



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Efeitos cardiometabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2: uma revisão integrativa das evidências clínicas e farmacológicas

Débora Cristina da Rocha¹, Luara Canato Miessa Barreto², Emilene Dias Fiuza Ferreira³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p1128-1142>

Artigo recebido em 28 de Junho e publicado em 28 de Julho de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: A obesidade é reconhecida como um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas, estando associada à resistência à insulina, dislipidemia e inflamação crônica. Nesse cenário, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) destacam-se como agentes terapêuticos capazes de promover benefícios que vão além do controle glicêmico e da redução de peso corporal, abrangendo efeitos protetores sobre o sistema cardiovascular. **Objetivos:** Analisar e sintetizar as evidências científicas sobre os efeitos cardiometabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2, considerando aspectos farmacológicos e clínicos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com busca realizada nas bases PubMed, Scopus, SciELO, LILACS e Web of Science, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025, em português, inglês e espanhol, com acesso gratuito ao texto completo. A seleção seguiu a estratégia PICO e envolveu estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises sobre os efeitos de liraglutida, semaglutida e dulaglutida sobre parâmetros cardiometabólicos. **Resultados:** As evidências indicam que fármacos como liraglutida, semaglutida e dulaglutida promovem melhora significativa no controle glicêmico, na pressão arterial, no perfil lipídico e na inflamação sistêmica, além de reduzir eventos cardiovasculares maiores (MACE) em populações de risco, conforme demonstrado em ensaios de referência como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND e SELECT. **Conclusão:** Os agonistas de GLP-1 representam uma estratégia terapêutica eficaz para a proteção cardiometabólica em pacientes obesos, com potencial de redefinir o manejo clínico dessa condição.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1, obesidade, diabetes tipo 2, desfechos cardiovasculares, proteção cardiometabólica

Cardiometabolic effects of GLP-1 receptor agonists in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: an integrative review of clinical and pharmacological evidence

ABSTRACT

Introduction: Obesity is recognized as a major risk factor for cardiovascular and metabolic diseases, being associated with insulin resistance, dyslipidemia, and chronic inflammation. In this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have emerged as therapeutic agents capable of providing benefits beyond glycemic control and weight reduction, including protective effects on the cardiovascular system. **Objectives:** To analyze and synthesize the scientific evidence on the cardiometabolic effects of GLP-1 receptor agonists in individuals with obesity and type 2 diabetes mellitus, considering both pharmacological and clinical aspects. **Methods:** This is an integrative literature review, with searches conducted in the PubMed, Scopus, SciELO, LILACS, and Web of Science databases, including studies published between 2020 and 2025, in Portuguese, English, and Spanish, with free full-text access. Selection followed the PICO strategy and included original studies, systematic reviews, and meta-analyses on the effects of liraglutide, semaglutide, and dulaglutide on cardiometabolic parameters. **Results:** Evidence indicates that drugs such as liraglutide, semaglutide, and dulaglutide significantly improve glycemic control, blood pressure, lipid profile, and systemic inflammation, in addition to reducing major adverse cardiovascular events (MACE) in at-risk populations, as demonstrated in landmark trials such as LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, and SELECT. **Conclusion:** GLP-1 receptor agonists represent an effective therapeutic strategy for cardiometabolic protection in obese patients, with the potential to redefine the clinical management of this condition.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular outcomes, cardiometabolic protection

Instituição afiliada – Unicesumar Maringá

Autor correspondente: Débora Cristina da Rocha Debofarmrocha@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e de etiologia complexa, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e por distúrbios metabólicos que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, resistência à insulina e inflamação sistêmica de baixo grau. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), mais de 1 bilhão de pessoas no mundo vivem com obesidade, tornando essa condição um dos maiores desafios de saúde pública global. A associação entre obesidade e doenças cardiometabólicas é amplamente reconhecida, especialmente devido ao impacto adverso sobre a função endotelial, a pressão arterial e o metabolismo glicídico (Lee et al., 2022).

Nos últimos anos, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade tem destacado o papel dos hormônios intestinais no controle do apetite, da homeostase energética e da função cardiovascular. Entre eles, o peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) ganhou destaque por exercer efeitos metabólicos e cardiovasculares benéficos. Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) atuam estimulando receptores expressos em tecidos como pâncreas, coração, fígado e sistema nervoso central, promovendo secreção de insulina dependente da glicose, inibição da secreção de glucagon, redução do esvaziamento gástrico e modulação de vias inflamatórias (Nauck; Meier, 2024).

