REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

# ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE TIRZEPATIDA E A MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

## ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF TIRZEPATIDE AND IMPROVED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Ciências da Saúde • 24/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795463032

Laís Baracho Wanderley[1]

Lucas Amorim Bastos Cardoso[2]

Matheus Moura Nascimento[3]

Yuri Cavalcanti Albuquerque Tenorio[4]

**RESUMO**

**Introdução e objetivo:** A tirzepatida, agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, é uma alternativa promissora na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), mas seu impacto na qualidade de vida é pouco conhecido. Esta revisão sistemática avalia a associação entre tirzepatida e a melhora da qualidade de vida na ICFEp. **Metodologia:** Revisão sistemática conforme o PRISMA 2020, com busca nas bases BVS, EBSCO e PubMed e síntese narrativa. Incluíram-se ensaios clínicos randomizados e suas análises secundárias, e o risco de viés foi avaliado pelo RoB 2. **Resultados:** Seis relatos atenderam aos critérios, todos do ensaio SUMMIT, que incluiu 731 pacientes com ICFEp e obesidade. A tirzepatida melhorou a qualidade de vida e a capacidade funcional em relação ao placebo e reduziu os eventos de piora da insuficiência cardíaca, sem reduzir a mortalidade. A descontinuação por eventos adversos foi mais comum com a tirzepatida. **Discussão:** O benefício foi consistente nos subgrupos com e sem diabetes, com doença renal crônica e em diferentes graus de obesidade. O mecanismo mais provável é a redução da sobrecarga de volume e da inflamação sistêmica, mas deriva em parte de análises exploratórias. O efeito sobre a mortalidade é impreciso, e a principal limitação é a origem das evidências em um único ensaio financiado pela indústria. **Conclusão:** A tirzepatida melhora a qualidade de vida na ICFEp com obesidade, sem evidência de redução da mortalidade; são necessários estudos independentes e de maior duração.

**Palavras-chave:** Fração de ejeção preservada; Insuficiência cardíaca; Obesidade; Qualidade de vida; Tirzepatida.

**ABSTRACT**

**Introduction and aim:** Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, is a promising option in heart failure with preserved ejection

fraction (HFpEF), but its impact on quality of life is poorly understood. This systematic review evaluates the association between tirzepatide and improved quality of life in HFpEF. **Methods:** Systematic review following PRISMA 2020, searching the BVS, EBSCO and PubMed databases, with narrative synthesis. Randomized clinical trials and their secondary analyses were included, and risk of bias was assessed with RoB 2. **Results:** Six reports met the criteria, all from the SUMMIT trial, which enrolled 731 patients with HFpEF and obesity. Tirzepatide improved quality of life and functional capacity compared with placebo and reduced worsening heart failure events, without reducing mortality. Discontinuation due to adverse events was more common with tirzepatide. **Discussion:** The benefit was consistent across subgroups with and without diabetes, with chronic kidney disease and across degrees of obesity. Reduced volume overload and systemic inflammation is the most likely mechanism, but it derives partly from exploratory analyses. The effect on mortality is imprecise, and the main limitation is that the evidence comes from a single industry-funded trial. **Conclusion:** Tirzepatide improves quality of life in HFpEF with obesity, with no evidence of reduced mortality; independent, longer-term studies are needed.
**Keywords:** Heart failure; Obesity; Preserved ejection fraction; Quality of life; Tirzepatide.

## 1. INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome em que o coração apresenta incapacidade de bombear sangue corretamente, ou pode fazê-lo sob altas pressões de enchimento. Tal síndrome pode levar a diversas alterações estruturais ou funcionais cardíacas, sendo caracterizada por sinais e sintomas típicos, que resultam da redução

no débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento no repouso ou no esforço. A insuficiência cardíaca (IC) pode ser classificada, de acordo com sua apresentação clínica, em crônica ou descompensada. A IC crônica caracteriza-se pela presença de diagnóstico prévio da síndrome, associado à manifestação gradual e persistente de sinais e sintomas ao longo do tempo. Em contrapartida, a insuficiência cardíaca descompensada (ICD) é definida pelo surgimento ou agravamento agudo das manifestações clínicas, frequentemente acompanhado de congestão pulmonar e/ou sistêmica, podendo ocorrer comprometimento da perfusão tecidual. Devido à evolução súbita ou rapidamente progressiva, essa condição geralmente requer intervenção terapêutica imediata (Simões, M. V. *et al.*, 2026). A insuficiência cardíaca pode ser classificada a partir de diferentes parâmetros clínicos, estruturais e funcionais, não se restringindo exclusivamente à fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Entretanto, a FEVE permanece como um importante parâmetro para a caracterização dos fenótipos da doença e o direcionamento das estratégias terapêuticas. Nesse contexto, conforme as atualizações de 2026 propostas pelo consenso da AHA/ACC/ESC/WHF, a insuficiência cardíaca pode ser categorizada em três fenótipos principais: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), caracterizada por FEVE ≥ 50%; insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), definida por FEVE < 50%; e insuficiência cardíaca com fração de ejeção melhorada (ICFEimp), caracterizada por redução prévia da FEVE e posterior recuperação da função sistólica ventricular (Simões, M. V. *et al.*, 2026). Tanto o diagnóstico quanto o tratamento de pacientes com ICFEp são desafiadores e merecem atenção especial.

