



Ano V, v.2 2025 | submissão: 21/11/2025 | aceito: 23/11/2025 | publicação: 25/11/2025

Eficácia de Agonistas GLP-1 e Co-agonistas GIP/GLP-1 na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada Relacionada à Obesidade: Revisão Sistemática

Efficacy of GLP-1 Agonists and dual GIP/GLP-1 Agonists in Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review

Vitor Daniel Picinin - Médico – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: vitor.picinin@acad.ufsm.br

Lucca Tessari Balbinott - Curso de Medicina – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: lucattb14@gmail.com

Ângelo de Melo Spolaor - Médico – Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

E-mail: angelospolaor@gmail.com

Agnes Pereira Barachini - Curso de Medicina – Universidade Franciscana (UFN)

E-mail: agnesbarachini@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança de agonistas do receptor GLP-1 (Semaglutida) e co-agonistas GIP/GLP-1 (Tirzepatida) no tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFep) associada à obesidade. **Métodos:** Revisão sistemática conduzida em PubMed/MEDLINE (2020–2025), incluindo ensaios clínicos randomizados dedicados à ICFep ou que reportaram desfechos cardiovasculares relevantes em populações obesas. O foco foi na análise de sintomas, capacidade funcional, marcadores inflamatórios e desfechos clínicos (morte CV e piora da IC). **Resultados:** Cinco estudos preencheram os critérios: STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM, SELECT, análise agrupada de Kosiborod MN et al., e SUMMIT. Observou-se melhora significativa nos escores de sintomas (KCCQ-CSS), aumento da capacidade funcional e redução consistente de peso e inflamação (PCR). Estudos recentes sugerem redução de eventos clínicos maiores, com hazard ratios variando entre 0,62 e 0,80. **Conclusão:** Agonistas GLP-1 e co-agonistas GIP/GLP-1 emergem como terapias promissoras para ICFep relacionada à obesidade, atuando tanto na fisiopatologia inflamatória quanto na modulação metabólica. Embora os resultados sejam robustos, estudos longitudinais adicionais são necessários para consolidação definitiva.

Palavras-chave: semaglutida, tirzepatida, obesidade, insuficiência cardíaca

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists (Semaglutide) and dual GIP/GLP-1 agonists (Tirzepatide) in the treatment of obesity-related heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). **Methods:** A systematic review was conducted in PubMed/MEDLINE (2020–2025), including randomized clinical trials specifically targeting HFpEF or reporting relevant cardiovascular outcomes in obese populations. The analysis focused on symptoms, functional capacity, inflammatory markers, and clinical endpoints (cardiovascular death and HF worsening). **Results:** Five studies met the inclusion criteria: STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM, SELECT, the pooled analysis by Kosiborod MN et al., and SUMMIT. Significant improvements were observed in symptom scores (KCCQ-CSS), along with increased functional capacity and consistent reductions in body weight and inflammation (CRP). Recent trials also suggest a reduction in major clinical events, with hazard ratios ranging from 0.62 to 0.80. **Conclusion:** GLP-1 agonists and dual GIP/GLP-1 agonists emerge as promising therapies for obesity-related HFpEF, targeting both inflammatory pathophysiology and metabolic modulation. Although the current evidence is robust, additional long-term studies are required for definitive validation.

Key-words: semaglutide, tizepatide, obesity, heart failure

Ano V, v.2 2025 | **submissão: 21/11/2025** | **aceito: 23/11/2025** | **publicação: 25/11/2025**

1. Introdução

A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp) corresponde a aproximadamente metade dos casos de insuficiência cardíaca e historicamente apresenta opções terapêuticas limitadas. O fenótipo de **ICFEp relacionada à obesidade** ganhou destaque nos últimos anos, caracterizado por aumento da adiposidade visceral, inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e rigidez miocárdica.