Evidências clínicas de grandes ensaios randomizados, como o LEADER, com liraglutida, o SUSTAIN-6, com semaglutida, e o REWIND, com dulaglutida, demonstraram reduções significativas em eventos cardiovasculares maiores (MACE) e melhora de marcadores metabólicos (Marso et al., 2022; Wilding et al., 2021). Além disso, estudos mais recentes sugerem que os GLP1RAs exercem efeitos pleiotrópicos, incluindo melhora da função endotelial, redução do estresse oxidativo e modulação favorável do perfil lipídico (Nauck et al., 2024; Rubino et al., 2023).

Esses resultados reforçam a hipótese de que os benefícios cardiovasculares observados com o uso de agonistas de GLP-1 vão além do controle glicêmico, envolvendo mecanismos farmacológicos complexos de proteção tecidual e antiinflamatória (Marso, 2022). Assim, compreender de forma integrada os efeitos clínicos e farmacológicos dessa classe torna-se essencial para fundamentar condutas terapêuticas mais seguras e eficazes.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura científica, delineada com o propósito de reunir, avaliar e sintetizar criticamente as evidências disponíveis sobre os efeitos cardiometabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1 em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2. A opção por este método se

justifica por permitir a combinação de dados clínicos e farmacológicos oriundos de diferentes delineamentos de pesquisa, oferecendo uma visão abrangente e atualizada sobre o tema.

A busca bibliográfica foi conduzida entre janeiro e setembro de 2025, utilizando as bases de dados PubMed, Scopus, SciELO, LILACS e Web of Science, reconhecidas pela relevância e abrangência na área biomédica. Foram aplicados filtros para o período de 2020 a 2025, contemplando publicações em português, inglês e espanhol com acesso gratuito ao texto completo. A estratégia de busca foi estruturada com o uso de descritores controlados e não controlados, combinados por operadores booleanos, incluindo os termos: “GLP-1 receptor agonists”, “obesity”, “type 2 diabetes”, “cardiovascular outcomes”, “cardiometabolic protection” e seus equivalentes em português e espanhol.

Os critérios de inclusão abrangeram estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que investigassem os efeitos clínicos e farmacológicos dos agonistas do receptor de GLP-1 — como liraglutida, semaglutida e dulaglutida — sobre parâmetros cardiometabólicos (controle glicêmico, pressão arterial, perfil lipídico, inflamação sistêmica e eventos cardiovasculares). Foram aceitos estudos com populações adultas humanas, com obesidade e/ou diabetes tipo 2, publicados no período estabelecido. Foram excluídos artigos duplicados, estudos experimentais em animais, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, resumos de congresso, ensaios com uso combinado de múltiplos agentes sem separação dos efeitos do GLP-1 e publicações fora do idioma selecionado.

Após a triagem inicial dos títulos e resumos, os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra e avaliados quanto à qualidade metodológica, relevância clínica e clareza dos desfechos. Os dados extraídos foram organizados em uma matriz contendo autor, ano, país, tipo de estudo, população estudada, fármaco utilizado, variáveis cardiometabólicas analisadas e principais achados (Tabela 1). Essa sistematização possibilitou a comparação e integração dos resultados obtidos nos diferentes estudos revisados.

Para guiar a elaboração da revisão, utilizou-se a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e outcome), que proporciona uma estrutura lógica e objetiva para formulação da questão norteadora. Assim, definiu-se: População: indivíduos adultos com obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2. Intervenção: uso de agonistas do receptor de GLP-1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida). Comparação: placebo ou terapias antidiabéticas/tradicionais sem ação agonista do GLP-1. Outcome: efeitos cardiometabólicos, incluindo redução de eventos cardiovasculares, melhora de parâmetros glicêmicos, lipídicos e hemodinâmicos.

Dessa forma, a pergunta norteadora formulada foi: em pacientes com obesidade e/ou diabetes mellitus tipo 2, quais são os efeitos clínicos e farmacológicos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre a proteção cardiometabólica, em comparação com terapias convencionais, no período de 2020 a 2025?