Em relação à sintomatologia da doença, os principais sinais e sintomas são: dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna,

fadiga e tempo aumentado para se recuperar após exercício, pressão venosa jugular elevada, refluxo hepatojugular, terceira bulha cardíaca ou ritmo de galope e impulso apical desviado para esquerda. Entretanto, destaca-se que nenhum sinal ou sintoma, isoladamente, apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para o diagnóstico de IC (Simões, M. V. *et al.*, 2026). Nesse sentido, aplicam-se classificações para avaliar prognóstico do paciente: a classificação de acordo com a gravidade dos sintomas utiliza a classificação de NYHA, indo de I até IV, relacionando a progressão dos sintomas com a piora da tolerância ao exercício, até a presença de sintomas aos mínimos esforços ou em repouso (NYHA IV) (Simões, M. V. *et al.*, 2026). Complementarmente, a escala Patient Global Impression of Severity (PGIS), denominada Percepção Global de Gravidade da Doença, consiste em uma medida autorreferida que permite ao paciente classificar subjetivamente a gravidade de sua condição clínica em determinado momento (Zile *et al.*, 2025).

A avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com IC constitui um componente fundamental para compreender o impacto da doença sobre a capacidade funcional, a intensidade dos sintomas e o bem-estar dos indivíduos. Nesse contexto, diferentes instrumentos padronizados são utilizados para mensurar os desfechos relatados pelos pacientes. O Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) é um escore específico para IC, que integra informações referentes à frequência e à intensidade dos sintomas e às limitações físicas, apresentando pontuação de 0 a 100, na qual valores mais elevados indicam melhor estado clínico percebido pelo paciente (Green *et al.*, 2000). Por sua vez, o EuroQol Five-Dimension Five-Level Questionnaire (EQ-5D-5L) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde, composto por cinco dimensões: mobilidade,

autocuidado, atividades habituais, dor ou desconforto e ansiedade ou depressão, cada uma classificada em cinco níveis de gravidade, permitindo uma análise multidimensional do estado de saúde (Herdman *et al.*, 2011). Dessa forma, a utilização desses instrumentos possibilita uma avaliação complementar dos efeitos terapêuticos, contemplando tanto as manifestações específicas da IC quanto a qualidade de vida geral e a percepção individual da gravidade da doença.

A prevalência de ICFEp em pacientes com IC confirmada variou de 28,2 a 59,0% no ambiente ambulatorial e de 20,0% a 53,1% no ambiente hospitalar. As comorbidades mais frequentemente relatadas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), com prevalência de 57,4 a 100%, e diabetes, de 10,2 a 49,1%. A prevalência populacional geral da ICFEp é estimada em 1–3% e espera-se incremento futuro pelo envelhecimento, melhor diagnóstico e aumento de comorbidades como diabetes, HAS, obesidade e fibrilação atrial (Bocchi, 2023). A IC é uma patologia grave, afetando, no mundo, mais de 57 milhões de pessoas, com uma previsão de aumento de 34% nas décadas seguintes. Tal doença é mais prevalente em indivíduos com 70 anos, entretanto, apresenta um crescimento também observado em faixas etárias mais jovens nas últimas décadas (Simões, M. V. *et al.*, 2026).

A tirzepatida (Mounjaro®) é um agonista duplo dos receptores de GIP (polipeptídeo inibitório gástrico) e GLP-1, desenvolvida com o objetivo de potencializar o efeito incretínico e proporcionar resultados mais robustos tanto no controle glicêmico quanto na perda de peso. Essa molécula mimetiza a ação de duas incretinas endógenas, promovendo secreção de insulina dependente da glicose, redução da secreção de glucagon, retardo do esvaziamento

gástrico e aumento da saciedade. Tais ações combinadas levam a uma melhora da sensibilidade à insulina, diminuição de marcadores inflamatórios e aterogênicos, levando à perda de peso. Estudos como SURPASS e SURMOUNT forneceram evidências consistentes sobre seu potencial terapêutico. No estudo SURPASS-2, publicado no New England Journal of Medicine, observou-se redução média da hemoglobina glicada superior a 2% e perda ponderal de até 15% em pacientes com DM2, enquanto o estudo SURMOUNT-1 apresentou resultados semelhantes, com perda de peso que chegou a 20,9% em pacientes que receberam a dose máxima do fármaco (Frías, Juan P. *et al*,. 2021) (Jastreboff, J. *et al*., 2022).

A tirzepatida atua influenciando fatores de risco, principalmente o diabetes e a obesidade, que atuam diretamente na IC em todas as suas classificações. Apesar do grande impacto das medicações, existem poucas evidências sobre a melhora da qualidade de vida com os agonistas duplos GIP/GLP-1 na ICFEp.

Assim sendo, o trabalho tem como objetivo primário avaliar a associação entre o uso de tirzepatida e a melhora da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, por meio da análise das evidências científicas disponíveis na literatura. Além disso, o estudo tem como objetivo secundário: identificar os estudos que avaliaram o uso da tirzepatida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, comparar os desfechos de mortalidade entre pacientes expostos e não expostos à tirzepatida, analisar os principais benefícios clínicos adicionais relatados nos estudos selecionados, sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a utilização da tirzepatida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020, com síntese narrativa dos resultados, sem metanálise. A unidade de análise foi o estudo: os diferentes relatos (artigo principal e análises secundárias) provenientes de um mesmo ensaio clínico foram agrupados e tratados como fontes complementares de um único estudo, sem soma de participantes. A metanálise não foi realizada porque todos os relatos incluídos derivaram de um mesmo ensaio clínico randomizado, com a mesma população. A pergunta norteadora foi: "Avaliar em paciente com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o uso de tirzepatida, comparado ao placebo, avaliando a melhora da qualidade de vida relacionada à saúde".

