

## CAPÍTULO 59

### ARTIGO DE REVISÃO

### AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA SÍNDROME CARDIORRENAL-METABÓLICA: TRATAMENTO DA OBESIDADE E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

**Autor Principal****Helia Maria Rodrigues Silva****Coautores**

André da Cunha Silva

Pedro Henrique Leite Borges

Carlos Pinto Garcia

Jesus Napoleon Chacon

Mayara Borges Lourenço de Sousa

**Resumo** A abordagem clínica da insuficiência cardíaca (IC) associada à obesidade passou por uma mudança de paradigma, deixando de ver o excesso de peso como um paradoxo protetor para reconhecê-lo como um fator etiológico ativo da doença. O uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) permite tratar a raiz metabólica da disfunção cardíaca, focando na composição corporal e funcionalidade, especialmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep). Esses medicamentos atuam em receptores nos cardiomiócitos, endotélio e rins, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) e promovendo natriurese via inibição do trocador NHE3, o que estabiliza a volemia e a função renal. Estruturalmente, os GLP-1 RAs reduzem seletivamente a gordura epicárdica, aliviando a restrição física ao enchimento ventricular e melhorando a função diastólica. As evidências do programa STEP-HFpEF demonstram que a semaglutida 2,4 mg melhora significativamente a qualidade de vida, com um aumento de 16,6 pontos no escore KCCQ-CSS, e a capacidade funcional, com ganho médio de 21,5 metros no teste de caminhada. Enquanto os benefícios são claros na ICFep, o uso na IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) exige cautela devido ao risco de sarcopenia e à carência de grandes ensaios de desfecho. Na prática, a triagem deve considerar que níveis de NT-proBNP podem estar paradoxalmente baixos em obesos. A administração deve ser gradual para minimizar efeitos gastrointestinais e evitar desidratação, que é perigosa em pacientes que utilizam diuréticos. O manejo deve incluir reabilitação física e suporte nutricional para preservar a massa magra. O futuro da terapia reside na dualidade incretínica com a tirzepatida e na sinergia com inibidores de SGLT2, consolidando uma abordagem cardiorrenal-metabólica.

**Palavras-chave:** Agonistas do receptor de GLP-1; Obesidade; Insuficiência cardíaca; Semaglutida; Citocinas pró-inflamatórias

## **1. A MUDANÇA DE PARADIGMA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA RELACIONADA À OBESIDADE**

O interesse clínico nas estratégias de otimização de desfechos para pacientes que convivem simultaneamente com a insuficiência cardíaca e a obesidade passou por uma ascensão sem precedentes. Este fenômeno é impulsionado pelo reconhecimento de que a adiposidade excessiva não atua meramente como uma comorbidade passiva, mas como um fator etiológico ativo que modifica a fisiopatologia da falência cardíaca. Historicamente, a obesidade foi associada ao "paradoxo da obesidade", onde índices de massa corporal (IMC) mais elevados pareciam conferir uma proteção relativa em certos estágios da IC. No entanto, o advento de novas classes farmacológicas permitiu dissociar os efeitos deletérios do excesso de gordura epicárdica e visceral das adaptações metabólicas benéficas, revelando que a redução ponderal assistida por incretinas pode reverter componentes fundamentais do remodelamento adverso.

A expansão terapêutica com o desenvolvimento dos GLP-1 RAs e, mais recentemente, dos agonistas duplos do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), proporcionou uma estrutura pragmática para tratar a raiz metabólica da disfunção cardíaca. A seleção criteriosa de pacientes e a compreensão da tolerabilidade medicamentosa tornaram-se pilares para a integração dessas drogas na rotina assistencial. O foco clínico passou da simples observação de peso para a análise da composição corporal e da funcionalidade, especialmente na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), onde o tecido adiposo visceral exerce uma pressão inflamatória direta sobre o miocárdio e a microvasculatura.

## **2. MECANISMOS MOLECULARES E SINALIZAÇÃO DAS INCRETINAS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR**

A compreensão dos benefícios cardiovasculares dos GLP-1 RAs exige uma análise profunda das vias de sinalização celular ativadas por esses peptídeos. O receptor de GLP-1 (GLP-1R) está amplamente distribuído em tecidos-chave, incluindo cardiomiócitos atriais, células endoteliais e o epitélio renal, permitindo uma resposta sistêmica coordenada que reduz a sobrecarga cardiovascular.