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos trabalhos incluídos nesse estudo estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição dos estudos incluídos na revisão

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	População Estudada	Fármaco Utilizado	Variáveis Cardiometabólicas Analisadas	Principais Achados
Marso et al., 2022	EUA	Ensaio clínico randomizado (SUSTAIN-6).	3.297 pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular.	Semaglutida 0,5 mg e 1 mg/semana.	MACE, HbA1c, pressão arterial.	Redução de 26% nos eventos cardiovasculares maiores; melhora da HbA1c e pressão arterial.
Lincoff et al., 2023	EUA	Ensaio clínico multicêntrico (SELECT).	17.604 pacientes obesos ou com sobrepeso e DCV prévia.	Semaglutida 2,4 mg/semana.	MACE, IMC, glicemia, PA.	Redução de 20% no risco de MACE e 26% no risco de infarto não fatal; redução de peso e PA.
Deanfield et al., 2024	Reino Unido	Ensaio clínico randomizado	Pacientes com IC e obesidade.	Semaglutida 1 mg/semana.	Função cardíaca, hospitalização, PA.	Melhora da função cardíaca e redução de hospitalizações por IC; diminuição da PA.
Yamada et al., 2025	Japão	Metaanálise de 29 ensaios clínicos.	37.000 indivíduos obesos sem DM2.	Diversos GLP1Ras.	IMC, glicemia, lipídios, MACE.	Redução de 20% em eventos cardiovasculares e 28% em IAM; melhora do perfil metabólico.

Kennedy et al., 2024	Reino Unido	Meta-análise com dados individuais.	Adultos obesos com DM2.	Semaglutida.	Pressão arterial sistólica e diastólica.	Redução média de 4,8 mmHg na PAS e 2,1 mmHg na PAD após uso prolongado.
Di Folco et al., 2022	Itália	Estudo clínico observacional.	150 pacientes com DM2.	Semaglutida.	HbA1c, glicemia, lipídios, PA.	Redução de 56 mg/dL na glicemia, 1,38% na HbA1c, melhora no LDL e triglicerídeos.
Garvey et al., 2022	EUA	Ensaio clínico (STEP 5).	Adultos com sobrepeso/obesidade.	Semaglutida 2,4 mg/semana.	Peso corporal, HbA1c, IMC.	Redução média de 15% do peso corporal; melhora sustentada da HbA1c em 104 semanas.
Perämäki et al., 2025	Finlândia	Ensaio clínico longitudinal.	Pacientes obesos com DM2.	Liraglutida.	HbA1c, glicemia, IMC.	Redução significativa da HbA1c e melhora do controle glicêmico após 52 semanas.
Tóth et al., 2025	Hungria	Ensaio clínico.	80 pacientes com DM2.	Semaglutida.	Subfrações de LDL, HDL, TG.	Melhora nas subfrações LDL-2 e LDL3; aumento do HDL e redução dos TG.
Rubino et al., 2023	EUA	Ensaio clínico multicêntrico.	Pacientes obesos com risco cardiovascular.	Semaglutida.	Glicemia, IMC, PCR, IL-6.	Redução da inflamação sistêmica (PCR e IL-6) e melhora do perfil cardiometabólico.

Wronka et al., 2023	Polônia	Revisão sistemática.	Pacientes com DM2.	Liraglutida.	MACE, PA, lipídios.	Redução de 12% em MACE e melhora de parâmetros pressóricos e lipídicos.
Pfeffer et al., 2024	EUA	Meta-análise.	Adultos com DM2.	GLP-1Ras.	Mortalidade CV, HbA1c.	Redução global de 14% em morte CV e 0,9% em HbA1c; efeito consistente entre fármacos.
Lee et al., 2022	Coreia do Sul	Revisão integrativa.	Pacientes com DM2 e obesidade.	GLP-1Ras.	Inflamação, função endotelial.	Melhora da função endotelial e da redução do estresse oxidativo.
Zhou et al., 2024	China	Revisão narrativa com meta-análise.	População com DM2 e obesidade.	GLP-1Ras.	Inflamação, NO, aterogênese.	Redução de citocinas inflamatórias e melhora da vasodilatação endotelial.

