Cardiologia
TEORIA E PRÁTICA
EDIÇÃO XIX

Capítulo 2

SEMAGLUTIDA NO MANEJO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

TAMIRIS ROSA ROMER[1]
JÚLIA TAMIOZZO BENINI[2]
ANA PAULA MORO[3]
MIRIAN ALEJANDRA TORRES CARDENA[4]
LUCAS MANRIQUE RODRIGUES[5]
VICTOR BRUNO ALVES NOGUEIRA[6]
THAISA OLIVEIRA FOLHA PISCOYA[7]
CAROLINA MARCHETTI MORAES[8]
CARLOS EDUARDO SAMPAIO[9]
ANA PAULA JORGE GONÇALVES DE OLIVEIRA[1]
ZORAIA CAJUEIRO DE OLIVEIRA[10]
ANA MARIA COLLIN[11]
ARIANE ABREU TSUTSUMI[11]
MANOELA ALENCAR DOS SANTOS[12]
ANA CLARA ABREU E LIMA[13]

1. Medicina na Universidade Estácio de Sá (UNESA).
2. Medicina na Universidade Paranaense (UNIPAR).
3. Medicina na Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE).
4. Medicina na Universidade Federal de Roraima (UFRR).
5. Medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG).
6. Medicina na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS).
7. Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).
8. Medicina no Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (FAE).
9. Medicina na Universidad Central del Paraguay (UCP).
10. Medicina no Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ).
11. Medicina na Faculdade São Leopoldo Mandic Araras (SLMandic).
12. Medicina no Centro Universitário de Valença (UNIFAA).
13. Medicina na Universidade Evangélica de Goiás (UNIVANGÉLICA).

Palavras-chave
Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada; Insuficiência Cardíaca; Semaglutida.

DOI 10.59290/978-65-6029-208-6.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, particularmente em populações com múltiplas comorbidades, como obesidade e diabetes (SILVA *et al*., 2020). Nos últimos anos, os avanços no tratamento da IC, incluindo terapias dirigidas a frações de ejeção preservada (HFpEF) e reduzida (HFrEF), têm transformado a abordagem clínica. No entanto, novas estratégias continuam sendo necessárias, especialmente para tratar subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com obesidade e IC (BEGHINI *et al*., 2024).

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs), como a semaglutida, têm emergido como uma opção promissora para o manejo integrado da IC e obesidade. Estudos indicam que esses agentes promovem perda de peso significativa, melhoram a qualidade de vida e podem reduzir eventos cardiovasculares adversos em pacientes com sobrepeso e obesidade (RYAN *et al*., 2020). Ensaios clínicos recentes, como o SELECT e STEP-HFpEF, têm investigado o impacto da semaglutida em populações com IC, demonstrando potenciais benefícios na redução de eventos relacionados à IC, melhora da função cardíaca e controle de fatores metabólicos associados (CIMINO *et al*., 2024).

Embora os mecanismos exatos ainda sejam objeto de investigação, a semaglutida parece atuar de maneira multifatorial, envolvendo redução da inflamação sistêmica, diminuição do peso corporal e otimização do metabolismo glicêmico, todos fatores que afetam diretamente a fisiopatologia da IC (BARBAGELATA *et al*., 2024). Esses efeitos tornam o GLP-1 RA um tratamento potencialmente benéfico para pacientes com IC associada à obesidade, um fenótipo distinto que apresenta desafios diagnósticos e terapêuticos únicos (CIMINO *et al*., 2024).

