

CARDIOLOGIA

TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIV

Capítulo 16

OZEMPIC: UM NOVO PARADIGMA NA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ISQUÊMICOS

LAURA HECK ZETTERMANN¹
ULYSSES RAZIA CAVALCANTI¹
ROBERTA SCHULTZ MACHADO DOS SANTOS¹
GABRIELA CARMINATI LINO¹
VITÓRIA FLORES DOS SANTOS¹
HENRIQUE RESIN¹
MARCELO DE CARVALHO PEIXOTO¹
LAURA SCHMITT JURUENA SASSEN¹
CAMILA BEATRIZ FACHINI¹
FERNANDA CARLOS VELASCO¹
MARIA EDUARDA SCHNEIDER LAU¹
MARIA CLARA REIMANN¹
ANA JULIA STUPP HOEFLING¹
MANUELA TIMM¹
ISABELLA GOMES ANCINELLO¹

1. Estudante de Medicina na Universidade do Vale dos Sinos.

Palavras-chave
Semaglutida; Isquemia; Obesidade.

DOI

10.59290/5220102016

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A semaglutida é uma substância que age como um agonista do receptor GLP-1, imitando a ação desse hormônio no controle do apetite (CHAO *et al.*, 2023). Tal medicamento tem seu uso concentrado no tratamento da diabetes tipo 2 e no controle de sobrepeso e obesidade – comorbidades associadas a doenças cardiovasculares - através do retardamento do esvaziamento gástrico, da inibição da fome e da regulação dos níveis de glicose no sangue. Nessa perspectiva, através da sua ação sistêmica no organismo humano, estudos associam o uso de semaglutida à prevenção de eventos isquêmicos (MICHALAK *et al.*, 2025).

Considerando o impacto terapêutico da semaglutida sobre múltiplos sistemas, a avaliação da eficácia de intervenções farmacológicas em cardiologia, particularmente na prevenção de eventos isquêmicos, deve apoiar-se na definição e mensuração de desfechos cardiovasculares importantes. O desfecho primário composto mais amplamente aceito em ensaios clínicos de grande porte é o MACE (*major adverse cardiovascular events*), que tradicionalmente engloba a morte cardiovascular, o infarto do miocárdio não fatal e o acidente vascular cerebral não fatal. A relevância clínica desses desfechos reside na capacidade de refletir o impacto direto de uma terapia sobre a morbidade e a mortalidade dos pacientes. Além disso, desfechos secundários, como hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas, são essenciais para uma avaliação abrangente do perfil de risco-benefício de um agente terapêutico.

A literatura recente, notadamente os achados do ensaio clínico SELECT (DEANFIELD *et al.*, 2024), que investigou a semaglutida em pacientes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular preexistente, tem reforçado a

importância de desfechos que vão além dos eventos isquêmicos agudos. O estudo demonstrou uma redução significativa no MACE, mas também evidenciou a relevância de desfechos renais e de insuficiência cardíaca (COLHOUN *et al.*, 2024). Essa abordagem multifacetada evidencia a evolução na definição de proteção cardiovascular, que agora exige a consideração de um espectro mais amplo de complicações relacionadas à aterosclerose e suas comorbidades, orientando a otimização do tratamento em populações de alto risco.

Do ponto de vista farmacocinético, a semaglutida é um análogo do GLP-1 humano modificado para garantir uma longa meia-vida de aproximadamente 7 dias, permitindo a conveniente administração semanal. Essa característica é alcançada pela ligação da molécula a uma cadeia lateral de ácido graxo, o que facilita uma forte e prolongada ligação à albumina plasmática. Tal ligação protege a semaglutida da rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e da depuração renal, assegurando uma exposição contínua ao fármaco e, consequentemente, um efeito terapêutico sustentado.

A fisiopatologia subjacente à redução do risco cardiovascular é multifatorial, abrangendo tanto efeitos sistêmicos indiretos quanto ações diretas no sistema vascular. Os efeitos indiretos são mediados pela ação da semaglutida no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal, promovendo a perda de peso corporal (pela redução do apetite e aumento da saciedade), a melhora do perfil lipídico (redução de triglicerídeos) e a redução da pressão arterial. Contudo, o benefício precoce e robusto é atribuído, em grande parte, aos efeitos diretos da semaglutida nos receptores de GLP-1 (GLP-1R) presentes nas células do sistema cardiovascular.

A ativação do GLP-1R promove uma potente ação anti-inflamatória vascular, inibindo a adesão de monócitos e macrófagos e retardando

a progressão da placa aterosclerótica. Adicionalmente, a semaglutida melhora a função endotelial ao estimular a liberação de óxido nítrico (NO), um vasodilatador chave, e contribui para a estabilização das placas ateroscleróticas existentes, reduzindo o stress oxidativo e a inflamação local. Em suma, o SELECT não apenas validou a semaglutida como uma terapia eficaz para a redução de MACE em pacientes com obesidade e doença cardiovascular, mas também reforçou a compreensão de que a intervenção farmacológica com aGLP-1 atua em múltiplos eixos fisiopatológicos, oferecendo uma estratégia terapêutica promissora e abrangente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura cujo objetivo de identificar e analisar estudos sobre o impacto da semaglutida na prevenção de eventos isquêmicos, com ênfase no estudo SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity*). A busca foi conduzida na base de dados PubMed, utilizando a estratégia de pesquisa avançada (*semaglutide AND cardiovascular disease AND SELECT*).

Foram aplicados os seguintes critérios de filtragem: período de publicação correspondente ao triênio 2023-2025, selecionado para abranger o intervalo temporal do estudo SELECT e suas publicações derivadas; texto completo gratuito (*free full text*); e *associated data*, a fim de incluir artigos com dados complementares ou secundários vinculados ao estudo principal.

A busca resultou em um total de nove estudos que atenderam aos critérios estabelecidos. Os resultados foram organizados e interpretados de forma descritiva, com o intuito de sintetizar as principais evidências disponíveis sobre

o uso da semaglutida e seus efeitos sobre os desfechos cardiovasculares em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, conforme delineado no estudo SELECT e em artigos associados.