### **2.1. Modulação inflamatória e proteção microvascular**

A ativação dos receptores de GLP-1 promove a redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Este estado anti-inflamatório é crucial para pacientes com ICFEp, nos quais a inflamação microvascular sistêmica é o principal motor da fibrose miocárdica e da rigidez ventricular. Ao estabilizar a função endotelial e reduzir o estresse oxidativo, os agonistas de GLP-1 melhoram a reserva de fluxo coronariano e a complacência diastólica, permitindo que o coração mantenha o enchimento ventricular sob pressões menores.

## 2.2. O eixo cardiorenal e a natriurese induzida

No âmbito renal, os GLP-1 RAs exercem um papel protetor através da inibição do trocador de sódio-hidrogênio 3 (NHE3) no túbulo proximal. Esta ação resulta em um efeito natriurético suave, que auxilia no manejo da volemia sem a ativação compensatória agressiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona frequentemente observada com diuréticos potentes. A redução da pressão intraglomerular e a mitigação da fibrose renal contribuem para a estabilidade da função renal a longo prazo, um fator determinante para a sobrevida na insuficiência cardíaca.

A Tabela 1 organiza as principais distinções entre os fenótipos de insuficiência cardíaca e a resposta esperada à terapia com incretinas, baseada nas evidências consolidadas até o momento.

**Tabela 1** – Comparação fenotípica e impacto dos GLP-1 RAS na IC

<b>Parâmetro clínico</b>	<b>Fenótipo ICFEp (Preservada)</b>	<b>Fenótipo ICFEr (Reduzida)</b>	<b>Implicação terapêutica</b>
<b>Fator primário</b>	Inflamação metabólica e gordura epicárdica	Dano miocárdico direto e perda de cardiomiócitos	Maior benefício esperado na ICFEp metabólica
<b>Impacto ponderal</b>	Redução drástica da massa gorda visceral	Risco de exacerbação da sarcopenia/caquexia	Monitorar massa magra rigorosamente na ICFEr
<b>Capacidade de exercício</b>	Melhora significativa (VO <sub>2</sub> pico)	Dados limitados e inconclusivos	GLP-1 RAs como pilares da reabilitação na ICFEp
<b>Desfechos</b>	Redução de hospitalizações em análise inicial	Inexistência de ensaios de desfecho em larga escala	Priorizar uso em pacientes diabéticos/obesos estáveis
<b>Função renal</b>	Estabilização da albuminúria e TFG	Proteção renal em pacientes de alto risco	Sinergia potencial com inibidores de SGLT2

## 3. ADIPOSIDADE EPICÁRDICA E RIGIDEZ VENTRICULAR

A gordura epicárdica, situada entre o miocárdio e a camada visceral do pericárdio, atua como um reservatório lipídico biologicamente ativo em comunicação parácrina direta com os cardiomiócitos. Em pacientes com obesidade severa, este tecido sofre uma transição fenotípica, tornando-se uma fonte persistente de

substâncias pró-fibróticas e pró-arritmogênicas. A infiltração de adipocinas e ácidos graxos no interstício miocárdico promove o desacoplamento da excitação-contracção e aumenta a deposição de colágeno.

A utilização de GLP-1 RAs demonstra uma capacidade única de reduzir seletivamente o volume de gordura epicárdica de forma mais acentuada do que outras estratégias de perda de peso. Esta redução volumétrica alivia a restrição física ao enchimento ventricular e normaliza a sinalização parácrina, o que se traduz em uma melhora imediata da função diastólica. Este processo é fundamental para reverter a fisiopatologia da ICFEp associada à obesidade, onde a restrição pericárdica imposta pelo excesso de gordura agrava as pressões de enchimento durante o esforço físico.