Enquanto terapias como os inibidores de SGLT2 demonstraram benefício consistente em ICFEp, permanece a necessidade de intervenções que abordem diretamente os mecanismos inflamatórios e metabólicos subjacentes ao fenótipo obeso. Nesta revisão sistemática, avaliamos o papel dos agonistas de GLP-1 e co-agonistas GIP/GLP-1, com enfoque em desfechos funcionais, qualidade de vida e eventos cardiovasculares maiores.

2. Metodologia

2.1 Fonte de Dados e Estratégia de Busca

A busca sistemática foi realizada no PubMed/MEDLINE entre janeiro de 2020 e novembro de 2025. A estratégia de busca foi estruturada para maximizar sensibilidade e capturar ensaios randomizados aplicáveis ao fenótipo ICFEp–obesidade, com o string de busca: (semaglutide OR tirzepatide) AND (HFpEF OR "heartfailure" OR "cardiovascular outcomes") AND obesity.

2.2 Critérios de Elegibilidade

Critérios de Inclusão: Ensaios clínicos randomizados (fase 3) ou análises agrupadas; Intervenções envolvendo Semaglutida ou Tirzepatida; Populações com ICFEp (FEVE ≥ 45 –50%) associada à obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou sobrepeso com comorbidades; Desfechos avaliados: sintomas (KCCQ-CSS), capacidade funcional através do Teste de Caminhada de 6 Minutos (6MWT), morte cardiovascular, hospitalização por IC e segurança.

Critérios de Exclusão: Estudos observacionais; Populações exclusivamente diabéticas sem ICFEp caracterizada; Ensaios com formulações não padronizadas.

2.3 Escalas e Desfechos Avaliados

- **KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score):** avalia sintomas e limitações físicas; variação ≥ 5 pontos é clinicamente significativa.
- **Teste de Caminhada de 6 Minutos (6MWT):** mensura capacidade funcional submáxima.
- **PCR (Proteína C-Reativa):** marcador de inflamação sistêmica.
- **Desfechos clínicos compostos:** morte cardiovascular e piora de IC

3. Resultados

Tabela 1. Ensaios clínicos avaliando GLP-1/GIP na ICFEp associada à obesidade

Estudo (Ano)	População Intervenção ^e	Desfechos Principais
STEP-HFpEF (2023)	Semaglutida 2,4 mg - ICFEp sem DM (n≈529)	KCCQ-CSS: +16,6 vs +8,7 (IC95% 4,8–10,9; p<0,001); 6MWT: +21,5 m vs +1,3 m (IC95% 8,6–32,1; p<0,001); Peso: -13,3% vs -2,6% (IC95% -11,9 a -9,4; p<0,001). PCR: HR 0.61 (IC 95%, 0.51 to 0.72; P<0.001)
STEP-HFpEF DM (2024)	Semaglutida 2,4 mg - ICFEp com DM (n≈616)	KCCQ-CSS: +13,7 vs +6,4 (IC95% 4,1–10,4; p<0,001); Peso: -9,8% vs -3,4% (IC95% -7,6 a -5,2; p<0,001); 6MWT: diferença +14,3 m (IC95% 3,7–24,9; p=0,008); PCR: HR 0,67 (IC95% 0,55–0,80; p<0,001)
SELECT (2023)	Semaglutida - DCV + obesidade (n=17.604)	MACE: HR 0,80 (IC95% 0,72–0,90; p<0,001)
Análise agrupada de Kosiborod MN (2024)	Meta-análise SELECT + FLOW + STEP-HFpEF	Morte CV ou piora da IC: HR 0,69 (IC95% 0,53–0,89; p=0,0045).
SUMMIT (2024)	Tirzepatida - ICFEp + obesidade (n≈731)	Morte CV/piora IC: HR 0,62 (IC95% 0,41–0,95; p=0,026); KCCQ-CSS: +19,5 vs +12,7 (P<0,001); PCR: redução de 38,8% vs - 5,9% no placebo; (p<0,001)

