CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXIV

Capítulo 7

USO DE OZEMPIC PARA REDUÇÃO DE AVCS: O NOVO ORIENTE PÓS-*SELECT STUDY*

GABRIELA CARMINATI LINO[1]
ULYSSES RAZIA CAVALCANTI[1]
GABRIEL MELO ROTH DE OLIVEIRA[1]
CAMILA BEATRIZ FACHINI[1]
GABRIELLE DAMIANI BRUN[1]
MANUELA TIMM[1]
LEONARDO AUGUSTO SCHREINER[1]
ANDRÉ FELIPE HOERNIG[1]
EMANUELA DALTOÉ PARIS[1]
MARIA CLARA REIMANN[1]
THEO FUTURO TELÖKEN[1]
HENRIQUE RESIN[1]

1. Discente – Medicina da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS.

Palavras-chave
Semaglutida; Acidente Vascular Cerebral; Select.

DOI 10.59290/1029121091

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Estudos apontam que mais da metade da população será obesa ou terá sobrepeso até o ano de 2035. Esse aumento mundial da prevalência de obesidade impacta diretamente na expectativa e qualidade de vida da população, especialmente considerando que o alto índice de massa corporal (IMC) representou a causa de morte de aproximadamente 4 milhões de pessoas em 2015, sendo mais de dois terços dessas causadas por doenças cardiovasculares (LINCOFF *et al*., 2023).

A obesidade é um grande desafio global para a saúde pública e a qualidade de vida da população, sendo um dos mais importantes fatores de risco bem estabelecidos para a morbidade e mortalidade cardiovascular (DEANFIELD *et al*., 2024).

Trata-se de uma doença crônica que opera por diversas vias, como a hemodinâmica, metabólica e inflamatória (DEANFIELD *et al*., 2024). O excesso de peso pode levar a complicações como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, além de aumentar o risco de doenças cardiovasculares (WILDING *et al.*, 2023). Tal associação é atribuída principalmente à chamada adiposidade visceral, que influencia negativamente os resultados cardiovasculares por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias (DEANFIELD *et al*., 2024). Soma-se, ainda, a depósitos de gordura ectópica, como a epicárdica e perivascular, que podem causar efeitos patogênicos no coração e nos vasos sanguíneos, impondo efeitos adversos diretos no endotélio vascular e no miocárdio (LINCOFF *et al*., 2023).

Sabe-se que pessoas que convivem com obesidade e/ou diabetes são particularmente suscetíveis à doença aterosclerótica, o que aumenta o risco de eventos cardiovasculares adversos. Isso se deve à hiperglicemia sistêmica e à dislipidemia, gerando inflamação e estresse oxidativo. A disfunção endotelial induzida por adiposidade visceral e depósitos ectópicos de gordura cria um ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico, predispondo à formação de placas instáveis e aumentando o risco de acidente vascular cerebral isquêmico (PARK *et al*., 2024).

Nesse contexto, torna-se cada vez mais importante a busca por alternativas de tratamento que atuem em múltiplas frentes causadoras de danos. Medicações inovadoras, como os agonistas do receptor de GLP-1, inicialmente utilizadas para o tratamento de diabetes, passaram a ser reconhecidas pelos efeitos cardioprotetores. Os mecanismos de redução de risco cardiovascular podem incluir a diminuição do excesso de gordura corporal, com consequente melhora do ambiente pró-inflamatório e pró-trombótico sistêmico associado à obesidade (LINCOFF *et al*., 2023).

Estudos como o *SELECT Study* se mostram essenciais, abrindo uma nova perspectiva quanto à utilização dessas medicações como cardiometabólicos, ampliando seu escopo inicial de manejo glicêmico para atuação também na prevenção de desfechos cardiovasculares adversos, especialmente acidentes vasculares cerebrais isquêmicos.

MÉTODO

Conduziu-se uma revisão integrativa da literatura realizada entre outubro e novembro de 2025, com base na análise de artigos científicos publicados em inglês e português, obtidos nas bases da *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology* (ACC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). As palavras-chave utilizadas na busca foram: "*sema-*

glutide", "*GLP-1 receptor agonist*", "*cardiovascular disease*", "*stroke prevention*" e "*SELECT trial*".