As buscas foram realizadas nas bases BVS, EBSCO e PubMed. Os descritores utilizados foram: “Heart failure”, “Preserved ejection fraction”, “Tirzepatide or mounjaro”, combinados pelo operador booleano “AND”. Para realização da pesquisa foi utilizada a seguinte estratégia: ((heart failure) AND (tirzepatide or mounjaro)) AND (preserved ejection fraction), adicionalmente, foi realizada uma busca no Clinical Trials, por meio da qual foram identificados três estudos clínicos com características semelhantes e relacionados à temática investigada.

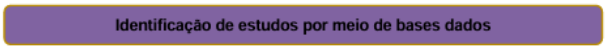
Foram considerados estudos publicados de janeiro de 2022 até julho de 2026. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados e suas análises secundárias, pré-especificadas ou post hoc, idioma inglês, em âmbito mundial, em pacientes com insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, que fizeram uso de tirzepatida, sem considerar a idade e sexo. Os critérios de

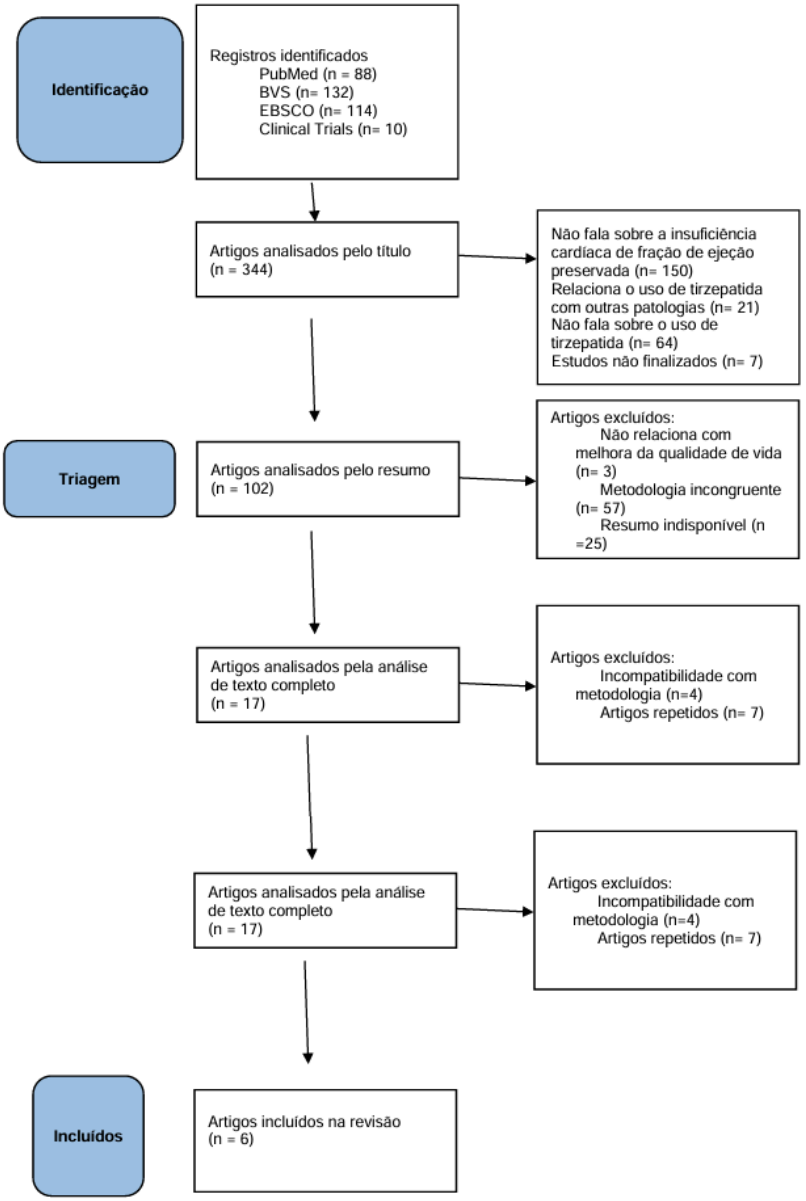
exclusão foram artigos repetidos, livros, cartas editoriais, comentários, revisões narrativas, resumo publicados em anais, dissertações, teses e coortes.

A busca nas três bases resultou em 344 registros (PubMed, n = 88; BVS, n = 132; EBSCO, n = 114; Clinical Trials, n= 10), conforme a Figura 1.