#### **4. O PROGRAMA STEP-HFpEF E A REDEFINIÇÃO DOS DESFECHOS EM PACIENTES OBESOS**

A consolidação da semaglutida como uma ferramenta terapêutica de primeira linha para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFep) em indivíduos com obesidade baseia-se em evidências robustas advindas do programa de ensaios clínicos STEP-HFpEF. Estes estudos foram desenhados para testar a hipótese de que a redução farmacológica intensiva do peso corporal poderia mitigar diretamente a carga de sintomas e a limitação física desta população. A utilização da dose de 2,4 mg de semaglutida, administrada semanalmente por via subcutânea, revelou uma capacidade superior na modificação de desfechos centrados no paciente, superando as expectativas iniciais baseadas apenas no manejo metabólico.

A análise dos dados primários demonstra uma melhora sem precedentes no *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score* (KCCQ-CSS), um indicador sensível que reflete as limitações físicas, a frequência de sintomas e a percepção de qualidade de vida. Em comparação ao grupo placebo, os pacientes tratados com semaglutida apresentaram um aumento de 16,6 pontos no KCCQ-CSS, uma magnitude de benefício que ultrapassa significativamente o limiar de relevância clínica mínima. Este avanço é atribuído não apenas à perda ponderal absoluta, mas à redução sinérgica das pressões de enchimento ventricular e à melhora da eficiência metabólica do músculo esquelético.

#### **5. CAPACIDADE FUNCIONAL E A MÉTRICA DA DISTÂNCIA DE CAMINHADA DE SEIS MINUTOS**

A repercussão da terapia com agonistas de GLP-1 estende-se de forma tangível à capacidade funcional objetiva, mensurada através do teste de caminhada de seis minutos (6MWT). Este parâmetro é fundamental para quantificar a reserva cardiovascular e a resistência periférica do paciente oncológico e cardiopata.

A melhora média observada foi de aproximadamente 21,5 metros em relação ao grupo controle, um resultado que reflete uma alteração profunda na biomecânica e na ventilação do paciente obeso. A redução da carga mecânica imposta pelo tecido adiposo excessivo, aliada à atenuação da inflamação sistêmica, permite que o sistema cardiovascular opere com maior eficiência durante o esforço. Este aumento na distância percorrida correlaciona-se diretamente com a redução do risco de descompensação aguda, uma vez que a capacidade funcional é um dos preditores mais fidedignos de internação hospitalar na insuficiência cardíaca. A comparação técnica entre os dois principais pilares do programa clínico é apresentada na Tabela 2, que destaca as variações de resposta entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

**Tabela 2** – Síntese dos resultados do programa STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM

<b>Desfecho primário / secundário</b>	<b>STEP-HFpEF (sem diabetes)</b>	<b>STEP-HFpEF DM (com diabetes)</b>	<b>Significância clínica</b>
<b>Mudança no KCCQ-CSS (pontos)</b>	+16.6 vs +8.7 (placebo)	+13.7 vs +6.4 (placebo)	Melhora superior da qualidade de vida em ambos os grupos
<b>Perda ponderal média (%)</b>	-13.3% vs -2.6% (placebo)	-9.8% vs -3.4% (placebo)	Redução substancial de carga mecânica e metabólica
<b>6MWT (Mudança em metros)</b>	+21.5m de diferença líquida	+14.3m de diferença líquida	Ganho consistente em resistência e funcionalidade
<b>Níveis de proteína C-reativa (%)</b>	Redução de 43.7%	Redução de 38.6%	Potente efeito anti-inflamatório sistêmico
<b>Eventos adversos sérios</b>	13.3% (semaglutida) vs 26.7%	17.7% (semaglutida) vs 28.2%	Perfil de segurança favorável com menor risco de desfechos graves

## 6. O DESAFIO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA (ICF<sub>Er</sub>)

Enquanto os benefícios na ICF<sub>E</sub> são amplamente sustentados por ensaios de fase 3, a aplicação de agonistas de GLP-1 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICF<sub>Er</sub>) permanece em um território de cautela e investigação. A distinção fisiopatológica entre os dois fenótipos é crucial para compreender a variabilidade dos resultados. Na ICF<sub>Er</sub>, a perda de contratilidade e o remodelamento excêntrico dominam o quadro clínico, e a preocupação central

reside no risco de sarcopenia e caquexia cardíaca, condições que podem ser agravadas por uma perda ponderal descontrolada ou má absorção nutricional.