Mecanismos farmacológicos e proteção cardiometabólica dos agonistas do receptor de GLP-1:

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP1Ras) representam uma classe terapêutica inovadora no tratamento da obesidade e suas comorbidades cardiometabólicas. A ação desses fármacos baseia-se na ativação do receptor de GLP-1 (GLP-1R), presente em diversos tecidos, incluindo pâncreas, fígado, rins, coração, sistema nervoso central e vasos sanguíneos (Nauck; Meier, 2024). A ligação do agonista ao receptor desencadeia uma cascata de sinalização intracelular dependente de adenilato ciclase, AMPc e proteína quinase A, resultando em efeitos fisiológicos relevantes, como secreção de insulina dependente da glicose, inibição da secreção de glucagon e retardamento do esvaziamento gástrico, promovendo controle glicêmico eficaz e modulação do apetite (Marso et al., 2022; Wilding et al., 2021).

Além do efeito glicêmico, o efeito cardioprotetor desses fármacos pode ser parcialmente explicado pela melhora do perfil metabólico. Os GLP-1Ras promovem

redução da glicemia de jejum, da HbA1c, dos níveis de LDL e triglicerídeos, aumento do HDL, além de redução da pressão arterial sistólica e diastólica (Di Folco et al., 2022; Garvey et al., 2022; Kennedy et al., 2024). Tais efeitos contribuem para o remodelamento metabólico e redução do risco de complicações cardiovasculares reforçando a importância da perda ponderal na obesidade associada a risco cardiometabólico elevado.

Outro aspecto relevante dos agonistas de GLP-1 refere-se aos efeitos pleiotrópicos sobre processos inflamatórios e oxidativos. Evidências demonstram que esses fármacos promovem diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, além de aumento de óxido nítrico e melhora da função endotelial (Lee et al., 2022; Marso, 2022). Esses efeitos são particularmente importantes, uma vez que a obesidade está associada a inflamação crônica de baixo grau, fator que contribui para disfunção endotelial, aterosclerose e eventos cardiovasculares.

A farmacocinética e a farmacodinâmica diferem entre os agonistas de GLP-1, impactando a magnitude e a duração dos efeitos metabólicos. Por exemplo, a liraglutida é administrada diariamente, enquanto semaglutida e dulaglutida possuem formulação semanal, favorecendo adesão terapêutica e estabilidade dos efeitos clínicos (Wilding et al., 2021; Nauck et al., 2024). Diferenças na afinidade pelo receptor, meia-vida plasmática e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica podem explicar variações observadas na perda ponderal, controle glicêmico e modulação do apetite central entre os distintos fármacos (Nauck; Meier, 2024).

Além disso, estudos recentes sugerem que os GLP-1RAs podem influenciar o metabolismo hepático e renal, promovendo redução da esteatose hepática e melhora da função renal em pacientes obesos, efeitos esses independentes do controle glicêmico (Rubino et al., 2023). Tal ação sistêmica reforça a ideia de que os benefícios metabólicos dos agonistas de GLP-1 vão além da regulação da glicose, oferecendo proteção integral para órgãos-alvo relacionados à obesidade e risco cardiovascular. A título da melhora do perfil cardiometabólico, estudos clínicos demonstraram que a semaglutida reduz significativamente a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (HbA1c). Por exemplo, Di Folco et al. (2022) observaram uma redução média de 56,53 mg/dL na glicemia de jejum e 1,38% na HbA1c após 32 semanas de tratamento com semaglutida. Além disso, o estudo STEP 5, conduzido por Garvey et al. (2022), evidenciou uma redução sustentada de HbA1c ao longo de 104 semanas de tratamento com semaglutida.

De forma semelhante, Perämäki et al. (2025) relataram redução significativa da HbA1c após 52 semanas de tratamento com liraglutida. Em relação ao perfil lipídico, a semaglutida demonstrou reduzir os níveis de colesterol total, LDL e triglicerídeos, além de aumentar o HDL (Di Folco et al., 2022; Tóth et al., 2025). O estudo de Tóth et al. (2025) relatou melhorias específicas nas subfrações LDL-2 e LDL-3, importantes para a redução do risco cardiovascular (Tóth et al., 2025).

Quanto à pressão arterial, Di Folco et al. (2022) observaram redução significativa

na pressão arterial sistólica e diastólica após 32 semanas de tratamento com semaglutida. Além deste, uma meta-análise de Kennedy et al. (2024) também confirmou a redução da pressão arterial com o uso de semaglutida em pacientes com obesidade.