A análise adotou uma abordagem qualitativa, organizada em categorias temáticas que refletem os principais aspectos discutidos na literatura, como mecanismos de ação da semaglutida, efeitos cardiovasculares, prevenção de AVC, perspectivas clínicas e diretrizes nacionais e internacionais. A revisão também considerou referências teóricas e normativas relevantes, incluindo políticas de saúde, recomendações de sociedades médicas e diretrizes internacionais de prevenção e controle do diabetes, permitindo uma compreensão integrada do papel da semaglutida na prática clínica e na prevenção cardiovascular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de ação da semaglutida e dos agonistas de GLP-1

A semaglutida faz parte de uma classe de medicamentos chamados agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP1-RAs) e age como um análogo dos receptores do hormônio GLP-1, derivado do intestino, principalmente no trato gastrointestinal, pâncreas e cérebro, participando de maneira importante na homeostasia da glicose. Ela tem uma homologia estrutural de 94% com o GLP humano, o que contribui para estas ações. A ativação do receptor GLP-1, tanto pelo próprio hormônio quanto pelos agonistas (GLP1-RAs) promove a secreção de insulina dependente de glicose devido a estimulação das células B pancreáticas, e concomitantemente a redução da secreção inadequada de glucagon, melhorando o controle glicêmico. Também ocorre um retardo no esvaziamento gástrico e um aumento na produção das células B pancreáticas, o que, juntamente com a redução do glucagon, contribui para uma redução do apetite.

Em paralelo a esses efeitos, os análogos do GLP-1 também contribuem para a perda de peso e o controle glicêmico ao reduzir o desejo por comida, aumentar a saciedade e diminuir a sensação de fome, ao interagirem com receptores GLP-1 no hipotálamo. O risco de hipoglicemia é relativamente baixo, pois quando os níveis de glicose plasmática estão reduzidos a insulina não é estimulada pelos análogos do GLP-1. Também há redução na pressão arterial, nos níveis de lipídios e uma redução dos riscos de eventos cardiovasculares.

Estudos recentes mostram que, além dessas funções, a semaglutida também apresenta efeitos anti-inflamatórios e reguladores da biogênese mitocondrial, atenuando o estresse oxidativo. Isso ocorre, principalmente, devido à inibição do fator de transcrição NF-KB, pró-inflamatório, ativação dos elementos-chave da função mitocondrial e ativação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), sensora de energia e nutrientes, em associação com sirtuína 1 (SIRT1), que tem papel na inflamação e escurecimento do tecido adiposo.

A conversão do tecido adiposo branco em marrom tem efeitos metabólicos importantes. Este tecido escurecido exerce uma alta taxa metabólica em que utiliza lipídeos para gerar calor; assim ele fornece energia térmica adicional ao eliminar o excesso de ingestão calórica. Esse processo faz com que o gasto energético seja aumentado, promovendo um balanço energético negativo.

Não obstante, a semaglutida demonstra exercer efeitos benéficos diretos em parâmetros como a complacência arterial e a função endotelial. A disfunção endotelial, caracterizada pela reduzida biodisponibilidade de óxido nítrico

(NO) e pelo aumento do estresse oxidativo e inflamatório, é um evento inicial e central na patogênese da aterosclerose. Já a rigidez arterial, ou redução da complacência, aumenta a carga sobre o coração e a vulnerabilidade vascular, elevando o risco de eventos como o AVC.

Em estudo conduzido por Navodnik *et al.* (2023), realizado com 89 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 sem doenças cardiovasculares, demonstrou-se que o tratamento adicional com empagliflozina ou semaglutida por 12 semanas promoveu melhora significativa da função endotelial, avaliada pela dilatação mediada por fluxo (FMD) da artéria braquial, com aumentos de aproximadamente 2,0 e 1,9 vezes, respectivamente, em comparação ao grupo controle, sem diferença entre os dois fármacos. Quanto à complacência arterial (rigidez arterial), avaliada pela velocidade de onda de pulso (PWV) e resistência periférica (PR), apenas a semaglutida mostrou um efeito benéfico significativo, com redução de 5,1% na resistência periférica, enquanto a empagliflozina não alterou significativamente esses parâmetros. Assim, ambos os medicamentos melhoram a função endotelial, mas a semaglutida apresenta efeito adicional favorável sobre a rigidez arterial em pacientes com diabetes tipo 1.