A triagem dos artigos foi realizada por três revisores independentes, utilizando-se como etapas a triagem do título, resumo e depois pelo texto completo, com as divergências resolvidas por consenso. A extração dos dados contemplou autor, ano de publicação, desenho do estudo, características da população, desfechos avaliados, medidas de efeito e respectivos intervalos de confiança, quando disponíveis. Foram priorizados os dados relacionados à qualidade de vida, à capacidade funcional, aos eventos de piora da insuficiência cardíaca e à mortalidade. Após a seleção dos artigos e extração dos dados foi utilizado o RoB 2 para avaliar o risco de viés dos trabalhos selecionados.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de artigos






## 3. RESULTADOS

### 3.1. Seleção e Características dos Estudos Incluídos

Das 334 referências identificadas nas bases BVS, EBSCO e PubMed, seis relatos atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1), todos provenientes de um único ensaio clínico randomizado, o SUMMIT: o artigo principal e cinco análises secundárias. O SUMMIT é um ensaio multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que randomizou 731 pacientes com ICFEp, IMC ≥ 30 kg/m² e classe funcional NYHA II–IV para receber tirzepatida, em doses tituladas até 15 mg semanais, ou placebo, com mediana de seguimento de dois anos (Packer *et al.*, 2025c). As análises secundárias abordaram

qualidade de vida, mecanismos fisiológicos, grau de obesidade, doença renal crônica e diabetes (Quadro 1).

**Quadro 1.** Estudos incluídos

| Estudo | Periódico | Tipo de análise | Foco principal |
|---|---|---|---|
| Packer et al. (2025c) | N Engl J Med | Ensaio principal | Eventos de IC e KCCQ-CSS |
| Zile et al. (2025) | Circulation | Análise expandida | Qualidade de vida, capacidade funcional e carga medicamentosa |
| Borlaug et al. (2025a) | Nat Med | Análise mecanística | Volemia, inflamação e lesão de órgãos-alvo |
| Borlaug et al. (2025b) | JACC | Análise secundária | IMC, adiposidade central e perda de peso |
| Packer et al. (2025b) | JACC | Análise secundária | Doença renal crônica (DRC) |
| Packer et al. (2025a) | JACC | Análise secundária | Diabetes tipo 2 |

**Quadro 2.** Quadro comparativo dos artigos do ensaio SUMMIT (tirzepatida na ICFEp e obesidade)

| Artigo (titulo) | Autores | Metodologia | Objetivos | Resultados principais | Conclu |
|---|---|---|---|---|---|
| **Tirzepatide for Heart Failure with Preserved** | Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado | Avaliar o efeito da tirzepatida na morte cardiovascular ou | Desfecho composto: 9,9% vs 15,3% (HR 0,62; IC95% 0,41-0,95; | A tirzepat reduziu risco d compo de mor |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Ejection Fraction** | V, Ge J, Weerakko | por placebo. | piora da IC (tempo até | P=0,026). Piora da | cardiov ular ou |

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: https://revistatopicos.com.br/artigos/associacao-entre-o-uso-de-tirzepatida-e-a-melhora-da-qualidade-de-vida-em-pacientes-com-insuficiencia-cardiaca-com-fracao-de-ejecao-preservada?noblockage

*IC = insuficiência cardíaca; ICFEp = IC com fração de ejeção preservada; KCCQ-CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score; TC6 = teste de caminhada de 6 minutos; PAS = pressão arterial sistólica; TFGe = taxa de filtração glomerular estimada; DRC = doença renal crônica; PGIS = Patient Global Impression of Severity; VE = ventrículo esquerdo; HR = hazard ratio; OR = odds ratio. Todos os artigos derivam do mesmo ensaio (NCT04847557), financiado pela Eli Lilly.*

### 3.2. Características da População

Os grupos tirzepatida e placebo foram semelhantes no início do estudo. Tratava-se de pacientes idosos com idade média de 65 anos, com discreto predomínio de mulheres (53,8%) com obesidade e IMC médio de 38,3 kg/m², apresentando sintomas com KCCQ-CSS de 53,5 pontos e capacidade de exercício de distância no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) de 302,8m. Cerca de metade (47%) havia sido hospitalizada ou atendida em caráter de urgência por piora da IC no ano anterior, e quase metade tinha diabetes (47,8%). Os níveis de NT-proBNP eram, em média, baixos com mediana inferior a 200 pg/mL, pois esse critério não foi exigido para a inclusão (Packer *et al.*, 2025c). Praticamente todos os participantes apresentavam adiposidade central (99,6%), avaliada pela relação cintura-estatura com números de ≥ 0,5 (Borlaug *et al.*, 2025b), e a maioria dos pacientes tinham algum grau de disfunção renal, que

foi mais frequente quando avaliada pela cistatina C cerca de 61% dos pacientes, do que pela creatinina com cerca de 46% (Packer *et al.*, 2025b).

### 3.3. Qualidade de Vida e Estado de Saúde

Em 52 semanas, o grupo tirzepatida apresentou aumento de 19,5 pontos no KCCQ-CSS, contra 12,7 pontos no grupo placebo (diferença de 6,9; IC 95% 3,3-10,6; p < 0,001) (Packer *et al.*, 2025c). Na análise expandida, a proporção de pacientes que atingiu a melhora clinicamente relevante de 20 pontos foi de 47,6% vs. 35,2% (diferença de +12,4, OR 1,82; IC 95% 1,25–2,65, p = 0,002). O mesmo padrão foi observado nas demais medidas de qualidade de vida e bem-estar: o índice EQ-5D-5L aumentou 0,06 ponto a mais que o placebo (IC 95% 0,03–0,09, p < 0,001). A percepção global de gravidade (PGIS) melhorou em 55,2% vs. 38,5% (diferença de 16,7%, OR 1,99; IC 95% 1,44–2,76, p < 0,001) e a classe NYHA apresentou desvio favorável (diferença de +2,26, OR 2,26; IC 95% 1,54–3,31, p < 0,001) (Zile et al., 2025). O desfecho hierárquico composto favoreceu a tirzepatida (razão de ganhos 1,63; IC 95% 1,17–2,28; p = 0,004) (Zile *et al.*, 2025).