RESULTADOS

A análise de Colhoun *et al.* (2024) avaliou os efeitos da semaglutida 2,4 mg nos desfechos renais em pacientes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular, demonstrando redução de 22% no desfecho composto renal. O estudo pretendeu examinar o efeito sobre desfechos renais de semaglutida 2,4 mg 1x por semana no ensaio SELECT, com uma média de acompanhamento de 3,5 anos. Seus resultados sugerem benefícios da administração semanal subcutânea de semaglutida 2,4 mg em pacientes com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes: houve uma redução de 22% no desfecho composto de cinco componentes principais relacionados à função renal, sendo esses desfechos morte por causas renais; início de terapia renal substitutiva crônica (diálise ou transplante); início de taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) persistente $<15 \text{ ml/min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$; redução persistente de $\geq 50\%$ da eGFR em comparação ao valor basal; e início de macroalbuminúria persistente.

No artigo de Lincoff *et al.* (2023), é relatada uma análise pré-especificada do efeito de semaglutida subcutânea 2,4 mg uma vez por semana sobre desfechos isquêmicos e insuficiência cardíaca, buscando analisar se a semaglutida seria benéfica em pacientes com doença aterosclerótica e histórico de insuficiência cardíaca quando comparado ao placebo; se os resultados diferem entre pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) e aqueles com fração de ejeção reduzida (HFrEF); e se a eficácia e segurança da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca se relacionam

com as características basais ou com o subtipo de insuficiência cardíaca.

Foi evidenciado que, em pacientes com doença aterosclerótica e sobrepeso ou obesidade, o tratamento com semaglutida 2,4 mg reduziu infarto do miocárdio não fatal, derrame não fatal, morte cardiovascular e desfechos compostos de insuficiência cardíaca, quando comparado ao placebo, tanto naqueles com e sem insuficiência cardíaca clínica, independentemente do subtipo.

A análise econômica conduzida por McEwan *et al.* (2025) buscou estimar a custo-efetividade da semaglutida 2,4 mg para os participantes do estudo SELECT, usando o modelo Markov para prever os impactos econômicos em saúde a longo prazo em simulação de coorte juntamente ao ensaio, no contexto dos Estados Unidos. O valor foi avaliado com base nos limites de disposição a pagar (WTP) definidos pelo *Institute for Clinical and Economic Review* e aprovado pelo *American College of Cardiology* (ACC) e pela *American Heart Association* (AHA).

Ao preço de tabela, a semaglutida 2,4 mg apresentou valor intermediário em comparação ao tratamento padrão isolado, sendo custo-efetiva considerando um limiar de disposição a pagar (WTP) de US\$ 150.000 por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Quando aplicados descontos típicos disponibilizados nos EUA, a semaglutida 2,4 mg passou a ser considerada uma “intervenção de alto valor”, sendo custo-efetiva a um limiar mais restrito de US\$ 50.000 por QALY. Embora a população elegível nos Estados Unidos seja ampla, a eficácia clínica e a custo-efetividade da semaglutida 2,4 mg sustentam o argumento para o uso mais difundido e devem incentivar os pagadores a disponibilizá-la às pessoas que dela necessitam.

A partir do estudo conduzido por Ryan *et al.* (2024), que teve como objetivo avaliar os efeitos da semaglutida 2,4 mg por semana sobre os desfechos cardiovasculares, peso corporal e segurança em adultos com doença cardiovascular preexistente, sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes, obtivemos os seguintes resultados: em pacientes tratados com semaglutida, observou-se uma perda de peso contínua por mais de 65 semanas, que foi mantida por até 4 anos. Após 208 semanas de tratamento, a semaglutida esteve associada a uma redução média significativa do peso corporal, da circunferência da cintura e da razão cintura-altura em comparação ao placebo ($P < 0,0001$ para todas as comparações). Além disso, o uso da semaglutida foi associado a uma menor incidência de eventos adversos graves. No estudo SELECT de desfechos cardiovasculares, a semaglutida demonstrou uma redução de 20% nos principais eventos cardiovasculares adversos em 17.604 adultos com doença cardiovascular preexistente, sobrepeso ou obesidade, sem diabetes.

O estudo realizado por Scirica *et al.* (2024) teve como objetivo avaliar o efeito da semaglutida 2,4 mg sobre as mortes por todas as causas, mortes cardiovasculares (CV) e mortes não cardiovasculares, incluindo subcategorias de óbito e mortes relacionadas à doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19). O estudo SELECT (Efeitos da Semaglutida nos Resultados Cardiovasculares em Pacientes com Sobrepeso ou Obesidade) randomizou 17.604 participantes com idade ≥ 45 anos, índice de massa corporal ≥ 27 kg/m² e doença cardiovascular estabelecida, mas sem diabetes, para receber administração subcutânea semanal de 2,4 mg de semaglutida ou placebo. A duração média do estudo foi de 3,3 anos. As causas julgadas de todas as mortes, casos de Covid-19 e mortes associadas foram coletadas prospectivamente. Entre as 833 mor-

tes registradas, 485 (58%) foram de origem cardiovascular e 348 (42%) não cardiovascular. Os participantes que receberam semaglutida, em comparação com aqueles que receberam placebo, apresentaram menores taxas de morte por todas as causas, morte cardiovascular e morte não cardiovascular. As causas mais comuns de morte cardiovascular foram morte cardíaca súbita e morte indeterminada, ambas ocorrendo com menor frequência no grupo semaglutida.

Entre as mortes não cardiovasculares, a infecção foi a causa mais frequente, e ocorreu em menor taxa entre os participantes tratados com semaglutida em relação ao placebo. Embora a semaglutida não tenha reduzido a incidência de Covid-19, entre os participantes que desenvolveram a infecção, houve menor ocorrência de eventos adversos graves relacionados à Covid-19 e menor número de mortes por essa causa no grupo tratado com semaglutida. Em comparação com o placebo, os pacientes que receberam semaglutida 2,4 mg apresentaram menores taxas de morte por todas as causas, impulsionadas de forma semelhante por reduções tanto nas mortes cardiovasculares quanto nas não cardiovasculares.