As evidências disponíveis para a ICFEr limitam-se a pequenos ensaios pilotos e análises de subgrupos de estudos cardiovasculares mais amplos, que não foram desenhados especificamente para esta população. Estudos iniciais sugeriram uma possível neutralidade ou até um discreto aumento na frequência cardíaca e eventos arritmogênicos em pacientes com disfunção sistólica grave, o que impõe a necessidade de vigilância constante. A falta de ensaios clínicos de desfecho (*outcomes trials*) dedicados à ICFEr impede, no momento, uma recomendação generalizada desta classe para este fenótipo, priorizando-se seu uso apenas em pacientes diabéticos estáveis ou em casos onde o controle glicêmico e a obesidade grave superam os riscos potenciais de instabilidade hemodinâmica.

## **7. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE**

A percepção subjetiva de melhora pelo paciente é um dos indicadores mais poderosos do sucesso terapêutico. O KCCQ-CSS decompõe a saúde do cardiopata em dimensões de limitação física, frequência de sintomas e interferência social.

A magnitude do ganho observado com a semaglutida indica que os pacientes experimentam uma redução drástica nos episódios de dispneia noturna, ortopneia e edema de membros inferiores. Esta estabilização sintomática permite que o indivíduo retome atividades cotidianas anteriormente impossibilitadas pela obesidade, criando um ciclo positivo de aumento da atividade física espontânea. Este processo é fundamental para mitigar a depressão e o isolamento social frequentemente associados à insuficiência cardíaca crônica, promovendo uma reabilitação integral que transcende os parâmetros puramente bioquímicos.

## **8. ESTRATÉGIAS DE TRIAGEM E SELEÇÃO DE PACIENTES NA PRÁTICA CARDIOLÓGICA**

A implementação bem-sucedida dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) no cenário da insuficiência cardíaca (IC) exige uma triagem criteriosa que transcende a simples mensuração do Índice de Massa Corporal (IMC). A identificação do fenótipo de ICFEp relacionada à obesidade requer uma análise multidimensional da composição corporal, uma vez que a distribuição da gordura, particularmente a adiposidade visceral e epicárdica, exerce uma influência mais deletéria do que a massa gorda total. Nesse sentido, pacientes que apresentam evidências de congestão hemodinâmica crônica aliada a um estado pró-inflamatório sistêmico — frequentemente identificado por níveis elevados de proteína C-reativa de alta sensibilidade — são os candidatos que mais se beneficiam da intervenção precoce com incretinas.

A lógica clínica para a seleção desses indivíduos baseia-se na reversão da síndrome de restrição pericárdica funcional, onde o excesso de gordura intratorácica limita a expansão ventricular. Durante o processo de triagem, é importante considerar o uso de biomarcadores cardíacos com cautela. Em pacientes com obesidade grave, os níveis de NT-proBNP podem estar paradoxalmente baixos devido ao aumento do *clearance* de peptídeos natriuréticos pelo tecido adiposo. Conseqüentemente, a decisão clínica deve ser ancorada na carga de sintomas (classe funcional NYHA), na evidência ecocardiográfica de disfunção diastólica e na presença de comorbidades metabólicas relacionadas à falência cardíaca, como o diabetes mellitus tipo 2 e a apneia obstrutiva do sono.

## 9. PROTOCOLOS DE ADMINISTRAÇÃO E MANEJO DOS EFEITOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS

A transição para doses terapêuticas plenas de GLP-1 RAs, como a semaglutida 2,4 mg, deve ser conduzida através de um escalonamento gradual e rigoroso. O objetivo dessa estratégia é permitir a adaptação fisiológica do trato gastrointestinal e minimizar a incidência de náuseas, vômitos e diarreia, que são as principais causas de descontinuação prematura da terapia. A base biológica desses efeitos colaterais está relacionada ao retardo do esvaziamento gástrico induzido pela ativação dos receptores de GLP-1 no plexo mioentérico e no sistema nervoso central.