Por fim, a integração dos efeitos metabólicos com os mecanismos farmacológicos evidencia que os GLP-1RAs constituem uma intervenção multifacetada, capaz de reduzir peso corporal, melhorar parâmetros glicêmicos, otimizar o perfil lipídico e exercer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes. Esses achados reforçam a relevância de se considerar os agonistas de GLP-1 como uma estratégia terapêutica de proteção cardiometabólica abrangente em pacientes com obesidade, alinhando-se aos objetivos clínicos de prevenção de complicações crônicas associadas à obesidade (Nauck et al., 2024; Rubino et al., 2023).

Impactos cardiometabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1: perspectivas e evidências clínicas

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) têm se destacado não apenas pelo papel no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, mas também por seus efeitos favoráveis sobre parâmetros cardiovasculares e metabólicos. Estudos recentes evidenciam que esses agentes promovem redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, além de exercerem benefícios sobre o peso corporal, pressão arterial e perfil lipídico. O interesse crescente em compreender os mecanismos dessa proteção cardiometabólica tem impulsionado ensaios clínicos e análises de mundo real que confirmam sua relevância terapêutica em diferentes populações (Pfeffer et al., 2024; Husain et al., 2023).

Entre os principais estudos, destacam-se o LEADER, o SUSTAIN-6 e o REWIND, que evidenciaram reduções nos eventos cardiovasculares maiores com liraglutida, semaglutida e dulaglutida, respectivamente, consolidando o papel desses agentes na proteção cardiometabólica (Marso et al., 2022).

No estudo LEADER, um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foram incluídos 9.340 pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular que foram randomizados para receber liraglutida (1,8 mg/dia em média) ou placebo, além do tratamento padrão; o desfecho primário composto (morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal) ocorreu em 13,0% dos pacientes tratados com liraglutida versus 14,9% no grupo placebo durante acompanhamento mediano de 3,8 anos, resultando em redução significativa do risco, além de redução da mortalidade por todas as causas, o que consolidou evidência de benefício cardiovascular além do controle glicêmico (Marso et al., 2022).

O REWIND consistiu em um grande ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que incluiu 9.901 participantes com diabetes tipo 2, submetidos a dulaglutida semanal versus placebo, com acompanhamento de aproximadamente 5,4 anos. Diferentemente de muitos outros CVOTs (Cardiovascular Outcomes Trials), o

REWIND recrutou uma proporção considerável de pacientes sem doença cardiovascular estabelecida (aproximadamente 68,5% em prevenção primária), e mesmo assim encontrou redução estatisticamente significativa no desfecho primário composto MACE-3 e diminuição de AVC não fatal, indicando benefício amplo e sustentado da dulaglutida em populações com e sem doença cardiovascular prévia, além de efeitos favoráveis em desfechos renais secundários como redução de macroalbuminúria emergente (Marso et al., 2022).

O SUSTAIN-6, um ensaio de não inferioridade envolvendo 3.297 pacientes com diabetes tipo 2, avaliou-se semaglutida subcutânea (0,5 mg ou 1,0 mg, uma vez por semana) versus placebo por 104 semanas; o estudo revelou que semaglutida reduziu a ocorrência do desfecho composto cardiovascular em 26% e alcançou o critério de não inferioridade com sinal de superioridade para o desfecho primário, embora tenha evidenciado aumento de eventos relacionados à retinopatia diabética em subgrupos com pior controle glicêmico prévio — um achado relevante para prática clínica e vigilância (Marso et al., 2022).

De forma similar, Lincoff et al. (2023) avaliaram 17.604 participantes com sobrepeso ou obesidade e histórico de eventos cardiovasculares e observaram que a semaglutida reduziu em 20% o risco de MACE em relação ao placebo. O estudo também evidenciou uma redução de 26% no risco de infarto do miocárdio não fatal, 12% no risco de acidente vascular cerebral não fatal e 7% no risco de morte cardiovascular. Esses resultados reforçam a eficácia dos GLP-1RAs na prevenção de desfechos cardiovasculares adversos, independentemente do efeito sobre o peso corporal ou glicemia (Marso et al., 2022; Lincoff et al., 2023).