O estudo STEP-HFpEF conduzido por Kossiborod *et al.* (2024) randomizou 529 participantes com insuficiência cardíaca sintomática, fração de ejeção $\geq 45\%$ e índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para receber 2,4 mg de semaglutida ou placebo uma vez por semana, durante 52 semanas. Os pacientes tratados com semaglutida apresentaram melhora significativa em todos os principais domínios do questionário KCCQ, com diferenças estimadas entre os tratamentos variando de 6,7 a 9,6 pontos ($P \leq 0,001$ para todos os domínios). Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) e obesidade, a semaglutida promoveu grandes melhorias nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, nas limitações físicas, na

função física, na inflamação, no peso corporal e nos níveis do peptídeo natriurético cerebral N-terminal, independentemente do estado de saúde basal. Os benefícios observados com o uso da semaglutida se estenderam a todos os principais domínios do KCCQ.

No artigo desenvolvido por Kiss *et al.* (2024), foi realizada uma análise pré-especificada com *pooling* dos ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM, totalizando 1.145 participantes com IC com fração de ejeção preservada (ICFep) relacionada à obesidade, randomizados para semaglutida 2,4 mg SC semanal ou placebo por 52 semanas. O objetivo principal foi avaliar os efeitos da semaglutida na mudança na classe funcional NYHA do basal até 52 semanas e verificar se os efeitos sobre sintomas, limitações físicas, peso e outros desfechos variavam conforme a classe funcional basal. O estudo demonstrou maior melhora de NYHA com semaglutida *versus* placebo (32,6% vs 21,5%) e menor piora de NYHA (2,09% vs 5,24%). A melhora no KCCQ-CSS foi consistente em todas as classes, com efeito numericamente maior em NYHA III/IV do que em NYHA II. A redução de peso foi semelhante entre as classes (cerca de -8,3% a -8,4%). Houve melhora do *6-minute walk distance* (6MWD), do desfecho hierárquico composto e redução de PCR e NT-proBNP de forma consistente entre as classes. Concluiu-se que em ICFep relacionada à obesidade, a semaglutida aumenta a probabilidade de melhora e reduz a probabilidade de piora da classe NYHA em 52 semanas, além de melhorar os sintomas relacionados à IC, as limitações físicas e a função do exercício. Notou-se, também, a redução do peso corporal e dos biomarcadores de inflamação e congestão em todas as categorias de classe funcional da NYHA.

A análise do estudo observacional de coorte conduzido por McEwan *et al.* (2024) resultou

na coleta de dados de *Komodo Healthcare Map*, avaliando pacientes com sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). O objetivo foi comparar custos médicos totais e utilização de recursos de saúde (HCRU) em quem iniciou semaglutida 2,4 mg (coorte tratada) *versus* controles não tratados, com ≥ 12 meses de cobertura antes e depois do índice; controles selecionados e pareados 1:4 por escore de propensão. Foram incluídos 770 tratados e 3.080 controles. No ano após o início do tratamento, a semaglutida 2,4 mg associou-se a 22% menores custos médicos médios em relação aos controles, principalmente por custos hospitalares 65% menores e taxa de internação 48% menor. Limitações inerentes a análises retrospectivas de dados administrativos de saúde (*claims*) se aplicam. Concluiu-se que em pacientes com ASCVD e sobrepeso/obesidade, o uso de semaglutida 2,4 mg associou-se a menores custos anuais e menor utilização de cuidados quando comparado à ausência de semaglutida.

DISCUSSÃO

Efeitos do sobrepeso e obesidade nos desfechos cardiovasculares

A obesidade, considerada a doença do século, apresenta crescimento exponencial em prevalência e relevância clínica, configurando-se como um dos principais fatores de risco para múltiplas condições de saúde. Por serem integralmente associadas com fatores como composição corporal, estilo de vida e alimentação, as cardiopatias estão entre as principais consequências diretas do sobrepeso. Achados recentes da literatura apontam para a obesidade como fator determinante de alterações estruturais e funcionais do coração, devido à sua interferência em múltiplos eixos metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos, que contribuem para a potencialização dos riscos (RUBINO *et al.*,

2023). Esse reconhecimento tem mobilizado o âmbito das pesquisas no que tange a relação entre obesidade e desfechos cardiovasculares, com o intuito de elucidar os mecanismos e relações envolvidas no desenvolvimento de desfechos cardiovasculares desfavoráveis.

Estudos como os ensaios clínicos SELECT e STEP-HFpEF tem permitido compreender o excesso de peso não apenas como um fator agravante, mas como um mecanismo ativo na progressão da disfunção cardiovascular (WILDING *et al.*, 2023; KOSIBOROD *et al.*, 2024).

Em pacientes com doença aterosclerótica estabelecida, a obesidade associa-se a maior incidência de MACE, incluindo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular. Essa associação decorre, em parte, da disfunção endotelial induzida pelo estado pró-inflamatório crônico característico da obesidade, que leva à ativação plaquetária, estresse oxidativo e aumento da rigidez arterial. Além disso, a resistência à insulina e as alterações lipídicas, ambas comuns em pacientes obesos, contribuem para a instabilidade das placas ateroscleróticas e para o aumento do risco trombótico (RYAN *et al.*, 2024). Assim, torna-se muito mais favorável o risco do desenvolvimento do quadro para uma síndrome coronariana aguda, associada à isquemia do miocárdio.

No âmbito da insuficiência cardíaca, a obesidade configura um fenótipo específico, particularmente evidente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF). O ensaio STEP-HFpEF demonstrou que o excesso de tecido adiposo está diretamente relacionado a pior capacidade funcional, maior limitação sintomática e qualidade de vida reduzida (KOSIBOROD *et al.*, 2024). O fenótipo obesidade-HFpEF representa um modelo clínico de como a inflamação sistêmica, a rigidez miocárdica e

o aumento da pressão de enchimento ventricular se somam para gerar disfunção diastólica e comprometimento hemodinâmico progressivo.

Ademais, quando analisamos o prognóstico de pacientes obesos e cardiopatas, quando comparados aos portadores de doença cardiovascular eutróficos, o sobrepeso está claramente associado a uma piora do prognóstico. Além de ampliar a carga de morbidade, o excesso de tecido adiposo contribui para o aumento do custo assistencial, como demonstrado na análise econômica do SHINE-ASCVD (PFEFFER *et al.*, 2024). Essa evidência reforça que a obesidade não é apenas um marcador de risco, mas um fator ativamente contribuinte na letalidade de cardiopatias.