Para garantir a adesão e o sucesso terapêutico, o profissional deve adotar uma abordagem de início lento e progressão cautelosa. Em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, a desidratação secundária a episódios de vômitos ou diarreia pode precipitar episódios de insuficiência renal pré-renal ou desequilíbrios eletrolíticos, os quais são particularmente perigosos em indivíduos que já utilizam doses elevadas de diuréticos de alça e inibidores do SRAA. O manejo proativo envolve a orientação dietética — priorizando refeições menores e de baixa densidade lipídica — e, se necessário, a manutenção de doses intermediárias por períodos prolongados antes de avançar para o próximo nível de titulação. A Tabela 3 sintetiza o protocolo de manejo recomendado para otimizar a segurança e a eficácia da terapia em pacientes obesos.

**Tabela 3** – Guia prático de iniciação e manejo de GLP-1 RAS na insuficiência cardíaca

<b>Fase da terapia</b>	<b>Ação recomendada</b>	<b>Justificativa clínica</b>	<b>Monitoramento essencial</b>
<b>Iniciação</b>	Dose mínima (ex: semaglutida 0,25 mg/semana)	Minimizar o impacto inicial na motilidade gástrica	Avaliação de náuseas e tolerância alimentar

<b>Fase da terapia</b>	<b>Ação recomendada</b>	<b>Justificativa clínica</b>	<b>Monitoramento essencial</b>
<b>Titulação (mensal)</b>	Aumento escalonado a cada 4 semanas	Garantir a adaptação neuroendócrina e gastrointestinal	Peso corporal e frequência de sintomas gastrointestinais
<b>Manejo de adverso</b>	Manter dose atual ou reduzir se sintomas graves	Evitar a descontinuação definitiva da terapia	Status volêmico e função renal (creatinina/ureia)
<b>Dose de manutenção</b>	Alvo de 2,4 mg (semaglutida) ou conforme tolerado.	Atingir o limiar de benefício cardiovascular e funcional	Capacidade funcional (NYHA) e escore KCCQ
<b>Interação diurética</b>	Reavaliar necessidade de diuréticos após perda de peso	Prevenir hipovolemia conforme a carga mecânica diminui	Pressão arterial ortostática e eletrólitos

## 10. TIRZEPATIDA E O FUTURO DA DUALIDADE INCRETÍNICA (GIP/GLP-1)

A fronteira mais recente do tratamento farmacológico da obesidade na IC é representada pela tirzepatida, um agonista duplo que atua simultaneamente nos receptores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP). A sinergia entre essas duas vias promove uma redução ponderal ainda mais robusta do que a observada com agonistas isolados de GLP-1, além de exercer efeitos metabólicos superiores no controle glicêmico e na sensibilidade à insulina.

A relevância da tirzepatida para a insuficiência cardíaca reside na sua capacidade de atuar de forma profunda na inflamação sistêmica. O receptor de GIP está presente em abundância no tecido adiposo e sua ativação parece promover uma estabilização dos adipócitos, reduzindo a liberação de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias na circulação. Ensaios clínicos em andamento, como o SUMMIT, estão avaliando especificamente o impacto da tirzepatida na redução de eventos de insuficiência cardíaca e na mortalidade. Se os resultados confirmarem as evidências preliminares, a dualidade incretínica poderá se consolidar como referência para o tratamento do fenótipo cardiometabólico da IC, oferecendo uma proteção orgânica sem precedentes através de múltiplos eixos de sinalização.

## **11. PRESERVAÇÃO DA MASSA MAGRA E O RISCO DE SARCOPENIA**

Um aspecto crítico da terapia intensiva de perda de peso em pacientes com insuficiência cardíaca é a necessidade de preservar a massa muscular esquelética. Em indivíduos idosos ou naqueles com IC avançada, a perda de peso indiscriminada pode levar à sarcopenia, o que agrava a fragilidade e a intolerância ao exercício. A sarcopenia cardíaca é um preditor independente de mortalidade, e a redução da força muscular respiratória pode exacerbar a dispneia, independentemente da função cardíaca.