### 3.4. Eventos de Insuficiência Cardíaca e Mortalidade

O desfecho composto de morte cardiovascular ou evento de piora da IC ocorreu em 9,9% do grupo tirzepatida e 15,3% do placebo (diferença de 5,4, 5,5 vs. 8,8 eventos por 100 pacientes-ano; HR 0,62; IC 95% 0,41–0,95; p = 0,026). A redução foi atribuída aos eventos de piora da IC (HR 0,54; IC 95% 0,34–0,85), sobretudo àqueles com hospitalização (HR 0,44; IC 95% 0,22–0,87) (Packer *et al.*, 2025c). Nas análises de sensibilidade, as razões de risco variaram de 0,41 a 0,67, e

o efeito se manteve ao excluir intensificação de diurético oral (HR 0,57; IC 95% 0,34–0,95) (Zile *et al.*, 2025).

Em relação à mortalidade, não houve redução. A morte por qualquer causa ocorreu em 19 pacientes (5,2%) com tirzepatida e 15 (4,1%) com placebo (diferença de +4, HR 1,25; IC 95% 0,63–2,45), e a morte cardiovascular adjudicada em 8 (2,2%) e 5 (1,4%) (diferença de +3, HR 1,58; IC 95% 0,52–4,83), diferenças sem significância estatística. Dos 15 óbitos cardiovasculares, 11 não foram precedidos por piora da IC (Packer *et al.,* 2025c).

### 3.5. Capacidade Funcional e Carga Medicamentosa

O TC6 aumentou 18,3 m a mais que o placebo (IC 95% 9,9–26,7; p < 0,001) (Packer *et al.*, 2025c). A proporção que atingiu a melhora relevante de 25 m foi de 51,7% vs. 34,0% (OR 2,1). Houve menos intensificação e mais redução de medicamentos para IC no grupo tirzepatida (p = 0,015), com cerca de 50% menos aumentos de dose de diuréticos (p < 0,001) (Zile *et al.*, 2025).

### 3.6. Efeitos Fisiológicos e Mecanísticos

A tirzepatida produziu perda de peso de 13,9% no grupo tirzepatida e de 2,2% no grupo placebo em 52 semanas (diferença de −11,6 pontos percentuais; IC 95% −12,9 a −10,4; p < 0,001), acompanhada de redução da proteína C reativa de alta sensibilidade de 38,8% e 5,9%, respectivamente (diferença de −34,9 pontos percentuais; IC 95% −45,6 a −22,2; p < 0,001) (Packer *et al.*, 2025c). A análise mecanística mostrou ainda redução da pressão arterial sistólica, da volemia estimada e da troponina T, além de tendência de queda do NT-proBNP e da albuminúria, e aumento da taxa de filtração glomerular estimada pela cistatina C ao final de um ano (Borlaug *et al.*, 2025a).

Em análises exploratórias, a redução da volemia associou-se à melhora do KCCQ-CSS e da capacidade de caminhada, e a redução da inflamação associou-se à diminuição da lesão miocárdica. Observou-se também que pacientes com maior perda de peso apresentaram os maiores ganhos funcionais e de qualidade de vida, em uma relação de tipo dose-resposta (Borlaug *et al.*, 2025b).

### 3.7. Resultados por Subgrupos

#### 3.7.1. Grau de Obesidade

O efeito da tirzepatida sobre os eventos de IC foi semelhante nos diferentes níveis de IMC e de adiposidade central. Entretanto,os pacientes com obesidade mais grave tiveram ganhos maiores na capacidade de caminhada e maior perda de peso, com tendência a maior melhora na qualidade de vida (Borlaug *et al.*, 2025b).

#### 3.7.2. Diabetes Tipo 2

Pacientes com e sem diabetes responderam de forma semelhante em relação aos eventos de IC, à qualidade de vida e à capacidade funcional, embora os diabéticos tenham perdido menos peso. Em um subestudo de ressonância magnética, a redução da gordura ao redor do coração e da massa ventricular esquerda foi equivalente nos dois grupos (Packer *et al.*, 2025a).