Em suma, a obesidade se destaca como um elemento ativo na determinação dos desfechos cardiovasculares, influenciando desde a função endotelial até a estrutura e o desempenho do miocárdio. Longe de ser apenas um fator de risco tradicional, ela atua de forma direta e multifatorial na progressão das cardiopatias e na piora do prognóstico. Esse entendimento reforça a importância de abordar o excesso de peso não apenas sob a ótica metabólica, mas como parte integrante da prevenção e do manejo global das doenças cardiovasculares.

Como a função renal influi nos desfechos cardiovasculares?

A taxa de filtração glomerular (TFG) é definida como o fluxo de plasma que passa do glomérulo para o espaço de bowman por minuto, geralmente calculada a partir de medidas antropométricas e níveis séricos de creatinina, e sua grandeza estimada se encontra intimamente atrelada com desfechos cardiovasculares. Foi demonstrado, através do estudo VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial*), que documentava as dosagens de creati-

nina sérica em 14527 pacientes com evento cardiovascular prévio ou Insuficiência cardíaca (IC) confirmada, que tanto prevalência de fatores de risco coexistentes, como doença cardiovascular prévia, quanto classe Killip superior a I foi maior entre os pacientes com TFG estimada inferior a 45ml/min/1,73² (ANAVEKAR *et al.*, 2004). Além disso, mostra que o risco de desfecho cardiovascular seguido de morte, reinfarto e insuficiência cardíaca congestiva aumentou com a redução da TFG estimada; e que, com uma TFG abaixo de 81 ml/min/1,73 m², cada redução de 10 unidades na taxa de filtração glomerular calculada foi associada a uma razão de risco para morte e desfechos cardiovasculares não fatais de 1,10 (ANAVEKAR *et al.*, 2004).

Nesse sentido, a relação entre função renal e desfecho cardiovascular não é observada somente em pacientes com evento prévio; a meta-análise dirigida por Damman *et al.* (2014), que contava com mais de 80 mil pacientes com IC aguda ou crônica, apresentou associação constante da piora da função renal, principalmente em contexto de injúria renal aguda, descrita pela KDIGO como aumento de $\geq 0,3$ mg/dL na creatinina sérica, com mortalidade e eventos cardiovasculares. A análise apontou a redução da função renal como fator de risco de 1,52 para mortalidade global em indivíduos quando comparados a indivíduos com TFG preservada, podendo ser generalizado para ambos os tipos de IC e da fração de ejeção. Além disso, o estudo aponta que mesmo elevações discretas da creatinina estão relacionadas a pior prognóstico cardiovascular (DAMMAN *et al.*, 2014).

Desse modo, a fim de detalhar a patogenia e a fisiopatologia por trás da associação presente, a síndrome cardiorrenal (SCR) estabelece a relação clínica bidirecional entre coração e rins (RONCO *et al.*, 2008). A SCR não se dá apenas pela coexistência de duas doenças, faz

jus a um espectro de cinco subtipos descritos pelo órgão primariamente afetado, além da cronologia da injúria (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

O aumento do risco cardiovascular associado à disfunção renal é explicado pelo ciclo vicioso envolvido na SCR, em que mecanismos fisiológicos interligados se retroalimentam de forma compensatória ao início do curso, mas posteriormente, findam em cenário nocivo para ambos os órgãos. Portanto, o entendimento dessas vias é crucial para explicar o impacto da piora da função renal (PFR) no prognóstico cardiovascular (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

A primeira definição de SCR foi realizada pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) em 2004, que conceituou a síndrome como o resultado das interações entre os rins e outros componentes do sistema circulatório capazes de aumentar a volemia, e por conseguinte, exacerbar os sintomas da IC, além da sua progressão. Reconhecendo a definição da NHLBI como cardiocêntrica, a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) propôs, em 2008, que o espectro da SCR fosse mais amplo, dividindo-se em dois grupos: síndromes cardiorrenais e síndromes renocardíacas, definidas a partir do processo que iniciou o desencadeamento. Posteriormente, a ADQI, com reconhecimento da *American Heart Association* (AHA), ampliou a classificação para cinco subtipos com base em gravidade e envolvimento sequencial dos órgãos (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

No tipo 1 (SCR aguda), a piora aguda da função renal é induzida pela piora aguda da função cardíaca, podendo ser por choque cardiogênico, IC descompensada ou infarto agudo. O principal mecanismo é a congestão venosa renal. A elevação da pressão venosa central (PVC) resulta em aumento da pressão hidrostática no interstício renal, opondo-se à filtração

glomerular. Esta redução do gradiente de filtração compromete a taxa de filtração glomerular (TFG), podendo ser também por redução da perfusão renal por baixo débito cardíaco (DC) ou ativação demasiada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

No tipo 2 (SCR crônica), ocorre piora crônica e progressiva da função renal, evoluindo para doença renal crônica (DRC) induzida por disfunção cardíaca crônica, como a IC. A fisiopatologia é caracterizada por um ciclo vicioso de ativação do SRAA levando à vasoconstrição renal sustentada, seguida de fibrose intersticial e arteriolar, resultando em nefroesclerose progressiva e perda irreversível de néfrons ao longo do tempo, além do estado crônico de estresse oxidativo e inflamação (RANGASWAMI *et al.*, 2019).

No que tange a função renal, a semaglutida apresenta como benefício a redução da pressão intraglomerular e da albuminúria, e seu uso no *SELECT Trial* acarretou uma diminuição de 22% no desfecho renal composto, devido a sua relação com a sobrecarga na bomba cardíaca.

Como o IAM afeta a saúde cardiovascular?

O infarto do miocárdio (IM), comumente denominado “ataque cardíaco”, consiste na morte do músculo cardíaco devido à isquemia grave prolongada, caracterizada por remodelação miocárdica, disfunção ventricular, ativação neuro-hormonal e inflamação crônica. Mesmo após a estabilização clínica, o paciente permanece vulnerável a novos eventos isquêmicos, insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Assim, compreender como o infarto afeta o desfecho cardiovascular é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção secundária e terciária, nas quais o uso da semaglutida

vem emergindo como um novo paradigma, conforme evidenciado pelo estudo SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity*), publicado no *New England Journal of Medicine* em 2023 (LINCOFF *et al.*, 2023).