Portanto, a utilização de incretinas deve ser obrigatoriamente acompanhada por um programa de reabilitação cardiovascular que inclua treinamento de resistência e suporte nutricional hiperproteico. A monitorização da composição corporal por métodos como a bioimpedância ou a absorciometria de raios-X de dupla energia (DEXA) torna-se uma ferramenta valiosa para assegurar que a perda ponderal ocorra prioritariamente às custas de gordura visceral, mantendo a integridade do tecido muscular necessário para a funcionalidade e estabilidade hemodinâmica do paciente.

## **12. SINERGIA ENTRE INIBIDORES DE SGLT2 E AGONISTAS DE GLP-1**

A integração dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2i) com os agonistas do receptor de GLP-1 representa uma das soluções mais promissoras da onco-cardiologia e da medicina metabólica moderna. A fundamentação para o uso combinado dessas classes reside na complementaridade de seus perfis farmacodinâmicos, que atuam em eixos fisiopatológicos distintos, porém convergentes. Enquanto os inibidores de SGLT2 exercem uma modulação hemodinâmica direta por meio da natriurese e da redução da pré-carga, as incretinas atuam primordialmente na carga inflamatória sistêmica e no remodelamento metabólico adiposo.

A interação biológica entre essas drogas promove uma estabilização robusta da função renal e cardíaca. Os SGLT2i reduzem a pressão intraglomerular e o estresse oxidativo tubular, enquanto os GLP-1 RAs reduzem a inflamação microvascular e a fibrose intersticial. Juntos, esses medicamentos potencializam a redução da gordura epicárdica e melhoram a complacência ventricular, oferecendo uma proteção orgânica superior àquela obtida com a monoterapia. Para o paciente com insuficiência cardíaca e obesidade, essa sinergia traduz-se em uma maior durabilidade da perda ponderal e em uma redução mais acentuada dos biomarcadores de estresse miocárdico, como o NT-proBNP.

## **13. LACUNAS DE CONHECIMENTO E DESFECHOS CARDIOVASCULARES**

Apesar do entusiasmo gerado pelos avanços funcionais e de qualidade de vida, a ciência cardiovascular ainda aguarda dados definitivos sobre o impacto dos

agonistas de GLP-1 em desfechos clínicos maiores, como a mortalidade cardiovascular e a frequência de internações hospitalares por insuficiência cardíaca. A evidência atual, centrada no programa STEP-HFpEF, demonstra benefícios inequívocos em parâmetros de bem-estar e capacidade de exercício, mas a escala desses ensaios não foi dimensionada para registrar reduções estatisticamente significativas em eventos letais.

A trajetória para a plena validação desta classe farmacológica depende da conclusão de grandes ensaios clínicos de desfecho (*outcomes trials*) focados especificamente em populações com insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes. Questões sobre a segurança a longo prazo, o impacto na incidência de arritmias atriais e a durabilidade da remissão dos sintomas na ICfEp permanecem como prioridades na agenda de pesquisa. Além disso, a determinação da dose ideal para o equilíbrio entre a perda de gordura visceral e a manutenção da massa magra é um desafio técnico que exige estudos mecanísticos mais detalhados, integrando análises de biópsia muscular e ressonância magnética funcional. As propriedades individuais e o efeito sinérgico das principais classes utilizadas no manejo da insuficiência cardíaca relacionada à obesidade são descritas na Tabela 4.

**Tabela 4** – Comparação mecanística e sinergia na síndrome cardiometabólica

<b>Mecanismo / efeito</b>	<b>Inibidores de SGLT2</b>	<b>Agonistas de GLP-1</b>	<b>Resultado da sinergia</b>
<b>Hemodinâmica</b>	Natriurese e redução da pré-carga/pós-carga	Efeito natriurético leve; modulação vascular	Descongestionamento sistêmico e renal otimizado
<b>Inflamação</b>	Redução moderada do estresse oxidativo	Potente ação anti-inflamatória sistêmica e local	Diminuição significativa da fibrose miocárdica/renal
<b>Peso corporal</b>	Perda ponderal leve (2-3 kg) via glicosúria	Redução drástica (10-15%) via saciedade/metabolismo	Melhora profunda da mecânica ventilatória e funcional.
<b>Gordura epicárdica</b>	Redução modesta do volume adiposo	Diminuição significativa e modulação parácrina	Reversão da restrição pericárdica e melhora diastólica