Legenda: ICFEp: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; DM: Diabetes Mellitus; CV: Cardiovascular; KCCQ-CSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score (escore de sintomas); MACE: Major Adverse Cardiovascular Events (Eventos Cardiovasculares Maiores); 6MWT: Teste de caminhada de 6 minutos; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; PCR: Proteína C Reativa. HR: Hazard Ratio (Razão de Risco); IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

3.1 Resultados Funcionais e Sintomáticos

Os estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM demonstraram melhoras clinicamente relevantes no **KCCQ-CSS**, ultrapassando o limiar mínimo importante (≥ 5 pontos). A evolução temporal das curvas de KCCQ indicou melhora sustentada a partir da 8ª semana, com estabilização na 20ª semana e manutenção até o final do acompanhamento.

No teste de caminhada de 6 minutos (6MWT), o STEP-HFpEF reportou ganho absoluto de +21,5 m frente a +1,3 m no placebo (p<0,001). A magnitude desse impacto é comparável ou superior ao observado com inibidores de SGLT2 em ensaios prévios de ICFEp, que tipicamente variaram entre +15 a +18 m.

3.2 Efeitos Metabólicos e Inflamatórios

A perda de peso média nos ensaios STEP variou entre 9,8% e 13,3%, enquanto no SUMMIT os pacientes tratados com Tirzepatida atingiram reduções superiores a 14%. A redução da **Proteína C-Reativa (PCR)** foi consistente:

- STEP-HFpEF: HR 0.61 (IC 95%, 0.51 to 0.72; P<0.001)
- STEP-HFpEF DM: HR 0,67 (IC95% 0,55–0,80; p<0,001)
- SUMMIT: redução de 38,8% vs - 5,9% no placebo; (p<0,001)

Ano V, v.2 2025 | **submissão: 21/11/2025** | **aceito: 23/11/2025** | **publicação: 25/11/2025**

Essa queda acentuada indica forte modulação da inflamação sistêmica, reconhecida como motor fisiopatológico central no fenótipo de ICFEp associada à obesidade.

3.3 Desfechos Cardiovasculares

O ensaio **SUMMIT** demonstrou redução significativa no composto de morte cardiovascular e piora da IC (HR 0,62; IC95% 0,41–0,95), com separação precoce das curvas em cerca de 20 semanas. A análise agrupada conduzida por Kosiborod MN et al. integrou dados dos estudos **SELECT**, **FLOW**, **STEP-HFpEF** e **STEP-HFpEF DM**, demonstrando redução na mortalidade cardiovascular e piora da IC, com HR 0,69 (IC95% 0,53–0,89), sugerindo benefício robusto independente da presença de diabetes.

O **SELECT**, focado em MACE, mostrou: HR 0,80 (IC95% 0,72–0,90). Redução consistente em morte cardiovascular, embora não isoladamente significativa

Em conjunto, esses achados enfatizam que o impacto das terapias GLP-1/GIP transcende a melhora sintomática, atingindo desfechos clínicos maiores.

3.4 Segurança

Eventos gastrointestinais (náuseas, diarreia, vômitos) foram os efeitos adversos mais comuns, resultando em descontinuação entre 13% e 18% dos pacientes. Entretanto, a taxa de eventos adversos graves permaneceu sistematicamente inferior ao placebo, reforçando o perfil de segurança favorável.

4. Discussão

Os achados desta revisão reforçam a hipótese de que a ICFEp relacionada à obesidade constitui uma entidade fisiopatológica distinta, com mecanismos dominados por inflamação crônica, remodelamento metabólico adverso, congestão sistêmica e limitação funcional não puramente hemodinâmica. Nesse contexto, agonistas GLP-1 e co-agonistas GIP/GLP-1 atuam de forma particularmente alinhada ao fenótipo inflamatório-metabólico da doença.

4.1 Comparação com Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2 consolidaram-se como terapia de primeira linha na ICFEp, com benefícios consistentes demonstrados nos ensaios **EMPEROR-Preserved** e **DELIVER**. No entanto, seu efeito sobre sintomas e capacidade funcional tende a ser mais modesto. Enquanto os SGLT2 promovem reduções de 1,0 a 2,3 pontos no KCCQ, os agonistas GLP-1 demonstraram incrementos superiores a 7 pontos.