#### 3.7.3. Doença Renal Crônica

Os pacientes com DRC apresentaram risco basal de eventos aproximadamente duas vezes maior e sintomas mais graves. O benefício relativo da tirzepatida foi semelhante ao dos pacientes sem DRC, porém a redução absoluta de eventos foi numericamente

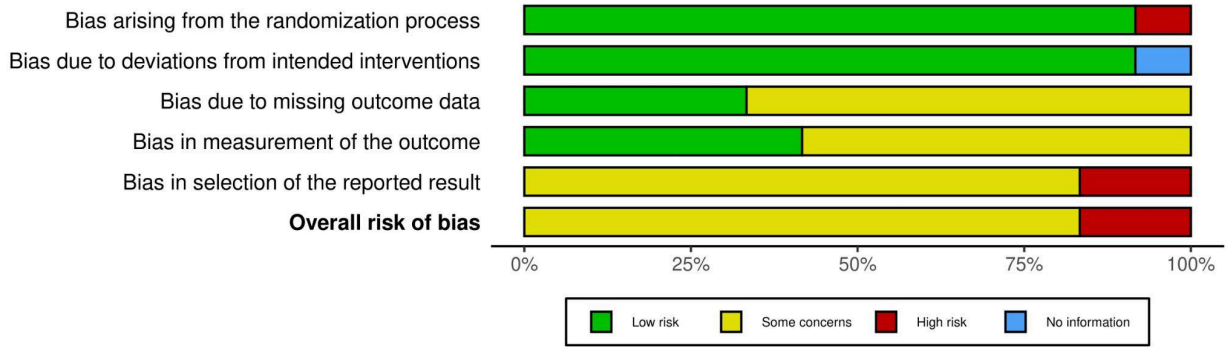
maior no grupo de maior risco. A melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional não diferiu entre os grupos. Quanto à função renal, a creatinina mostrou queda inicial da filtração glomerular seguida de recuperação, padrão que não se repetiu com a cistatina C (Packer *et al.*, 2025b).

### 3.8. Segurança

Eventos adversos que levaram à descontinuação ocorreram em 6,3% (tirzepatida) vs. 1,4% (placebo), e a descontinuação por sintomas gastrointestinais em 4,1% vs. 0%. Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos (Packer *et al.*, 2025c). Sintomas gastrointestinais ocorreram em 54% a 59% com tirzepatida vs. 25% a 28% com placebo, sem influência de DRC (Packer *et al.*, 2025b).

### 3.9. Risco de Viés

**Quadro 3.** Avaliação do ensaio SUMMIT (domínios 1 a 4 comuns; domínio 5 por artigo




**Quadro 4.** Avaliação por artigo e por grupo de desfechos




## 4. DISCUSSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão são todos derivados do ensaio SUMMIT e convergem para uma mesma conclusão: em pacientes com ICFEp e obesidade, a tirzepatida melhora a qualidade de vida e a capacidade funcional e reduz os eventos de agravamento da IC, sem que haja evidência de benefício ou malefício sobre a mortalidade. Em relação à qualidade de vida, objetivo primário desta revisão, os resultados são expressivamente favoráveis. A melhora do KCCQ-CSS foi acompanhada por ganhos em instrumentos independentes, como o EQ-5D-5L, a percepção global do paciente e a classe funcional NYHA, o que dá consistência ao achado (Zile *et al.*, 2025). É importante interpretar a magnitude com cautela. A diferença média entre os grupos no KCCQ-CSS (Packer *et al.*, 2025c; Zile *et al.*, 2025) apesar de apresentar um número relevante, é pequena quando comparada ao limiar de mudança considerada

significativa para o indivíduo, sendo necessário pelo menos 20 pontos como parâmetro, este, portanto, é o valor definido nos próprios estudos (Zile *et al.*, 2025). Assim, o benefício se expressa como maior proporção de pacientes com melhora significativa, e não como ganho uniforme para todos. Os autores consideram esse efeito superior ao observado com outras classes usadas na ICFEp, como inibidores de SGLT2, sacubitril/valsartana e finerenona (Zile *et al.*, 2025), mas essa comparação é indireta, entre populações diferentes, e não substitui estudos comparativos. Em relação aos eventos de IC e mortalidade, a redução do composto de morte cardiovascular ou piora da IC foi impulsionada principalmente pelos eventos que levaram à hospitalização ou ao uso de terapia intravenosa em atendimento urgente (Packer *et al.*, 2025c; Zile *et al.*, 2025). A ausência de benefício sobre a mortalidade deve ser reconhecida com transparência. O cálculo amostral foi baseado no desfecho composto, o número de óbitos foi pequeno e as estimativas são imprecisas (Packer *et al.*, 2025c), de modo que não é possível afirmar nem benefício nem dano. Essa é uma lacuna relevante, especialmente por se tratar de um dos objetivos secundários desta revisão, e deve orientar pesquisas futuras com maior tempo de seguimento.

Os achados do SUMMIT são coerentes com os observados com a semaglutida, agonista isolado do receptor de GLP-1, nos ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM, que incluíram pacientes com ICFEp (FEVE ≥ 45%) e obesidade, sem e com diabetes tipo 2, respectivamente, acompanhados por 52 semanas. No STEP-HFpEF, a semaglutida aumentou o KCCQ-CSS em 16,6 pontos, contra 8,7 pontos com placebo (diferença de 7,8 pontos; IC 95% 4,8 a 10,9), reduziu o peso corporal em 13,3% vs. 2,6% (diferença de −10,7 pontos percentuais; IC 95% −11,9 a −9,4) e aumentou a distância no TC6 em

