IMPACTO DOS AGONISTAS INCRETÍNICOS (GLP-1 E COAGONISTAS GLP-1/GIP) NO REMODELAMENTO CARDÍACO E DESFECHOS CLÍNICOS NA ICFEP ASSOCIADA À OBESIDADE: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

IMPACT OF INCRETIN AGONISTS (GLP-1 AND GLP-1/GIP CO-AGONISTS) ON CARDIAC REMODELING AND CLINICAL OUTCOMES IN OBESITY-ASSOCIATED HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION: A NARRATIVE REVIEW

Karolina Oliveira de Araujo[1], Luara de Deus Branco Nobre[1], Eveline Lopes de Almeida[1], Nadine Gabryella Pontes Maciel[2], Maria Eduarda Siqueira de Medeiros[1].

1. Acadêmicos do curso de medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns.
2. Professora do curso de medicina da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns.
E-mail da autora correspondente: dudamedicinafameg@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade é uma condição clínica prevalente, impulsionada por inflamação sistêmica e remodelamento cardíaco adverso. Apesar dos avanços farmacológicos recentes, persistiam lacunas no manejo específico do fenótipo obeso desta síndrome. O objetivo desta revisão narrativa é avaliar o impacto dos agonistas incretínicos, especificamente os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon e os coagonistas duplos, no remodelamento cardíaco e nos desfechos clínicos desses pacientes. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, focada na análise de ensaios clínicos randomizados e grandes estudos de desfechos cardiovasculares. Os resultados demonstram que as referidas terapias reduzem de forma significativa os sintomas debilitantes da doença, melhoram a capacidade de exercício e diminuem o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. A utilização de coagonistas duplos também evidenciou alta eficácia ao reduzir o risco de mortalidade cardiovascular ou de eventos agudos de piora da insuficiência cardíaca, além de promover perda de peso substancial e diminuição de biomarcadores inflamatórios. Conclui-se que os agonistas incretínicos representam uma mudança fundamental no paradigma de tratamento da síndrome, atuando de maneira contundente na reversão de vias inflamatórias metabólicas e na melhoria direta de desfechos clínicos estabelecidos.

Palavras-chave: Agonistas de Receptores do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Insuficiência Cardíaca. Obesidade. Semaglutida. Tirzepatida.

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction associated with obesity is a prevalent clinical condition driven by systemic inflammation and adverse cardiac remodeling. Despite recent pharmacological advances, gaps persisted in the specific management of the obese phenotype of this syndrome. The objective of this narrative review is to evaluate the impact of incretin agonists, specifically glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual co-agonists, on cardiac remodeling and clinical outcomes in these patients. This is a narrative literature review focused on analyzing randomized clinical trials and large cardiovascular outcome studies. The results demonstrate that these therapies significantly reduce the debilitating symptoms of the disease, improve exercise capacity, and lower the risk of major adverse cardiovascular events. The use of dual co-agonists also showed high efficacy by reducing the risk of cardiovascular mortality or acute heart failure worsening events, in addition to promoting substantial weight loss and decreasing inflammatory biomarkers. It is concluded that incretin agonists represent a fundamental shift in the treatment paradigm of the syndrome, acting strongly to reverse metabolic inflammatory pathways and directly improving established clinical outcomes.

Keywords: Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Heart Failure. Obesity. Semaglutide. Tirzepatide.

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) associada à obesidade consolidou-se como um dos maiores desafios da nossa prática clínica. Ao longo dos anos, compreendemos que a obesidade atua muito além de uma simples sobrecarga mecânica para o coração; ela é, na verdade, o gatilho central da doença. O ganho de peso progressivo aumenta o volume sanguíneo de estresse e induz uma rigidez diastólica no ventrículo esquerdo, culminando nos sintomas clássicos da síndrome.[1]

Fisiopatologicamente, o excesso de adiposidade visceral e, em especial, a expansão do tecido adiposo epicárdico, criam um estado de inflamação sistêmica crônica. Essa cascata pró-inflamatória atinge o endotélio da microcirculação coronariana, diminuindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO). Com a queda do NO, ocorre uma redução na atividade da proteína quinase G (PKG) nos cardiomiócitos. A consequência celular direta é a hipofosforilação da titina (a principal proteína elástica do coração), o que explica o porquê do ventrículo se tornar tão rígido. Além disso, essa mesma via estimula a proliferação de fibroblastos, gerando fibrose miocárdica intersticial.[2]

Até pouco tempo, as nossas opções terapêuticas focadas nesse fenótipo específico eram limitadas. Embora os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) possuam alto nível de evidência nas diretrizes cardiológicas para aliviar a congestão, sua atuação é

primordialmente hemodinâmica.[3] Persistia, portanto, uma lacuna no manejo do eixo metabólico-inflamatório subjacente ao paciente obeso. É nesse cenário que o uso de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e dos coagonistas duplos (GLP-1/GIP) ganha protagonismo. Ao promoverem uma perda de peso substancial e reduzirem diretamente a inflamação epicárdica, essas medicações surgem como uma estratégia capaz de mudar a história natural do remodelamento cardíaco.[4]

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o impacto dos agonistas incretínicos (GLP-1 e coagonistas GLP-1/GIP) no remodelamento cardíaco e nos desfechos clínicos de pacientes com ICFEp associada à obesidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura desenvolvida para sumarizar a eficácia dos novos agentes neuro-hormonais nas alterações estruturais e na sobrevida na insuficiência cardíaca. A extração concentrou-se na análise de ensaios clínicos randomizados multicêntricos e declarações científicas publicados em periódicos de alto impacto e bases referenciadas. Foram selecionados estudos considerados pivotais para a discussão temática, com base em relevância clínica e impacto na literatura, sem aplicação de critérios sistemáticos de busca ou avaliação formal de qualidade metodológica. O período de busca compreendeu o acervo literário publicado entre agosto de 2021 e fevereiro de 2025.