Mecanismo / efeito	Inibidores de SGLT2	Agonistas de GLP-1	Resultado da sinergia
<b>Proteção renal</b>	Vasoconstrição da arteríola aferente (feedback TG)	Inibição do NHE3 e ação anti-inflamatória tubular	Estabilização duradoura da TFG e redução da RACU
<b>Frequência cardíaca</b>	Estabilidade ou discreta redução	Aumento transitório moderado (2-5 bpm)	Equilíbrio autonômico com preservação do débito

#### 14. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS PARA A PRÁTICA CLÍNICA INTEGRADA

A ascensão dos agonistas do receptor de GLP-1 e das incretinas de dupla ação marca o início de uma nova era na cardiologia, onde o metabolismo é tratado como um pilar central da falência cardíaca e não apenas como uma comorbidade periférica. A transição para um modelo de cuidado integrado exige que o profissional identifique precocemente o fenótipo de obesidade associado à IC, utilizando a perda de peso assistida farmacologicamente como uma intervenção modificadora da doença. A melhora na qualidade de vida e na capacidade de exercício documentada nos estudos recentes oferece um alento para pacientes que anteriormente possuíam poucas opções terapêuticas eficazes para aliviar o peso dos sintomas.

O futuro do tratamento reside na personalização da terapia, onde a escolha da droga e a velocidade da administração são ajustadas à reserva funcional e à tolerância gastrointestinal de cada indivíduo. A monitorização da composição corporal e a integração com programas de reabilitação física garantem que os benefícios metabólicos se traduzam em longevidade e funcionalidade.

#### REFERÊNCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, 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(17):e263-e421.

3. 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):1069-1084.
4. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Kitzman DW, Rasmussen S, et al. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *Lancet.* 2024;403(10435):1448-1463.
5. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Felker GM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844.
8. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519-1529.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
10. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-785.
11. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-662.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1289-1301.

14. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
15. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424.
16. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alzahrani S, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-217.
17. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Thompson J, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet*. 2021;398(10313):1811-1824.
18. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Left Ventricular Function in Stable Heart Failure Patients and Reduced Ejection Fraction: The FIGHT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-508.
19. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Lassus J, Forayth R, Tarnow L, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):124-135.
20. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris GL, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes (FLOW trial). *N Engl J Med*. 2024;391(2):109-121.
21. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
22. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature*. 2019;568(7751):230-234.
23. Kittleson MM, Benjamin EJ, Blumer V, Harrington J, Januzzi JL, McMurray JJV, et al. 2025 ACC scientific statement on the management of obesity in adults with heart failure: A report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2025;50735-1097(25)06481-2.
24. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593-606.
25. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789-795.

26. Packer M. Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction Is a Disorder of Adipose Tissue-Heart Crosstalk. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(10):1716-1725.
27. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Strategy to Improve Outcomes. *Circulation.* 2016;134(1):73-90.
28. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6). *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-851.
29. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493.
30. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and a Recent Acute Coronary Syndrome (ELIXA). *N Engl J Med.* 2015;373(23):2247-2257.
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (EXSCEL). *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-1239.
32. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, Kushner RF, Rheinfeld M, Wadden TA, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med.* 2022;28(2):330-339.
33. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). *N Engl J Med.* 2021;385(6):503-515.
34. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Coskun T, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 1 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):418-429.
35. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):16-37.
36. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-1834.
37. Davies MJ, Færch K, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and

- type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-594.
38. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide Once Weekly, if Combined With Intensive Behavioral Therapy, on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413.
  39. Rubino D, Abrahamsson N, Delfini M, Fasciana V, Fixen C, Frias JP, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide on Body Weight Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425.
  40. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46.
  41. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the IDC-10 code for cachexia: the importance of diagnostic codes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(5):512-514.
  42. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027-1050.
  43. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-1893.
  44. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPA-REG OUTCOME). *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
  45. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (CANVAS Program). *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-657.
  46. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (DECLARE-TIMI 58). *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-357.
  47. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Heart Failure Association of the ESC Is Leading the Way. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(10):2043-2048.
  48. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of GLP-1 Receptor Agonists: Adverse Effects and Outcomes. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1663-1673.