Por outro lado, Yao *et al.* (2024), em estudo de meta-análise em rede, demonstraram que, entre os 15 agonistas do receptor de GLP-1 avaliados para o tratamento do diabetes tipo 2, a semaglutida foi o único medicamento desta classe a reduzir significativamente os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (diferença média de -0,16 mmol/L; IC 95%: -0,30 a -0,02) e de colesterol total (diferença média de -0,48 mmol/L; IC 95%: -0,84 a -0,11) em comparação com o placebo. No estudo, a semaglutida também se mostrou altamente eficaz no controle glicêmico, reduzindo significativamente a hemoglobina glicada (HbA1c) e a glicemia de jejum, efeitos que estão intrinsecamente relacionados à melhora da sensibilidade à insulina e, consequentemente, à redução da resistência insulínica.

Ainda sobre a redução da resistência insulínica, Fahim *et al.* (2025) colocam que a semaglutida atua suprimindo o apetite no hipotálamo e retardando o esvaziamento gástrico, o que contribui para o controle glicêmico e a redução de peso em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2. Esses efeitos metabólicos ajudam a melhorar a resistência à insulina, condição central nessas condições, embora o medicamento esteja associado a efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e risco de pancreatite, alterações na função tireoidiana e possíveis impactos na densidade óssea, exigindo monitoramento contínuo durante o tratamento.

Comparação do SELECT com outros grandes estudos de GLP-1 agonistas

A redução do risco de doenças cardiovasculares por meio do tratamento da dislipidemia, hipertensão e diabetes é uma prática padrão e baseada em evidências, mas a abordagem de tratar o sobrepeso e a obesidade para reduzir complicações cardiovasculares ainda carece de ensaios clínicos robustos, lacuna que o SELECT busca preencher. Agonistas do receptor de *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), como a semaglutida, são utilizados no manejo do diabetes tipo 2 e do sobrepeso ou obesidade, com demonstração de redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. No entanto, ainda não foi comprovado se eles reduzem o risco cardiovascular associado apenas ao sobrepeso ou obesidade.

O LEADER, ensaio clínico duplo-cego, randomizou pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular para receber liraglutida ou

placebo, tendo como desfecho primário a primeira ocorrência de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal. Foram incluídos 9.340 pacientes, com tempo mediano de seguimento de 3,8 anos. O desfecho primário ocorreu em 13,0% do grupo liraglutida e 14,9% do grupo placebo. A mortalidade cardiovascular foi menor no grupo liraglutida (4,7% vs. 6,0%), assim como a mortalidade por qualquer causa (8,2% vs. 9,6%). Taxas de infarto do miocárdio não fatal, AVC não fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca também foram menores, sem alcançar significância estatística. Eventos adversos gastrointestinais foram os mais comuns, e a pancreatite não apresentou diferença significativa entre os grupos, consolidando o LEADER como pioneiro ao demonstrar a redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com DM2.

O SUSTAIN-6 seguiu critérios similares aos do LEADER, exceto pela exclusão de pacientes com doença coronariana aguda ou evento cerebrovascular nos últimos 90 dias. Foram randomizados 3.297 pacientes com DM2 para receber semaglutida (0,5 mg ou 1,0 mg) ou placebo uma vez por semana, durante 104 semanas. No início, 83% apresentavam doença cardiovascular estabelecida, doença renal crônica ou ambas. O desfecho primário ocorreu em 6,6% no grupo semaglutida e 8,9% no grupo placebo. O infarto do miocárdio não fatal ocorreu em 2,9% vs. 3,9%, e o AVC não fatal em 1,6% vs. 2,7%. A mortalidade cardiovascular foi similar entre os grupos, enquanto complicações da retinopatia foram mais frequentes com semaglutida. Apesar de maior frequência de descontinuação por efeitos adversos gastrointestinais, a semaglutida demonstrou não inferioridade em relação ao placebo quanto ao desfecho primário.