O IM tem como principal fator desencadeante a oclusão arterial coronariana, que é resultado da alteração súbita de uma placa ateromatosa presente nas coronárias. O processo consiste em hemorragia intraplaca, erosão ou ulceração, ou ruptura ou fissura, fazendo com que o conteúdo ateromatoso seja exposto ao colágeno subepitelial e necrosado. Ocorre o contato desse conteúdo com plaquetas, dando início aos processos de aderência, ativação, liberação e agregação, estimulando o vasoespasmo e, dentro de minutos, o trombo pode se expandir para ocluir totalmente a luz do vaso.

Após o episódio de IM, ocorre necrose de miócitos, seguida de processo inflamatório e substituição tecidual por fibrose. Essa sequência fisiopatológica desencadeia remodelação ventricular (dilatação e hipertrofia compensatória), que culmina em disfunção sistólica e diastólica. Além da perda de massa contrátil, há aumento da rigidez ventricular, elevação das pressões de enchimento e redução do débito cardíaco, predispondo à insuficiência cardíaca (RYAN *et al.*, 2024). O infarto também agrava a instabilidade da placa aterosclerótica residual, tornando o sistema coronariano mais suscetível a novos eventos trombóticos. A inflamação vascular sistêmica e o estresse oxidativo persistente contribuem para a progressão da aterosclerose e para a disfunção endotelial, perpetuando o risco de reinfarto, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (DEANFIELD *et al.*, 2024). Desse modo, o infarto não é apenas um evento agudo, mas um ponto de inflexão no

continuum cardiovascular, que redefine o prognóstico e amplia a vulnerabilidade clínica do paciente.

O remodelamento ventricular pós-infarto é acompanhado por ativação neuro-hormonal (sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema simpático), retenção de sódio e água, e aumento da pressão parietal, o que favorece a deterioração progressiva da função cardíaca. Estudos mostram que pacientes com histórico de IAM apresentam maior incidência de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca e eventos isquêmicos recorrentes (SCHOU *et al.*, 2024). Além disso, o infarto afeta o metabolismo energético do miocárdio, que passa a depender mais de glicose e menos de ácidos graxos, reduzindo a eficiência mitocondrial. Esse desequilíbrio metabólico amplifica a vulnerabilidade do tecido cardíaco, especialmente em pacientes com obesidade ou resistência à insulina (KOSIBOROD *et al.*, 2024).

A semaglutida, um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA), tem demonstrado benefícios cardiovasculares que vão além da perda ponderal. No contexto pós-infarto, seus efeitos podem ser agrupados em três eixos principais: reduz significativamente o peso corporal e a adiposidade visceral, melhorando a sensibilidade à insulina, a função endotelial e a pressão arterial sistólica e diastólica (RYAN *et al.*, 2024). Essas mudanças reduzem a sobrecarga cardíaca e o estresse oxidativo, aliviando a pressão sobre o ventrículo previamente lesado pelo infarto; exerce efeito anti-inflamatório vascular, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão endotelial (DEANFIELD *et al.*, 2024). Essa modulação imunometabólica pode estabilizar placas ateroscleróticas e diminuir o risco de novos eventos coronarianos. Além disso, análises do SELECT indicam redução signi-

ficativa da incidência combinada de morte cardiovascular, infarto não fatal e AVC não fatal — com *hazard ratio* de 0,80 (IC95% 0,72–0,90; $p < 0,001$) (LINCOFF *et al.*, 2023); análises complementares do SELECT e do programa STEP-HFpEF demonstraram que a semaglutida melhora classe funcional da NYHA, capacidade de exercício e qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, frequentemente associada à obesidade e ao infarto prévio (KOSIBOROD *et al.*, 2024; SCHOU *et al.*, 2024). Essa melhora funcional sugere um potencial papel no contrabalanço da remodelação ventricular adversa, modulando indiretamente os desfechos pós-IAM.

O *SELECT trial*, que incluiu mais de 17 mil pacientes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular preexistente, demonstrou que a semaglutida promove uma redução de 20% nos eventos cardiovasculares maiores (MACE) em comparação ao placebo (LINCOFF *et al.*, 2023). Análises subsequentes do estudo reforçam esses achados ao revelar benefícios adicionais, como a redução nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e melhora sintomática em pacientes com insuficiência cardíaca associada à obesidade (DEANFIELD *et al.*, 2024), além de uma melhora da função renal e menor declínio da taxa de filtração glomerular, contribuindo para uma proteção cardiovascular sustentada ao longo do tempo (COLHOUN *et al.*, 2024).

Observou-se uma redução na mortalidade global e na mortalidade associada à Covid-19, sugerindo um potencial efeito protetor sistêmico (SCIRICA *et al.*, 2024). Por fim, estudos complementares indicaram que o uso da semaglutida pode melhorar a custo-efetividade do tratamento e reduzir a utilização de recursos hospitalares, destacando seu impacto positivo tanto do ponto de vista clínico quanto econômico (McEWAN *et al.*, 2025; MICHALAK *et al.*,

2025). Esses resultados sustentam o uso da semaglutida como terapia adjuvante de prevenção terciária, especialmente em pacientes pós-infarto, obesos e com risco cardiovascular elevado.

O infarto agudo do miocárdio provoca uma série de alterações estruturais, metabólicas e inflamatórias que comprometem o desfecho cardiovascular global. A introdução da semaglutida nesse contexto representa um avanço na abordagem do risco residual cardiovascular, atuando simultaneamente sobre fatores metabólicos, inflamatórios e funcionais. Assim, a semaglutida pode ser vista como uma estratégia farmacológica integrativa, que não substitui o tratamento padrão pós-IAM (antiagregantes, betabloqueadores, estatinas, inibidores do sistema renina-angiotensina), mas o complementa ao modificar o terreno metabólico e inflamatório no qual se perpetua a doença cardiovascular. Em suma, ao compreender como o infarto afeta o desfecho cardiovascular, reconhece-se também como o controle do risco residual, especialmente com o uso de semaglutida, pode redefinir o prognóstico desses pacientes, reduzindo reinfartos, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular.