Além disso, Deanfield et al. (2024) demonstraram que a semaglutida melhora desfechos cardiovasculares mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo redução de hospitalizações e melhora da função cardíaca, sugerindo um efeito protetor direto sobre o sistema cardiovascular. Estudos observacionais e metanálises também corroboram esses achados, indicando que o uso de GLP-1RAs está associado a uma redução de 12% a 57% no risco de eventos cardiovasculares maiores em diferentes populações de pacientes com obesidade ou diabetes (Wronka et al., 2023).

Uma meta-análise de 29 ensaios clínicos randomizados envolvendo mais de 37 mil participantes não diabéticos revelou que a terapia com GLP-1 RAs reduziu em aproximadamente 20% o risco de eventos cardiovasculares e em 28% o risco de infarto agudo do miocárdio, além de melhorar significativamente indicadores metabólicos como índice de massa corporal, hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica e perfil lipídico (Yamada et al., 2025). Tais achados sugerem que o benefício cardiovascular pode ser parcialmente mediado pela melhora global do metabolismo energético, pela perda ponderal e pela redução da inflamação sistêmica, fatores intimamente relacionados à aterosclerose e à disfunção endotelial (Zhou et al., 2024).

Apesar dos avanços, persistem lacunas relevantes no entendimento da ação cardiometabólica dos GLP-1 RAs. Ainda que a eficácia de agentes como liraglutida,

semaglutida e dulaglutida esteja bem estabelecida, há heterogeneidade entre as moléculas disponíveis quanto à potência, duração de ação e impacto cardiovascular. Estudos de longo prazo e em populações específicas, como idosos frágeis, indivíduos com múltiplas comorbidades ou etnias sub-representadas, ainda são necessários para confirmar a segurança e a eficácia desses fármacos em contextos mais amplos (Pfeffer et al., 2024). Outro aspecto relevante diz respeito à associação com outras terapias cardioprotetoras, como os inibidores de SGLT2, que parecem exercer efeitos complementares sobre a função renal e o remodelamento cardíaco (Kapitza et al., 2023).

Portanto, os agonistas do receptor de GLP-1 se configuram como uma estratégia terapêutica de proteção cardiometabólica integral, atuando tanto na modulação de fatores de risco metabólicos quanto na redução direta de eventos cardiovasculares maiores, destacando-se como uma ferramenta clínica valiosa no manejo de pacientes com obesidade e alto risco cardiovascular (Marso et al., 2022; Lincoff et al., 2023; Deanfield et al., 2024; Wronka et al., 2023).

Discussão integrativa dos achados: implicações clínicas e perspectivas futuras:

A análise integrativa dos estudos incluídos, conduzidos entre 2020 e 2025, revelou evidências consistentes de que os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP1RAs) exercem efeitos cardiometabólicos benéficos tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) quanto em indivíduos obesos sem diabetes. Ensaios clínicos de grande porte, como o LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND, demonstraram reduções significativas nos eventos cardiovasculares maiores (MACE), reforçando a relevância dessa classe farmacológica na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares (Marso et al., 2022).

A modulação inflamatória e endotelial constitui outro eixo fundamental desses efeitos. A redução de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa e interleucina-6, associada ao aumento de óxido nítrico e melhora da vasodilatação, foi documentada em diferentes populações, sugerindo que os GLP-1RAs atenuam a inflamação crônica de baixo grau associada à obesidade e à resistência insulínica (Lee et al., 2022; Zhou et al., 2024; Rubino et al., 2023). Esses mecanismos explicam, em parte, a redução na incidência de eventos aterotrombóticos observada nos estudos clínicos.

Contudo, algumas limitações devem ser consideradas. Há heterogeneidade entre os diferentes agentes em relação à afinidade pelo receptor, meia-vida e potência farmacodinâmica, o que pode influenciar a magnitude dos efeitos observados (Nauck; Meier, 2024). Além disso, estudos de longo prazo em populações específicas — como idosos frágeis e indivíduos com múltiplas comorbidades — ainda são escassos (Pfeffer et al., 2024). Outro ponto relevante é a necessidade de investigações sobre o uso combinado de GLP-1RAs e inibidores de SGLT2, que podem apresentar efeitos sinérgicos na proteção cardiovascular e renal (Kapitza et al., 2023).