20,3 m (IC 95% 8,6 a 32,1) em relação ao placebo (Kosiborod *et al.*, 2023). No STEP-HFpEF DM, a diferença no KCCQ-CSS foi de 7,3 pontos (IC 95% 4,1 a 10,4) e, no TC6, de 14,3 m (IC 95% 3,7 a 24,9), com perda de peso menor (diferença de −6,4 pontos percentuais; IC 95% −7,6 a −5,2) (Kosiborod *et al.*, 2024). Dessa forma, o ganho em qualidade de vida foi de magnitude semelhante entre os dois fármacos, com diferenças entre 6,9 e 7,8 pontos no KCCQ-CSS, embora a tirzepatida tenha produzido perda de peso numericamente maior que a semaglutida em pacientes sem diabetes (Packer *et al.*, 2025c). A redução da proteína C reativa também foi observada nos três ensaios. Além disso, nos dois programas o benefício sobre a qualidade de vida se manteve nos pacientes com diabetes, apesar da menor perda de peso, o que reforça a hipótese de que o efeito não depende exclusivamente da redução ponderal (Packer *et al.*, 2025a; Kosiborod *et al.*, 2024). A principal diferença está nos eventos clínicos: o SUMMIT teve como desfecho primário a morte cardiovascular ou a piora da IC, com seguimento mediano de dois anos, enquanto nos ensaios com semaglutida os eventos foram poucos e analisados de forma exploratória, como no STEP-HFpEF DM (2,3% vs. 5,9%; HR 0,40; IC 95% 0,15 a 0,92) (Kosiborod *et al.*, 2024). As populações também diferem quanto ao critério de FEVE (≥ 45% nos ensaios STEP e ≥ 50% no SUMMIT) e aos níveis basais de NT-proBNP, cerca de duas vezes maiores nos ensaios com semaglutida (Packer *et al.*, 2025c). Por se tratar de uma comparação indireta entre ensaios distintos, não é possível afirmar a superioridade de um fármaco sobre o outro, o que exigiria estudos comparativos diretos.

Esses resultados também são consistentes com a metanálise de Musa e Musa (2026), que reuniu os ensaios SUMMIT, STEP-HFpEF, STEP-HFpEF DM e o subgrupo com ICFEp do ensaio SELECT,

totalizando 4.149 pacientes com obesidade. Na análise conjunta, os agonistas do receptor de GLP-1 e o agonista duplo GIP/GLP-1 aumentaram o KCCQ-CSS em 7,4 pontos (IC 95% 4,9 a 9,9) e o TC6 em 17,6 m (IC 95% 10,7 a 24,5), com redução de 9,6% do peso corporal (IC 95% −11,3 a −8,0), sem heterogeneidade entre os ensaios para os desfechos de qualidade de vida e capacidade funcional ($I^2$ = 0%). Esses valores são muito próximos dos observados no SUMMIT nesta revisão (6,9 pontos no KCCQ-CSS e 18,3 m no TC6), o que indica que o benefício da tirzepatida sobre a qualidade de vida é compatível com o efeito observado para a classe. A metanálise mostrou ainda redução do risco de primeira hospitalização por IC (HR 0,52; IC 95% 0,33 a 0,82) e do desfecho composto de morte cardiovascular ou eventos de IC (HR 0,69; IC 95% 0,53 a 0,91), enquanto o efeito sobre a mortalidade por todas as causas permaneceu inconclusivo (HR 0,90; IC 95% 0,67 a 1,22), em concordância com a ausência de efeito sobre a mortalidade descrita no SUMMIT. Cabe ressaltar, contudo, que essa metanálise agrupou fármacos diferentes, incluiu apenas quatro ensaios, a maioria com seguimento de 52 semanas, e que as estimativas de eventos dependeram essencialmente do SUMMIT e de uma análise de subgrupo do SELECT, não desenhada para esse fim (Musa; Musa, 2026).

Quanto aos mecanismos, a hipótese mais aceita é que a redução da massa adiposa diminua a hipervolemia e a inflamação sistêmica, dois pilares fisiopatológicos da ICFEp associada à obesidade. Os achados de menor volemia, pressão arterial e proteína C reativa, assim como a menor necessidade de diuréticos, são coerentes com essa hipótese (Borlaug *et al.*, 2025a; Zile *et al.*, 2025). A redução da troponina T e do NT-proBNP sugere ainda menor lesão e menor estresse miocárdico. É possível que a ação sobre os receptores de GIP, abundantes no tecido adiposo que envolve o coração, confira

efeito adicional ao do agonismo isolado do GLP-1. Esses mecanismos, contudo, derivam em parte de análises exploratórias e de estimativas matemáticas, e não de medidas diretas. A relação entre maior perda de peso e maior benefício funcional reforça a importância da redução da adiposidade (Borlaug *et al.*, 2025b). Por outro lado, os pacientes diabéticos, que emagreceram menos, tiveram benefício clínico semelhante e igual redução da gordura paracardíaca (Packer *et al.*, 2025a). Isso sugere que a redução dos depósitos de gordura visceral pode ser mais determinante do que a perda de peso total, uma hipótese que ainda precisa de confirmação. Quanto às implicações clínicas, a ausência de diferença de efeito entre os subgrupos sugere que o benefício se estende a diversos perfis de pacientes. Destaca-se o achado na DRC, em que os pacientes de maior risco tiveram maior redução absoluta de eventos (Packer *et al.*, 2025b). Evidencia-se também que o efeito não se atenuou em pacientes com NT-proBNP baixo, o que é relevante porque muitos pacientes obesos com ICFEp têm peptídeos natriuréticos reduzidos e poderiam ser excluídos do tratamento caso fosse exigido um valor elevado (Packer *et al.*, 2025c). Quanto à função renal, os resultados indicam possível benefício, mas tanto a creatinina quanto a cistatina C sofrem influência da composição corporal, o que impede conclusões definitivas sobre nefroproteção. No que diz respeito à segurança, os efeitos gastrointestinais foram frequentes, mas na maioria dos casos tolerados. A interrupção do tratamento por eventos adversos foi mais comum com a tirzepatida do que com o placebo, fator que deve ser considerado na decisão clínica.