Dada a crescente evidência sobre o papel dos agonistas GLP-1 no manejo da IC, torna-se essencial revisar os avanços recentes e consolidar o conhecimento existente para informar decisões clínicas e orientar futuras investigações. Com isso, o objetivo do presente estudo é explorar os efeitos da semaglutida no manejo da insuficiência cardíaca, com foco em pacientes obesos ou com sobrepeso, analisando sua eficácia, segurança e as implicações terapêuticas, com base nos avanços apresentados em estudos recentes.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa com buscas realizadas nas bases de dados PubMed, utilizando os descritores “semaglutida”, “insuficiência cardíaca”, “obesidade” e “GLP-1 receptor agonists”, de acordo com os descritores em saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Foram encontrados 77 artigos na busca inicial, que foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: publicações nos idiomas português, inglês e espanhol, realizadas entre 2019 e 2025, estudos do tipo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises ou coortes observacionais, e que abordavam diretamente os efeitos da semaglutida em pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem obesidade. Apenas artigos disponíveis na íntegra foram incluídos. Os critérios de exclusão foram: publicações duplicadas, artigos em formato de resumo, estudos que não abordavam diretamente a temática proposta ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a aplicação dos critérios de seleção, restaram 11 artigos que foram submetidos à leitura detalhada para a extração de dados. Os resultados obtidos foram organizados e apresentados em forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desafios da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) é um dos subtipos mais prevalentes de insuficiência cardíaca, particularmente entre pacientes com obesidade, e está associada a limitações funcionais graves, alta carga de sintomas e significativa redução na qualidade de vida. Estima-se que a HFpEF represente mais da metade de todos os casos de insuficiência cardíaca diagnosticados globalmente, com prevalência crescente devido ao envelhecimento populacional e à alta incidência de condições metabólicas como obesidade e diabetes tipo 2 (KOSIBOROD *et al*., 2023).

A obesidade desempenha um papel central na fisiopatologia da HFpEF, promovendo alterações hemodinâmicas, inflamação sistêmica e remodelação cardíaca adversa. Esses fatores contribuem para o aumento da rigidez do ventrículo esquerdo, maior pressão diastólica e comprometimento da capacidade de relaxamento cardíaco, características marcantes da HFpEF. Pacientes com obesidade e HFpEF também apresentam frequentemente comorbidades, como hipertensão, apneia do sono e disfunção renal, que amplificam a complexidade clínica e dificultam o manejo da doença (SOLOMON *et al.*, 2024).

Até recentemente, o tratamento da HFpEF era limitado a estratégias destinadas a controlar sintomas e tratar comorbidades, como hipertensão e diabetes, sem terapias direcionadas especificamente ao fenótipo de obesidade associada. Esse contexto clínico revelou a necessidade urgente de intervenções inovadoras que abordam tanto as alterações metabólicas subjacentes quanto os sintomas debilitantes dessa condição (KOSIBOROD *et al.*, 2024).

Nesse cenário, a semaglutida, um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA), emergiu como uma abordagem terapêutica promissora. Originalmente desenvolvida para o tratamento do diabetes tipo 2, a semaglutida demonstrou múltiplos benefícios metabólicos, incluindo perda de peso significativa, melhora da sensibilidade à insulina e redução de marcadores inflamatórios sistêmicos. Estudos recentes expandiram seu potencial terapêutico para o manejo da HFpEF, com evidências crescentes de que ela pode não apenas melhorar sintomas e limitações físicas, mas também influenciar positivamente a remodelação cardíaca, um aspecto crítico na progressão da doença (SOLOMON *et al.*, 2024; KOSIBOROD *et al*., 2023).

Benefícios clínicos da semaglutida no manejo da HFpEF

Ensaios clínicos recentes, como STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM, SELECT e FLOW, demonstraram que a semaglutida oferece benefícios substanciais para pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) associada à obesidade. Esses estudos destacaram resultados significativos, incluindo melhorias nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, aumento na capacidade funcional medida pela distância de caminhada de 6 minutos, redução consistente do peso corporal e diminuição de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (KOSIBOROD *et al.*, 2024; SCHOU *et al*., 2024; DEANFIELD *et al*., 2024). Esses benefícios refletem o impacto multidimensional da semaglutida, abrangendo tanto a melhora clínica

quanto a modulação de fatores metabólicos subjacentes à HFpEF.

As análises agrupadas desses ensaios reforçaram que os efeitos positivos da semaglutida são consistentes em diferentes subgrupos de pacientes, independentemente de características demográficas e clínicas, como idade, índice de massa corporal (IMC) e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). Essa consistência amplia a aplicabilidade do tratamento, evidenciando que a semaglutida é eficaz tanto em pacientes com HFpEF relacionada à obesidade como naqueles com outras variações fenotípicas, incluindo os com ou sem diabetes tipo 2 (BUTLER *et al*., 2023). A uniformidade nos resultados entre os subgrupos reforça o papel da semaglutida como uma abordagem terapêutica versátil e adaptável, especialmente em um contexto clínico heterogêneo como o da HFpEF.