Influência da redução de *step* na NYHA (1, 2, 3 E 4), auxiliando na diminuição de desfecho cardiovascular

A classificação da *New York Heart Association* (NYHA) é uma das principais ferramentas clínicas utilizadas para averiguar a gravidade dos sintomas e a limitação funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). De forma simples e rápida, este instrumento demonstra o risco de eventos clínicos futuros. É dividido em estágios, de I a IV, que apontam o nível da deterioração da capacidade de esforço e o agravamento da sobrecarga hemodinâmica e metabólica. Portanto, o fato de melhorar um ou mais níveis na escala NYHA pode demonstrar um ti-

po de marcador prognóstico relevante, pois está diretamente associado à redução de eventos adversos cardiovasculares. Além disso, esta ferramenta facilita o estabelecimento das diferentes terapias necessárias para cada tipo de paciente (SCHOU *et al.*, 2024).

A insuficiência cardíaca (IC), também conhecida como IC congestiva (ICC), é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração de bombear sangue de forma eficaz em razão de comprometimentos estruturais ou funcionais. Classifica-se a IC com base na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e no quadro clínico. Os sintomas comuns da IC incluem falta de ar, fadiga, retenção de líquidos e edema (SHAMS *et al.*, 2025).

Existem inúmeras causas para a ocorrência de IC, sendo algumas das mais comuns: doença cardíaca isquêmica, hipertensão, valvulopatias e miocardite. Além destas, a obesidade também é uma das principais causas que colaboram para o desenvolvimento de IC, sendo possível estimar que até 10% dos casos de ICC são atribuíveis apenas à obesidade. Estes pacientes têm maior chance de apresentar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) (SHAMS *et al.*, 2025).

Neste sentido, ao falarmos da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada relacionada à obesidade e ao uso de semaglutida, o programa STEP-HFpEF forneceu evidências robustas de que intervenções farmacológicas direcionadas à modulação metabólica podem promover melhora funcional importante na saúde cardiovascular dos pacientes (SCHOU *et al.*, 2024).

Restou comprovado que o uso de semaglutida melhora os sintomas relacionados à IC, em se tratando de limitações físicas e capacidade de exercício, além de melhorar os biomarcadores

de inflamação e congestão. As classes funcionais que tiveram melhor resultado foram as classes III e IV da NYHA, as mais graves (SCHOU *et al.*, 2024).

Além de trazer alívio aos sintomas relacionados à IC, melhorando a classificação NYHA, temos um resultado substancial ao melhorar desempenho físico e qualidade de vida, tendo em vista o aumento nos escores do *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS) e pela maior distância realizada no teste de caminhada. Estes indicadores clínicos demonstram correlação significativa com diminuição de hospitalizações e melhor prognóstico da insuficiência cardíaca (SCHOU *et al.*, 2024).

A redução de um *step* na escala NYHA em razão do uso da semaglutida associa-se, fisiopatologicamente, à melhora do mecanismo de funcionamento do sistema cardiovascular. Isso inclui redução do peso corporal, diminuição de processos inflamatórios sistêmicos (PCR) e melhora de biomarcadores de sobrecarga do miocárdio, como exemplo o NT-proBNP. Portanto, esses achados sugerem que ocorre verdadeiramente a melhora do estado hemodinâmico e metabólico, rechaçando hipóteses de percepção subjetiva de bem-estar (SCHOU *et al.*, 2024).

Cabe salientar que os benefícios foram vislumbrados independentemente da classe funcional basal, com significância acentuada em relação aos pacientes classificados em estágio inicial como NYHA III/IV. Essa constatação reforça a hipótese de que a melhora funcional confere impacto prognóstico mais expressivo em indivíduos com IC mais grave, representando, portanto, um objetivo terapêutico de alto valor clínico (SCHOU *et al.*, 2024).

A evidência comprovada de melhora da capacidade funcional e dos marcadores de risco, garante uma interpretação fundamentada de que

a redução da classe NYHA está diretamente ligada à atenuação do risco cardiovascular. Assim, em pacientes com HFpEF associada à obesidade, a obtenção de melhora funcional mensurável constitui não apenas um indicador de alívio sintomático, mas também, características positivas de remodelação favorável do perfil cardiovascular (SCHOU *et al.*, 2024).

Relação da semaglutida com mortes decorrentes do Covid-19

A pandemia de Covid-19 teve início após o começo do estudo SELECT, e seus períodos mais críticos ocorreram concomitantemente com a condução do ensaio. Essa coincidência proporcionou uma oportunidade única para avaliar o efeito da infecção por SARS-CoV-2 em uma população de pacientes com alto risco de complicações e morte relacionadas à Covid-19, em razão de suas comorbidades cardiovasculares e metabólicas subjacentes. Além disso, o cenário permitiu investigar se o tratamento com semaglutida poderia modificar esse risco. Os desfechos e análises pré-especificados incluíram a morte não cardiovascular (não CV) como um potencial risco concorrente para o desfecho primário, avaliando o impacto da Covid-19 na mortalidade total e cardiovascular, bem como se infecções concomitantes pela doença alteraram a incidência de mortes CV e não CV. Também foi avaliado o tempo desde a randomização até a ocorrência de morte não CV associada a um evento adverso grave de Covid-19.

Entre os 17.604 participantes do estudo, 4.258 (24,2%) relataram um diagnóstico de Covid-19. As características basais foram semelhantes entre os grupos que relataram ou não infecção, embora os pacientes infectados fossem ligeiramente mais propensos a serem do sexo feminino ou a terem histórico de infarto do mi-

ocárdio como critério de inclusão. Idade, função renal e índices glicêmicos foram comparáveis entre os grupos. O tempo médio desde a randomização até o primeiro evento adverso de Covid-19 foi de aproximadamente 752 dias em ambos os braços de tratamento (semaglutida e placebo). Em relação à incidência da doença, a semaglutida não reduziu o número de casos relatados de Covid-19 (2.108 vs. 2.150 eventos; $P = 0,46$). No entanto, entre os pacientes que relataram diagnóstico confirmado, menos indivíduos tratados com semaglutida apresentaram eventos adversos graves relacionados à Covid-19 (232 [2,6%] vs. 277 [3,1%]; $P = 0,04$). Além disso, observou-se redução significativa no peso corporal entre a randomização e o diagnóstico de Covid-19 em pacientes tratados com semaglutida, tanto entre os que morreram da doença (-6,4 kg vs. -0,9 kg; $P < 0,001$) quanto entre os sobreviventes (-8,4 kg vs. -1,25 kg; $P < 0,001$). A mortalidade diretamente atribuída à Covid-19 foi menor no grupo semaglutida em comparação ao placebo (43 vs. 65; HR 0,66; IC 95%: 0,44–0,96), achado reproduzido nas mortes por todas as causas concomitantes a eventos adversos graves da Covid-19 (46 vs. 69; HR 0,66; IC 95%: 0,45–0,96).

Diante da emergência sanitária global, o protocolo do estudo foi ajustado para coletar dados sobre o impacto da pandemia. Aproximadamente um quarto dos participantes relatou infecção, com taxas semelhantes entre os grupos de tratamento. Observou-se que a distribuição das causas e do momento das mortes acompanhou os picos mais intensos da pandemia (março de 2020 a março de 2022). Um dos achados mais relevantes foi que a morte não CV atuou como um risco concorrente para a morte CV. Pacientes com diagnóstico de Covid-19 foram mais propensos a morrer por causas não CV, enquanto aqueles sem infecção apresentaram

mortalidade predominantemente de origem cardiovascular. O número elevado de mortes não CV em pacientes infectados, associado à redução dessas mortes com o uso de semaglutida, resultou em maior sobrevida no grupo ativo, mantendo-os “em risco” para eventos CV subsequentes. Esse fenômeno exemplifica o conceito de riscos concorrentes em análises de sobrevida, nos quais um evento impede a ocorrência do desfecho primário de interesse.

Outra observação inesperada foi a menor taxa de mortes infecciosas não CV entre os pacientes tratados com semaglutida. O mecanismo exato dessa associação permanece incerto, mas pode envolver tanto os efeitos metabólicos da perda de peso, que melhora fatores de risco cardiometabólicos e renais, como hipertensão, dislipidemia, função renal e disglucemia, quanto efeitos anti-inflamatórios diretos, refletidos por menores níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade. A redução da adiposidade visceral, em especial a gordura epicárdica e pericárdica, pode desempenhar papel relevante nesse processo. Estudos prévios corroboram essa hipótese. Um estudo de coorte com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica demonstrou que a perda de peso substancial esteve associada a menor risco de complicações graves da Covid-19. Assim, é plausível que a redução de mortalidade infecciosa observada com semaglutida derive, em parte, da perda ponderal média cerca de 5 kg superior ao placebo após um ano de tratamento, período que coincidiu com o tempo médio até o diagnóstico de Covid-19.

Em síntese, os achados do estudo SELECT durante a pandemia de Covid-19 ressaltam o impacto benéfico da semaglutida na mortalidade global e não CV em uma população com doença cardiovascular estabelecida e obesidade. A redução expressiva nas mortes infecciosas, ainda que inesperada, reforça que o excesso de peso é um fator de risco modificável para mortali-

dade por múltiplas causas, e que terapias baseadas em incretinas, como a semaglutida, podem exercer um papel fundamental na mitigação desses riscos.

Custo-efetivo do tratamento de semaglutida aos pacientes cardiopatas sem diabetes

A avaliação econômica da semaglutida deve ser entendida à luz dos resultados clínicos consistentes observados nos grandes ensaios. O estudo SELECT demonstrou que a semaglutida 2,4 mg subcutânea semanal reduziu em 20% a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular preexistente sem diabetes (DEANFIELD *et al.*, 2024). Essa redução, associada a benefícios metabólicos adicionais como perda ponderal sustentada (WILDING *et al.*, 2024) e melhora da função renal (COLHOUN *et al.*, 2024), repercute diretamente sobre a diminuição dos custos relacionados a hospitalizações e mortalidade cardiovascular. A melhora clínica também se estende a pacientes com insuficiência cardíaca, nos quais a semaglutida reduziu desfechos compostos e melhorou a classe funcional da NYHA (KOSIBOROD *et al.*, 2024; SCHOU *et al.*, 2024). Esses efeitos traduzem-se em menor utilização de recursos hospitalares e em ganho de qualidade de vida, elementos centrais para análises de custo-efetividade.

No campo econômico, o estudo conduzido por Pearson *et al.* (2024) empregou modelo de Markov baseado na população do SELECT e concluiu que a semaglutida 2,4 mg apresenta uma relação custo-efetiva muito favorável, com valor intermediário a um limiar de US\$ 150.000/QALY e alto valor quando considerados descontos médios (US\$ 50.000/QALY). Esse achado é reforçado por dados observacionais do SHINE-ASCVD (2024), que evidenciaram redução de 22% nos custos médicos

totais, 65% nos custos hospitalares e 48% nas taxas de internação em pacientes tratados, mostrando que o benefício clínico se converte em economia direta.

Além disso, análises paralelas do SELECT indicaram menores taxas de mortalidade por todas as causas e por Covid-19 entre os pacientes tratados com semaglutida (SCIRICA *et al.*, 2024), o que reforça o impacto global do fármaco na sobrevida e, consequentemente, na diminuição de custos indiretos com perda de produtividade e reabilitação prolongada.

No Brasil, entretanto, a transferência desses resultados para o Sistema Único de Saúde (SUS) impõe desafios. O custo mensal da semaglutida permanece elevado e ultrapassa o limiar de custo-efetividade adotado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e pelo Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS), que consideram aceitáveis valores entre R\$ 50.000 e R\$ 150.000 por QALY. Mesmo assim, em cenários de prevenção secundária cardiovascular, como pacientes com alto risco, múltiplas internações prévias ou comprometimento funcional, a redução de eventos agudos e hospitalizações pode gerar economia líquida ao SUS, alinhando-se aos princípios de custo-efetividade incremental observados em países desenvolvidos (PEARSON *et al.*, 2024; PFEFFER *et al.*, 2024). Adicionalmente, a redução da inflamação sistêmica, da gordura visceral e da disfunção endotelial proporcionada pela semaglutida contribui para um estado metabólico mais estável (WILDING *et al.*, 2024; KOSIBOROD *et al.*, 2024), o que potencialmente reduz a demanda por tratamentos de alto custo de complicações cardiovasculares.

Essa característica posiciona a semaglutida como uma intervenção de alto valor clínico e

social, com potencial de integrar estratégias públicas de controle da obesidade e prevenção de doenças cardiovasculares no Brasil.

CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados e analisados neste capítulo, fica evidente que a relação entre o uso de Ozempic (semaglutida) impacta positivamente na redução de eventos isquêmicos cardiovasculares e no desenvolvimento de cardiopatias agudas ou crônicas, como mostrado no *SELECT Trial* (LINCOFF *et al.*, 2023). A administração de tais medicações tem efeito benéfico centrado na perda de peso (WILDING *et al.*, 2024), combatendo a obesidade e, principalmente, proporcionando a redução da gordura visceral, componente intimamente associado à piora prognóstica de pacientes cardiopatas (RYAN *et al.*, 2024).

A diminuição do índice de massa corporal resulta em melhora direta de diversos aspectos fisiopatológicos que contribuem para a piora da saúde cardiovascular, como a inflamação crônica, a elevação da pressão intravascular e intraglomerular, e a progressão de insuficiência cardíaca e de desfechos renais de alto risco (DAMMAN *et al.*, 2014). A melhora da dislipidemia associada à adiposidade visceral e subcutânea reduz o risco de doença aterosclerótica e, consequentemente, o risco iminente de isquemias cardíacas (DEANFIELD *et al.*, 2024).

Ademais, o estudo SELECT, conduzido concomitantemente aos períodos mais críticos da pandemia de Covid-19, expandiu-se para avaliar a obesidade como comorbidade relevante na infecção por SARS-CoV-2 (SCIRICA *et al.*, 2024). Embora a semaglutida não tenha reduzido a incidência da doença, foi observada uma redução significativa da gravidade dos casos, da taxa de eventos adversos graves e da mortalidade não cardiovascular, sobretudo de

origem infecciosa. Esses achados reforçam que perda ponderal, melhora metabólica e modulação da inflamação sistêmica desempenham papel fundamental na mitigação do risco associado à obesidade, ampliando o espectro de proteção além dos desfechos cardiovasculares.

No âmbito econômico, estudos como o de Pearson *et al.* (2024), utilizando modelos de Markov baseados no SELECT, demonstram que a semaglutida apresenta elevada custo-efetividade, corroborada pelo SHINE-ASCVD, que registrou reduções significativas nos custos médicos totais e hospitalares. O fármaco também reduziu a mortalidade global e mortalidade relacionada à Covid-19 (SCIRICA *et al.*, 2024), amplificando seu impacto.

Apesar disso, o custo atual do Ozempic ultrapassa o limite de custo-efetividade aceito pela CONITEC e pelo IATS, dificultando sua incorporação ao SUS. Para que a semaglutida seja integrada às estratégias públicas de prevenção de desfechos cardiovasculares, será necessária maior disponibilidade nacional, mitigando o aumento do preço decorrente da alta demanda.

Sob essa ótica, torna-se indispensável problematizar a venda e o uso indevidos de incretinas por indivíduos sem indicação clínica, motivados por pressões estéticas e padrões corporais irreais. Além de gerar impacto econômico e comprometer o acesso de pacientes que realmente necessitam, tal uso inadequado contribui

para o agravamento de transtornos alimentares e para a manutenção de ideais estéticos inalcançáveis. Assim, torna-se fundamental a fiscalização minuciosa e responsável da prescrição e comercialização de Ozempic e medicamentos correlatos.

Em síntese, a semaglutida se consolida como uma intervenção de elevada relevância clínica, metabólica e cardiovascular, cuja eficácia transcende a simples perda de peso ao atuar em múltiplos eixos fisiopatológicos que sustentam a progressão das cardiopatias. Seus efeitos consistentes na redução de eventos isquêmicos, no controle da inflamação sistêmica e na proteção contra complicações infecciosas refletem um avanço terapêutico alinhado às demandas contemporâneas de saúde pública. Ainda que o custo represente um desafio para sua incorporação plena no SUS, os benefícios amplamente documentados indicam que sua integração futura pode representar um marco no cuidado de pacientes cardiometabólicos. Nesse cenário, cabe à prática clínica e às políticas públicas equilibrar responsabilidade social, rigor científico e justiça distributiva, garantindo que tecnologias de alto impacto cheguem a quem realmente precisa. A semaglutida, portanto, simboliza não apenas uma evolução farmacológica, mas um convite à construção de uma saúde mais ética, equitativa e orientada por evidências.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAVEKAR, N.S. *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, v. 351, p. 1285, 2004. doi: 10.1056/NEJMoa041365.
- CHAO, A.M. *et al.* Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 33, p. 159, 2023. doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008.
- COLHOUN, H.M. *et al.* Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nature Medicine*, v. 30, p. 2058, 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03015-5.
- DAMMAN, K. *et al.* Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 64, p. 1106, 2014. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.087.
- DEANFIELD, J. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*, v. 404, p. 773, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.
- EMMENS, J.E. *et al.* Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *European Journal of Heart Failure*, v. 24, p. 365, 2022. doi: 10.1002/ehf.2384.
- KOSIBOROD, M.N. *et al.* Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a prespecified analysis of the STEP-HFpEF Trial. *Circulation*, v. 149, p. 204, 2024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505.
- LINCOFF, A.M. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 389, p. 2221, 2023. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
- McEWAN, P. *et al.* Cost-effectiveness of semaglutide in people with obesity and cardiovascular disease without diabetes. *Journal of Medical Economics*, v. 28, 2025. doi: 10.1080/13696998.2025.2459529.
- MICHALAK, W. *et al.* Impact of semaglutide 2.4 mg on healthcare resource utilization and medical costs in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States (SHINE-ASCVD). *Journal of Medical Economics*, v. 28, p. 1075, 2025. doi: 10.1080/13696998.2025.2526282.
- RANGASWAMI, J. *et al.* Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v. 139, e840, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
- RYAN, D.H. *et al.* Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial. *Nature Medicine*, v. 30, p. 2049, 2024. doi: 10.1038/s41591-024-02996-7.
- SCHOU, M. *et al.* Semaglutide and NYHA functional class in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: the STEP-HFpEF Program. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 84, p. 247, 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.038.
- SCIRICA, B.M. *et al.* The effect of semaglutide on mortality and COVID-19-related deaths: an analysis from the SELECT Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 84, p. 1632, 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.007.
- SHAMS, P. *et al.* Heart failure (congestive heart failure). *StatPearls*, 2025.