O REWIND avaliou a dulaglutida em uma população majoritariamente em prevenção primária, com apenas 31,5% de participantes com doença cardiovascular prévia. Acompanhou 9.901 participantes ao longo de aproximadamente 5,4 anos, com alta proporção de mulheres (46,3%) e HbA1c ≤9,5%. A administração semanal de 1,5 mg de dulaglutida reduziu o risco de desfechos cardiovasculares, principalmente AVC não fatal, comparado ao placebo, tanto em participantes com quanto sem doença cardiovascular. O estudo indicou que agonistas de GLP-1 podem ser utilizados em prevenção primária e secundária, reduzindo glicose, peso, pressão arterial e eventos cardiovasculares.

O SELECT avaliou se os benefícios cardiovasculares dos agonistas de GLP-1 poderiam se estender a pacientes com obesidade e doença cardiovascular, porém sem diabetes. Em 17.604 pacientes com IMC ≥27 kg/m² e doença cardiovascular estabelecida sem diabetes, a semaglutida 2,4 mg semanal reduziu em 20% o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou AVC não fatal após 39,8 meses de acompanhamento. A magnitude do efeito foi semelhante à observada em estudos prévios com diabetes, sugerindo potencial de aplicação mais ampla na prevenção secundária. Aproximadamente dois terços dos participantes apresentavam DI glicemia (HbA1c 5,7–6,4%), indicando oportunidade de manejo do pré-diabetes para otimizar desfechos cardiovasculares. Limitações incluem a exclusão de pacientes sem doença cardiovascular prévia e a baixa representatividade de mulheres (27,7%) e pessoas negras (3,8%).

Implicações neurológicas e na prevenção de AVC

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma das principais causas de morbimortalidade global, representando cerca de 12% dos óbitos e

sendo uma das maiores fontes de incapacidade funcional permanente. Classifica-se em AVC isquêmico (80–90% dos casos) e hemorrágico (10–20%). O tipo isquêmico decorre da obstrução de um vaso cerebral por trombo ou êmbolo, enquanto o hemorrágico resulta da ruptura de um vaso intracraniano, frequentemente associada à hipertensão, aneurismas ou malformações vasculares (FEIGIN *et al*., 2022).

A classificação TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) distingue o AVC isquêmico em cinco subtipos:

1. Aterosclerose de grandes vasos (*large-artery atherosclerosis*): placas instáveis em artérias carótidas ou intracranianas;

2. Embolia de origem cardíaca (*cardioembolism*): fibrilação atrial, arritmias, infarto do miocárdio recente ou valvopatias;

3. Oclusão de pequenas artérias (*small-vessel occlusion*): infartos lacunares por lipohialinose e microateroma;

4. Infarto por outras etiologias determinadas: dissecções arteriais, estados protrombóticos ou vasculites;

5. Infarto de causa indeterminada: múltiplos mecanismos potenciais ou investigação inconclusiva (ADAMS *et al*., 1993).

Essa distinção é crucial, pois cada subtipo possui fisiopatologia distinta e exige estratégias preventivas específicas.

Agonistas do receptor GLP-1, inicialmente desenvolvidos para diabetes tipo 2, despertam interesse por efeitos cardiometabólicos e possivelmente neuroprotetores, incluindo populações sem diabetes, como demonstrado no SELECT. Entre pacientes com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, a semaglutida reduziu aproximadamente 20% dos desfechos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e AVC não fatal, mesmo após ajuste para perda de peso (LINCOFF *et al*., 2023). Em análises secundárias, a redução foi consistente para AVC isquêmico não fatal, o subtipo mais prevalente (DEANFIELD *et al*., 2024).

Os efeitos neuroprotetores parecem decorrer da combinação de ações anti-inflamatórias, antioxidantes, antitrombóticas e vasoprotetoras, atuando na microcirculação cerebral e na integridade endotelial sistêmica. Entre os mecanismos destacados estão: melhora da função endotelial, estabilização de placas ateroscleróticas e modulação da inflamação neurovascular (PARK *et al.*, 2024). Evidências observacionais sugerem potencial redução do risco de hemorragia intracerebral (ICH), embora os dados ainda sejam incipientes (PASI *et al*., 2025).