É importante considerar, contudo, algumas limitações. A principal é que todos os artigos analisados derivam de um único ensaio financiado pela indústria, com participação de autores vinculados ao

patrocinador, o que impede a replicação independente e a realização de metanálise. As avaliações de qualidade de vida foram feitas apenas ao longo do primeiro ano, e a durabilidade do benefício é desconhecida. As análises de subgrupos têm poder estatístico limitado e não foram corrigidas para múltiplas comparações. A população incluída exigia IMC ≥ 30 e tinha poucos pacientes negros, o que limita a generalização. Quanto ao método desta revisão, a restrição ao idioma inglês e a três bases de dados pode ter excluído estudos relevantes. Por fim, o protocolo desta revisão não foi registrado previamente no PROSPERO.

## 5. CONCLUSÃO

As evidências disponíveis indicam que a tirzepatida melhora a qualidade de vida e a capacidade funcional e reduz os eventos de piora da IC em pacientes com ICFEp, sem evidência de heterogeneidade do efeito nos subgrupos analisados (diabetes tipo 2, doença renal crônica e grau de obesidade). Não foi demonstrada redução da mortalidade, e as evidências derivam de um único ensaio clínico, de modo que estudos independentes e de maior duração são necessários.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARONNE, Louis J. et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With Obesity: The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. **JAMA,** v. 331, n. 1, 11 dez. 2023.

BOCCHI, E. A. et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada no Brasil: uma revisão sistemática. ***ABC Heart Failure &***

***Cardiomyopathy***, v. 3, n. 3, e20230033, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.36660/abchf.20230033. Acesso em: 20 maio 2026.

BORLAUG, B. A. et al. Impact of body mass index, central adiposity, and weight loss on the benefits of tirzepatide in HFpEF: the SUMMIT trial. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 86, n. 4, p. 242-255, 2025. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.04.059.

BORLAUG, Barry A *et al.* Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. **Nature Medicine,** v. 31, p. 544-551, 2025.

FRÍAS, Juan P. *et al.* Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. **New England Journal of Medicine,** v. 385, n. 6, p. 503–515, 25 jun. 2021.

GREEN, C. P. et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 35, n. 5, p. 1245–1255, 2000.

HERDMAN, M. et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). **Quality of Life Research,** v. 20, n. 10, p. 1727–1736, 2011.

JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal of Medicine,** v. 387, n. 3, p. 205–216, 4 jun. 2022.

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. **The New England**

**Journal of Medicine,** v. 389, n. 12, p. 1069-1084, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine,** v. 390, n. 15, p. 1394-1407, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2313917.

McGUINNESS, L. A.; HIGGINS, J. P. T. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods,** v. 12, n. 1, p. 55-61, 2021.

MUSA, E. Y. A.; MUSA, A. Y. A. GLP-1 and dual GIP/GLP-1 agonists in obese patients with HFpEF: a systematic review and meta-analysis of RCTs. **BMC Cardiovascular Disorders,** v. 26, art. 406, 2026. DOI: 10.1186/s12872-026-05808-7.

PACKER, M. et al. Interplay of chronic kidney disease and the effects of tirzepatide in patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity: the SUMMIT trial. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 85, n. 18, p. 1721-1735, 2025. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.03.009.

PACKER, Milton et al. Influence of type 2 diabetes on the effects of tirzepatide in patients with heart failure and a preserved ejection fraction with obesity: a prespecified stratification-based analysis. **Journal of the American College of Cardiology,** v. 86, n. 10, p. 696-707, 2025a.

PACKER, Milton et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. **The New England Journal of Medicine,** v. 392, n. 5, p. 427-437, 2025c.

SATO, A. et al. Tirzepatida e seus impactos metabólicos e cardiovasculares: uma revisão narrativa. ***Brazilian Journal of Health Review***, v. 7, n. 11, p. 342–354, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p342-354. Acesso em: 20 maio 2026.

SIMÕES, M. V. et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca – 2026. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 123, n. 10, e20260830, 2026. DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260830

WALSH, M. N. et al. AHA/ACC/ESC/WHF expert consensus document: second universal definition of heart failure. **Journal of the American College of Cardiology,** 2026. DOI: 10.1016/j.jacc.2026.05.036.

ZILE, Michael R. et al. Effects of tirzepatide on the clinical trajectory of patients with heart failure, preserved ejection fraction, and obesity. **Circulation,** v. 151, n. 10, p. 656-668, 2025.

---

[1] Discente do Curso Superior de Medicina do Instituto Centro Universitário UNIMA AL *Campus* Maceió. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Discente do Curso Superior de Medicina do Instituto Centro Universitário UNIMA AL *Campus* Maceió. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Discente do Curso Superior de Medicina do Instituto Centro Universitário UNIMA AL *Campus* Maceió. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Docente do Curso Superior de Medicina do Instituto Centro Universitário UNIMA AL *Campus* Maceió. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail