEp.

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos originais publicados entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que abordassem intervenções farmacológicas em pacientes adultos diagnosticados com ICFEp ou com fração de ejeção $\geq 40\%$, conforme definição adotada pelos ensaios clínicos mais recentes. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos e meta-análises que apresentassem resultados relacionados a desfechos clínicos, como mortalidade cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida.

Foram excluídos estudos duplicados, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, estudos com modelos animais e pesquisas que não distinguissem claramente os resultados entre insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e reduzida. Também foram excluídos estudos que não apresentassem dados clínicos relevantes ou que não estivessem diretamente relacionados às terapias emergentes no manejo da ICFEp.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para identificação dos estudos potencialmente elegíveis. Em seguida, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, com aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, os estudos incluídos foram analisados de forma detalhada, com extração das principais informações, como autoria, ano de publicação, tipo de estudo, amostra, intervenção analisada e principais desfechos.

O processo de seleção dos estudos foi organizado conforme o fluxograma PRISMA 2020. A busca inicial resultou em 32 registros nas bases de dados selecionadas. Após a remoção de duplicatas, 24 estudos foram submetidos à triagem por título e resumo, dos quais 12 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Na etapa de leitura na íntegra, 12 artigos foram avaliados, sendo 6 excluídos por não se adequarem aos critérios definidos. Ao final, 6 estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão.



Os dados extraídos foram organizados em um quadro-síntese, permitindo a comparação entre os estudos e a identificação de padrões nos resultados apresentados. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva e interpretativa, buscando evidenciar as contribuições mais relevantes da literatura recente para o avanço terapêutico da ICFEp. Sempre que pertinente, os achados foram discutidos à luz das diretrizes internacionais mais atuais, de modo a contextualizar sua aplicabilidade na prática clínica.

Como limitação, destaca-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e a predominância de ensaios clínicos com populações específicas, o que pode limitar a generalização dos achados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão resultou na seleção de estudos clínicos e meta-análises que, em conjunto, evidenciam uma mudança significativa no tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) nos últimos cinco anos. Observa-se que os avanços mais consistentes concentram-se em três eixos principais: o uso de inibidores de SGLT2, a incorporação de terapias voltadas ao perfil cardiometabólico, especialmente com agonistas do receptor de GLP-1, e o desenvolvimento de antagonistas não esteroidais do receptor mineralocorticoide.

Com base na aplicação dos critérios de elegibilidade e na leitura integral dos estudos selecionados, foi possível organizar um conjunto de evidências que sintetizam os principais avanços terapêuticos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada nos últimos cinco anos. O Quadro 1 apresenta, de forma sistematizada, os estudos incluídos nesta revisão, destacando características como tipo de delineamento, população analisada, intervenções investigadas e desfechos clínicos avaliados. Essa organização permite não apenas visualizar as convergências entre os resultados, mas também identificar diferenças relevantes nas abordagens terapêuticas..

Quadro 1 - Estudos incluídos na revisão sistemática sobre novos tratamentos na ICFEp (2021–2024)

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Principais desfechos	Resultados principais
ANKER et al., 2021	Ensaio clínico randomizado (EMPEROR-Preserved)	5.988 pacientes com ICFEp	Empagliflozina	Morte CV ou hospitalização por IC	Redução significativa do desfecho composto, principalmente por diminuição das hospitalizações

SOLOMON et al., 2022	Ensaio clínico randomizado (DELIVER)	6.263 pacientes com FE >40%	Dapagliflozina	Morte CV ou piora da IC	Redução consistente do risco de eventos, independentemente da presença de diabetes
VADUGANA THAN et al., 2022	Meta-análise de ECRs	>21.000 pacientes	Inibidores de SGLT2	Hospitalização por IC e mortalidade e CV	Redução significativa de eventos de IC, confirmando efeito de classe
KOSIBOROD et al., 2023	Ensaio clínico randomizado (STEP-H FpEF)	529 pacientes com ICfEp e obesidade	Semaglutida	Qualidade de vida, capacidade funcional	Melhora significativa dos sintomas, capacidade funcional e perda de peso
KOSIBOROD et al., 2024	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com ICfEp + DM2	Semaglutida	Sintomas e capacidade funcional	Benefícios consistentes, especialmente em pacientes com perfil cardiometabólico
SOLOMON et al., 2024	Ensaio clínico randomizado (FINEARTS-HF)	>6.000 pacientes com FE preservada ou levemente reduzida	Finerenona	Morte CV e hospitalização por IC	Redução de eventos cardiovasculares e hospitalizações

Fonte: elaborado pelo autor.

Os estudos envolvendo inibidores de SGLT2 representam o ponto de inflexão mais robusto na abordagem terapêutica da ICfEp. O ensaio EMPEROR-Preserved

|

demonstrou que a empagliflozina promove redução significativa no desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada, independentemente da presença de diabetes mellitus (ANKER et al., 2021). Esse achado foi posteriormente reforçado pelo estudo DELIVER, que evidenciou benefício semelhante com a dapagliflozina em uma população com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, ampliando a consistência dos resultados para toda a faixa de fração de ejeção acima de 40% (SOLOMON et al., 2022).

A convergência desses resultados não apenas fortalece a evidência de eficácia da classe, mas também sugere um efeito terapêutico que ultrapassa o controle glicêmico, envolvendo mecanismos como natriurese, redução da pressão de enchimento ventricular e melhora da função endotelial. Nesse sentido, a análise combinada conduzida por Vaduganathan et al. (2022) confirma a redução consistente de eventos relacionados à insuficiência cardíaca, consolidando os inibidores de SGLT2 como uma das primeiras intervenções farmacológicas com impacto clínico relevante na ICFEp.

Paralelamente, os estudos mais recentes indicam uma ampliação do enfoque terapêutico, incorporando intervenções direcionadas ao perfil metabólico dos pacientes. O estudo STEP-HFpEF demonstrou que a semaglutida promove melhora significativa dos sintomas, da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes com ICFEp associada à obesidade, além de redução ponderal expressiva (KOSIBOROD et al., 2023). Esses achados são particularmente relevantes quando considerados à luz da fisiopatologia proposta por Paulus e Tschöpe (2013), que destacam o papel central da inflamação metabólica na gênese da doença.

A continuidade dessa linha de investigação, com estudos mais recentes envolvendo pacientes com diabetes tipo 2, reforça a hipótese de que a modulação metabólica pode constituir uma estratégia terapêutica estruturante na ICFEp (KOSIBOROD et al., 2024). Mais do que atuar sobre sintomas isolados, esses fármacos parecem interferir em mecanismos sistêmicos que sustentam a progressão da doença, o que indica um possível redirecionamento do tratamento para abordagens mais integradas.

Outro avanço relevante identificado nos estudos selecionados refere-se ao uso da finerenona, um antagonista não esteroide do receptor mineralocorticoide. O estudo FINEARTS-HF demonstrou que a finerenona reduz o risco de eventos cardiovasculares e hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada ou levemente reduzida (SOLOMON et al., 2024). Esse resultado reforça a importância das vias inflamatórias e fibróticas na progressão da ICFEp, indicando que intervenções direcionadas a esses mecanismos podem gerar benefícios clínicos significativos.

Apesar desses avanços, a análise dos estudos evidencia que a ICFEp permanece como uma condição marcada por elevada heterogeneidade. Diferentes subgrupos de pacientes apresentam respostas terapêuticas distintas, o que limita a generalização dos resultados e reforça a necessidade de abordagens mais personalizadas. Shah et al. (2016) já haviam indicado que a ICFEp deve ser compreendida como um conjunto de fenótipos clínicos, e os achados recentes confirmam essa perspectiva ao demonstrar que intervenções específicas podem apresentar maior eficácia em determinados perfis, como pacientes com obesidade ou com maior carga inflamatória.

Outro aspecto relevante refere-se à natureza dos desfechos analisados. Enquanto os inibidores de SGLT2 apresentam impacto consistente na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca, os agonistas de GLP-1 mostram maior efeito sobre sintomas e capacidade funcional. Já a finerenona apresenta benefícios em desfechos clínicos mais amplos, sugerindo que diferentes terapias atuam em dimensões complementares da doença. Essa diversidade de efeitos reforça a necessidade de estratégias combinadas, capazes de abordar simultaneamente os múltiplos mecanismos envolvidos na ICFEp.