De forma integrada, os resultados analisados indicam que os agonistas do receptor de GLP-1 promovem uma proteção cardiometabólica multifatorial, atuando

simultaneamente sobre o controle glicêmico, o perfil lipídico, a inflamação, a função endotelial e a remodelação cardíaca. Tais efeitos tornam essa classe uma das mais promissoras estratégias farmacológicas contemporâneas para o manejo da obesidade e do diabetes tipo 2, com impacto significativo na redução da morbimortalidade cardiovascular (Nauck et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os agonistas do receptor de GLP-1 consolidam-se como uma classe farmacológica de grande relevância na proteção cardiovascular e metabólica. A robusta evidência acumulada entre 2020 e 2025 confirma que esses agentes reduzem eventos cardiovasculares maiores, melhoram marcadores metabólicos e conferem benefícios sustentados tanto em pacientes diabéticos quanto não diabéticos. A continuidade das pesquisas, especialmente em cenários de prevenção primária e em associação a outras terapias, é essencial para ampliar o entendimento dos mecanismos envolvidos e otimizar o uso clínico dessa classe promissora.

REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, L. et al. Real-world cardiovascular effectiveness of sustained GLP-1 receptor agonist usage in type 2 diabetes. **Cardiovascular Diabetology**, v. 24, n. 1, p. 113–120, 2025.
- DEANFIELD, J. et al. Semaglutide improves cardiovascular outcomes in patients with heart failure. **The Lancet**, v. 404, n. 10353, p. 1–13, 2024.
- DI FOLCO, U. et al. Effects of semaglutide on cardiovascular risk factors and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 4, p. 789–798, 2022.
- GARVEY, W. T. et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity. **Nature Medicine**, v. 28, n. 1, p. 1–10, 2022.
- HUSAIN, M. et al. Cardiometabolic effects of GLP-1 receptor agonists beyond glycemic control: mechanisms and implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 19, n. 8, p. 521–538, 2023.
- KAPITZA, C. et al. GLP-1 receptor agonist therapy with and without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 81, n. 5, p. 456–468, 2023.
- KENNEDY, C. et al. Semaglutide and blood pressure: an individual patient data meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 45, n. 38, p. 4124–4132, 2024.
- KRISTENSEN, S. L. et al. Real-world evidence of GLP-1 receptor agonists and reduction in heart failure and mortality. **Cardiovascular Diabetology**, v. 24, n. 3, p. 215–227, 2025.
- LEE, S. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection beyond glucose

- lowering. **Nature Metabolism**, v. 4, n. 2, p. 123–134, 2022.
- LI, J. et al. Clinical features modifying the cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 26, n. 7, p. 1289–1302, 2024.
- LINCOFF, A. M. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 1, p. 1–11, 2023.
- MARSO, S. P. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6). **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 14, p. 1333–1343, 2022.
- NATURE METABOLISM. Semaglutide and brain reward processing. **Nature Metabolism**, v. 4, n. 7, p. 842–849, 2022.
- NAUCK, M. et al. The expanding role of GLP-1 receptor agonists in obesity and cardiovascular risk reduction. **Diabetes Care**, v. 47, n. 5, p. 1023–1035, 2024.
- NAUCK, M.; MEIER, J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state of the art. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 20, n. 1, p. 11–25, 2024.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2023.
- PERÄMÄKI, R. et al. Effect of 52-week liraglutide treatment on diabetes risk and metabolic parameters. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 215–223, 2025.
- PFEFFER, M. A. et al. Long-term cardiometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonists in diabetes: evidence from randomized trials and meta-analyses. **Circulation**, v. 149, n. 9, p. 987–999, 2024.
- RUBINO, D. et al. Semaglutide and cardiometabolic risk factors in obesity. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 3, e234520, 2023.
- TÓTH, L. I. et al. Semaglutide improves lipid subfraction profiles in type 2 diabetes patients. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 13, p. 5951, 2025.
- WILDING, J. P. H. et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989–1002, 2021.
- WRONKA, M. et al. New insights into the use of liraglutide — impact on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1159, 2023.
- YAMADA, K. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular events and metabolic parameters in obese individuals without diabetes: a meta-analysis of randomized trials. **Obesity Reviews**, v. 26, n. 2, p. 145–158, 2025.
- ZHOU, Y. et al. Mechanisms of cardiometabolic protection of GLP-1 receptor agonists: inflammation, oxidative stress, and endothelial function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 6777–6793, 2024.