Além dos benefícios clínicos e funcionais, subestudos de ecocardiografia realizados no programa STEP-HFpEF mostraram que a semaglutida contribui para melhorias estruturais e funcionais no coração. Esses subestudos evidenciaram que o tratamento atenuou a progressão da remodelação atrial esquerda e ventricular direita, além de melhorar parâmetros diastólicos, como o volume atrial esquerdo e a relação E/e' (velocidade de entrada mitral precoce/velocidade anular mitral diastólica precoce). Esses achados sugerem um impacto direto da semaglutida na patogênese da HFpEF, indo além do alívio de sintomas e apresentando potencial para modificar a trajetória da doença (SOLOMON *et al*., 2024; SCHOU *et al*., 2024).

Segurança e impacto em desfechos clínicos

A eficácia da semaglutida também foi avaliada em eventos clínicos, como hospitalizações por insuficiência cardíaca e morte cardiovascular. Uma análise pós-hoc dos ensaios agrupados mostrou que a semaglutida reduziu significativamente o risco combinado de morte cardiovascular e piora da insuficiência cardíaca em pacientes com HFpEF. Contudo, seu impacto na mortalidade cardiovascular isolada não alcançou significância estatística (KOSIBOROD *et al.*, 2024; PRATLEY *et al*., 2024).

Outro aspecto relevante destacado pelos estudos foi a segurança do tratamento. Nos ensaios clínicos, eventos adversos graves foram significativamente menos frequentes no grupo tratado com semaglutida em comparação ao placebo, demonstrando que a terapia é bem tolerada mesmo em pacientes com múltiplas comorbidades (KOSIBOROD *et al.*, 2023; BUTLER *et al*., 2024).

Esses resultados consolidam a semaglutida como uma ferramenta terapêutica promissora para HFpEF relacionada à obesidade. Além de tratar sintomas e complicações cardiovasculares, a semaglutida aborda fatores metabólicos subjacentes, como obesidade e inflamação, que são cruciais na progressão dessa condição. Com base na evidência disponível, a semaglutida representa uma abordagem integrada e eficaz para melhorar a qualidade de vida e os desfechos clínicos em uma população historicamente com opções terapêuticas limitadas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a HFpEF representa um desafio clínico significativo, especialmente em pacientes com obesidade e condições metabólicas associadas. A semaglutida surge como uma inovação terapêutica com potencial transformador, demonstrando eficácia em múltiplos desfechos clínicos e estruturais. Seu impacto na redução de sintomas, aumento da funcionalidade, melhora na remodelação cardíaca e atenuação de processos inflamatórios subjacentes reforça seu papel como uma abordagem abrangente no

manejo da HFpEF. Além disso, a segurança observada nos ensaios clínicos amplia sua aplicabilidade em pacientes com comorbidades, consolidando-a como uma alternativa confiável e promissora. À luz desses avanços, a semaglutida não apenas preenche uma lacuna crítica no tratamento da HFpEF relacionada à obesidade, mas também oferece uma perspectiva otimista para a melhoria da qualidade de vida e dos resultados clínicos nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBAGELATA, L. *et al*. Semaglutide and heart failure: updated meta-analysis. Current Problems in Cardiology, v. 49, e102721, 2024. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102721.

BEGHINI, A. *et al.* 2024 update in heart failure. ESC Heart Failure, 2024. doi: 10.1002/ehf2.14857.

BUTLER, J. *et al*. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology, v. 82, p. 2087, 2023. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.811.

BUTLER, J. *et al.* Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet, v. 403, p. 1635, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0.

CIMINO, G. *et al.* Obesity, heart failure with preserved ejection fraction, and the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. ESC Heart Failure, v. 11, p. 649, 2024. doi: 10.1002/ehf2.14560.

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.

KOSIBOROD, M.N. *et al.* Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. New England Journal of Medicine, v. 389, p. 1069, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.

KOSIBOROD, M.N. *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. Lancet, v. 404, p. 949, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X.

KOSIBOROD, M.N. *et al.* Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 390, p. 1394, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2313917.

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.

PRATLEY, R.E. *et al.* Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. Journal of the American College of Cardiology, v. 84, p. 1615, 2024.

RYAN, D.H. *et al.* Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. American Heart Journal, v. 229, p. 61, 2020. doi: 10.1016/j.ahj.2020.07.008.

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.

SOLOMON, S.D. *et al.* Effect of semaglutide on cardiac structure and function in patients with obesity-related heart failure. Journal of the American College of Cardiology, v. 84, p. 1587, 2024. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.021.