Além disso, as diretrizes mais recentes refletem essa mudança de paradigma ao incorporarem, de forma mais consistente, essas novas terapias no manejo da ICFEp (HEIDENREICH et al., 2022; McDONAGH et al., 2023). No entanto, a incorporação dessas evidências na prática clínica ainda enfrenta desafios, especialmente em contextos com limitações de acesso a medicamentos e desigualdades nos sistemas de saúde.

Dessa forma, os resultados analisados indicam que, embora avanços importantes tenham sido alcançados, o tratamento da ICFEp ainda demanda aprofundamento científico, especialmente no que se refere à estratificação de pacientes, à combinação de

terapias e à compreensão dos mecanismos subjacentes à resposta clínica. A consolidação de uma abordagem mais precisa e integrada depende, portanto, da continuidade de estudos que articulem evidências clínicas, fisiopatologia e perfil dos pacientes.

5 CONCLUSÃO

A análise da produção científica recente evidencia que o tratamento da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada passou por uma inflexão importante nos últimos cinco anos. O que antes se limitava, em grande medida, ao controle de sintomas e das comorbidades associadas, passa a incorporar intervenções farmacológicas com impacto clínico mensurável, especialmente na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Os inibidores de SGLT2 consolidam-se como uma das principais bases terapêuticas, sustentados por ensaios clínicos robustos que demonstram benefícios em desfechos clínicos relevantes. Paralelamente, a introdução de agonistas do receptor de GLP-1 amplia o horizonte terapêutico ao atuar sobre o componente cardiometabólico da doença, com efeitos expressivos sobre sintomas e capacidade funcional, sobretudo em pacientes com obesidade. A finerenona, por sua vez, reforça a importância das vias inflamatórias e fibróticas na fisiopatologia da ICFEp, indicando que intervenções mais direcionadas a esses mecanismos podem produzir ganhos clínicos adicionais.

Apesar desses avanços, a ICFEp permanece como uma condição marcada por elevada heterogeneidade, o que limita a generalização dos resultados e impõe desafios à prática clínica. Os achados analisados indicam que diferentes terapias atuam em dimensões complementares da doença, o que aponta para a necessidade de estratégias combinadas e, sobretudo, de uma abordagem orientada pela caracterização dos fenótipos clínicos dos pacientes.

Nesse sentido, o campo caminha para uma redefinição do manejo da ICFEp, na qual a escolha terapêutica tende a considerar não apenas a presença da doença, mas o perfil clínico, metabólico e inflamatório do indivíduo. Ainda assim, permanecem lacunas relevantes, especialmente no que se refere à identificação de subgrupos com

maior benefício terapêutico, à avaliação de combinações farmacológicas e à incorporação dessas evidências em diferentes contextos de prática.

Dessa forma, conclui-se que, embora avanços importantes tenham sido alcançados, o tratamento da ICFEp ainda demanda aprofundamento científico e refinamento clínico. A consolidação de uma abordagem mais eficaz dependerá da articulação entre evidências clínicas, compreensão fisiopatológica e estratégias terapêuticas individualizadas, capazes de responder à complexidade que caracteriza essa condição.

REFERÊNCIAS

- 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..
- BORLAUG, Barry A.; PAULUS, Walter J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **European heart journal**, v. 32, n. 6, p. 670-679, 2011.
- HEIDENREICH, Paul A. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 79, n. 17, p. e263-e421, 2022.
- KOSIBOROD, Mikhail N. et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 12, p. 1069-1084, 2023.
- KOSIBOROD, Mikhail N. et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 15, p. 1394-1407, 2024.
- MCDONAGH, Theresa A. et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **European heart journal**, v. 44, n. 37, p. 3627-3639, 2023.
- O'WAN, Theophilus E. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 3, p. 251-259, 2006.
- PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.

PAULUS, Walter J.; TSCHÖPE, Carsten. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. **Journal of the American college of cardiology**, v. 62, n. 4, p. 263-271, 2013.

PITT, Bertram et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 15, p. 1383-1392, 2014.

SHAH, Sanjiv J. et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. **Circulation**, v. 134, n. 1, p. 73-90, 2016.

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.

SOLOMON, Scott D. et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. **The New England journal of medicine**, v. 391, n. 16, 2024.

YUSUF, Salim et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. **The Lancet**, v. 362, n. 9386, p. 777-781, 2003.

ZILE, Michael R.; BAICU, Claudiu F.; GAASCH, William H. Diastolic heart failure. *New England Journal of Medicine*, 2004.