No 6MWT, os SGLT2 melhoram em média 15 a 18 metros — valor inferior ao ganho observado com Semaglutida (+20,3 m) e potencialmente menor que o obtido com Tirzepatida.

Ano V, v.2 2025 | **submissão: 21/11/2025** | **aceito: 23/11/2025** | **publicação: 25/11/2025**

SGLT2 apresentam HR aproximado entre 0,79 e 0,82 para o composto de hospitalização por IC e morte CV. GLP-1/GIP demonstraram HR entre **0,62 e 0,69**, sugerindo que essas terapias possam exercer impacto comparável ou superior, embora ainda dependente de confirmações em ensaios direcionados.

A complementaridade é evidente: enquanto SGLT2 modulam hemodinâmica renal e congestão, agonistas GLP-1/GIP atuam sobre obesidade visceral, inflamação e remodelamento metabólico, abordando mecanismos distintos e potencialmente sinérgicos.

4.2 Implicações Clínicas

Os resultados suportam a incorporação de agonistas GLP-1/GIP como estratégia terapêutica direcionada ao fenótipo obeso da ICfEp. Essa subpopulação, historicamente sem resposta plena a terapias convencionais, apresenta benefícios superiores quando intervenções metabólicas intensivas são aplicadas.

A associação futura de GLP-1/GIP + SGLT2 pode representar a estratégia mais robusta para esse perfil, combinando redução de congestão, perda de peso, melhora inflamatória e efeito benéfico em desfechos clínicos.

4.3 Limitações

Apesar dos resultados sólidos, acrescentam-se limitações: a heterogeneidade entre estudos, a ausência de dados sobre pacientes com IMC >45 kg/m² e o acompanhamento relativamente curto (máx. 72 semanas).

5. Conclusão

Os agonistas GLP-1 e co-agonistas GIP/GLP-1 demonstram benefícios relevantes em pacientes com ICfEp relacionada à obesidade, com melhora sintomática, incrementos funcionais e sinais de redução em eventos cardiovasculares. Esses achados posicionam tais agentes como potenciais pilares terapêuticos neste fenótipo. Entretanto, estudos adicionais com seguimento prolongado são necessários para confirmar a durabilidade dos benefícios e definir critérios ideais de seleção, além da comparabilidade com as demais terapias disponíveis na atualidade.

Referências

KOSIBOROD, M. N.; ABILDSTRØM, S. Z.; BORLAUG, B. A.; BUTLER, J.; RASMUSSEN, S.; DAVIES, M.; 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963. PMID: 37622681.

KOSIBOROD, M. N.; PETRIE, M. C.; BORLAUG, B. A.; BUTLER, J.; DAVIES, M. J.;



Ano V, v.2 2025 | submissão: 21/11/2025 | aceito: 23/11/2025 | publicação: 25/11/2025

HOVINGH, G. K.; 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917. PMID: 38587233.

LINCOFF, A. M.; BROWN-FRANDSEN, K.; COLHOUN, H. M.; DEANFIELD, J.; EMERSON, S. S.; ESBJERG, S.; et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563. PMID: 37952131.

KOSIBOROD, M. N.; DEANFIELD, J.; PRATLEY, R.; BORLAUG, B. A.; BUTLER, J.; DAVIES, M. J.; et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *The Lancet*, v. 404, n. 10456, p. 949-961, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X. PMID: 39222642.

PACKER, M.; ZILE, M. R.; KRAMER, C. M.; BAUM, S. J.; LITWIN, S. E.; MENON, V.; et al. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 392, n. 5, p. 427-437, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2410027. PMID: 39555826.

ANKER, S. D.; BUTLER, J.; FILIPPATOS, G.; FERREIRA, J. P.; BOCCHI, E.; BÖHM, M.; 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. PMID: 34449189.

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. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286. PMID: 36027570.