A estratégia de seleção focou diretamente em publicações pivotais para a consolidação desta terapêutica, analisando especificamente as coortes e resultados provenientes dos estudos SUMMIT[1], STEP-HFpEF[2] e SELECT[3]. Foram revisados dados de pacientes documentados com alto índice de massa corporal, presença de doença cardiovascular prevalente ou ICFEp estabelecida que receberam tratamento randomizado com os agentes tirzepatida ou semaglutida em contraponto ao tratamento com placebo.[3]

Por se tratar de uma revisão baseada em dados de domínio público e publicações prévias, o presente estudo está dispensado da submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CAAE).

RESULTADOS

A análise dos ensaios clínicos demonstra que os agonistas incretínicos melhoram diversos desfechos clínicos e marcadores biológicos nestes pacientes. O estudo SUMMIT, por exemplo, evidenciou que a tirzepatida (coagonista GLP-1/GIP) reduziu o risco de morte cardiovascular e as descompensações agudas da insuficiência cardíaca quando comparada ao placebo.[1] Os pacientes também relataram melhora significativa na qualidade de vida (com um aumento mediano de 19,5 pontos no escore KCCQ-CSS em 52 semanas), acompanhada por perda de peso e redução expressiva da proteína C reativa.[1]

Avaliando os agonistas GLP-1 isoladamente, o ensaio STEP-HFpEF revelou que a semaglutida aliviou os sintomas da doença e aumentou a capacidade de exercício, refletida por um ganho superior a 20 metros no teste de caminhada de 6 minutos.[2] Em relação à sobrevida, uma análise pré-especificada do estudo SELECT confirmou que a semaglutida (2,4 mg) diminuiu a mortalidade geral e cardiovascular, as descompensações cardíacas e o risco de desfechos isquêmicos (do inglês, Major Adverse Cardiovascular Events - MACE) nessa população.[5]

Na prática clínica, no entanto, é preciso cautela para não generalizar esses benefícios terapêuticos. As evidências de proteção cardiovascular estão bem estabelecidas apenas para a ICFEp (com fração de ejeção ≥ 45-50%). Naqueles pacientes com fração de ejeção reduzida (ICFEr), o uso de agonistas GLP-1 não demonstrou o mesmo impacto favorável na mortalidade e pode, inclusive, causar aumento da frequência cardíaca basal (cronotropismo positivo). Por fim, o manejo clínico exige atenção à tolerabilidade medicamentosa: a dose deve ser titulada de forma gradual para evitar os efeitos adversos gastrointestinais, que são a principal causa de descontinuação do tratamento.[6]

Estudo (Fármaco)	**Desfechos Funcionais e Sintomáticos (vs. Placebo)**	**Efeitos Metabólicos e Biomarcadores (vs. Placebo)**	**Desfechos Clínicos e Cardiovasculares (vs. Placebo)**
SUMMIT (Tirzepatida) (FEVE maior ou igual 50% e IMC	**Escore KCCQ-CSS: +19,5 vs. +12,7 pontos.**	**Peso corporal: -13,9% vs. -2,2%.** **Proteína C Reativa: -38,8% vs. -5,9%.**	**Morte CV ou piora da IC: Redução de risco com HR 0,62 (P=0,026).**

maior ou igual a 30)	**Caminhada de 6 min: +26,0m vs. +10,1m.**		
STEP-HFpEF <u>(Semaglutida)</u> FEVE maior ou igual a 45% e IMC maior ou igual a 30	**Escore KCCQ-CSS: +16,6 vs. +8,7 pontos. Caminhada de 6 min: +21,5m vs. +1,2m.**	**Peso corporal: -13,3% vs. -2,6%. Proteína C Reativa: -43,5% vs. -7,3%.**	**Eventos de IC adjudicados: 1 evento (Semaglutida) vs. 12 eventos (Placebo).**
SELECT <u>(Semaglutida)</u> Doença CV prévia e IMC maior ou igual a 27	**Não foi o desfecho primário avaliado.**	**Não foi o desfecho primário avaliado.**	**MACE (subgrupo ICFEp): Redução de risco com HR 0,69. Morte CV (pacientes com IC): HR 0,76.**

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos ensaios clínicos SUMMIT, STEP-HFpEF e SELECT.

Nota: Dados referentes à análise pré-especificada de pacientes com histórico de IC basal.

CONCLUSÃO

As evidências reunidas confirmam que os agonistas incretínicos modificam de forma drástica a trajetória da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada atrelada à obesidade.[1] Estas terapias extrapolam o limiar estritamente metabólico, desempenhando um papel decisivo de cardioproteção, com a reversão contundente da resposta inflamatória e alívio do estresse hemodinâmico por meio da perda de massa adiposa. Esse conjunto de efeitos traduz-se em clara superioridade na sobrevida e menor risco de descompensação.

De modo prospectivo, essas terapias consolidam-se como pilares emergenciais no novo manejo clínico dessa condição. Pesquisas futuras deverão se aprofundar na durabilidade dessas alterações fenotípicas, nas interações com as diretrizes atuais para prescrição de

inibidores de SGLT2 e no refinamento diagnóstico da falência cardíaca subclínica por métodos não invasivos para amplificar o diagnóstico precoce na população obesa.[7]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427-37.

2. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med. 2023;389(12):1069-84.

3. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet. 2024;404:773-86.

4. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1810-34.

5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, 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. J Am Coll Cardiol. 2022;79(14):e263-e421.

6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.

7. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360-2372.