Estudos translacionais indicam que a ativação de receptores GLP-1 em neurônios, células endoteliais e gliais desencadeia sinalização intracelular promovendo sobrevivência neuronal, angiogênese e reparo tecidual (LEE & LAM, 2024; PAPAKONSTANTINOU *et al*., 2024). A inibição da via NF-κB reduz citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF-α, IL-1β), melhorando perfusão cerebral e reduzindo agregação plaquetária (PAPAKONSTANTINOU *et al*., 2024; PARK *et al*., 2024). Além disso, a barreira hematoencefálica é protegida, prevenindo extravasamento de proteínas plasmáticas e edema citotóxico (GAVRILOVA *et al.*, 2024), enquanto neurogênese e plasticidade sináptica favorecem a recuperação funcional pós-AVC (LEE & LAM, 2024).

Apesar do entusiasmo, existem lacunas significativas. O SELECT não foi desenhado para desfechos neurológicos específicos e não fornece dados estratificados por subtipo TOAST. A literatura carece de informações sobre efeitos em indivíduos sem doença cardiovascular prévia ou risco neurológico isolado, e os impactos sobre AVC hemorrágico ainda são incertos. Ensaios clínicos direcionados com neuroimagem

avançada, biomarcadores inflamatórios e avaliações cognitivas são necessários para confirmar os efeitos neuroprotetores (GERSTEIN *et al.*, 2023; FEIGIN *et al.,* 2022).

Perspectivas clínicas e diretrizes

A semaglutida, um agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RA), consolidou-se como uma das terapias mais relevantes na interface entre o tratamento metabólico e a prevenção cardiovascular. Desde a publicação do *SELECT Study* (LINCOFF *et al.*, 2023), que demonstrou redução significativa de eventos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo acidente vascular cerebral, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo sem diabetes, diversas sociedades científicas atualizaram suas recomendações.

As diretrizes da *American Diabetes Association* (ADA, 2025) passaram a reforçar o uso de agonistas de GLP-1 com benefícios cardiorrenais comprovados, como a semaglutida, em pacientes com diabetes tipo 2 e alto risco cardiovascular. De forma complementar, a *American Heart Association* (AHA) e o *American College of Cardiology* (ACC) incorporaram evidências do SELECT e de estudos prévios de desfechos cardiovasculares em documentos recentes, reconhecendo o papel da semaglutida não apenas no controle glicêmico e na perda ponderal, mas também na redução de eventos aterotrombóticos. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) incluiu em suas diretrizes de 2025 o uso da semaglutida subcutânea 2,4 mg/semana como opção terapêutica eficaz para o manejo da obesidade e redução do risco cardiovascular, em consonância com o movimento internacional de ampliação das indicações do fármaco.

A adoção da semaglutida fora das indicações formais (*off-label*) para prevenção secundária de eventos cardiovasculares suscita debate multifacetado, envolvendo evidência clínica, regulamentação, custo-efetividade e considerações éticas. Ensaios de desfecho e metanálises sugerem que agonistas de GLP-1 promovem redução de eventos aterotrombóticos e benefícios metabólicos, que poderiam, em princípio, traduzir-se em menor recorrência de eventos em pacientes com história de infarto ou AVC. No entanto, o emprego sistemático em prevenção secundária em populações não contempladas nas bulas exige cautela. Aspectos como aprovação regulatória, escopo dos desfechos avaliados, perfil de segurança em subgrupos específicos (por exemplo, pancreatite prévia, retinopatia proliferativa, pacientes fragilizados) e ausência de análises de custo-benefício em larga escala ainda limitam a prescrição indiscriminada. Além disso, há implicações éticas e médico-legais relacionadas à responsabilidade do prescritor ao recomendar terapia *off-label*, especialmente se houver alternativas consolidadas para redução de risco cardiovascular ou se o paciente não for informado adequadamente.

Assim, o uso *off-label* da semaglutida em prevenção secundária pode ser considerado justificável em cenários selecionados quando: (1) houver base científica robusta demonstrando benefício relevante no perfil de risco do paciente; (2) as vantagens potenciais superarem os riscos conhecidos; (3) o paciente for submetido a consentimento informado detalhando a falta de aprovação específica para aquele desfecho; e (4) houver plano claro de monitorização e critérios para descontinuação. Em contraste, a institucionalização do uso — por exemplo, inclusão em protocolos hospitalares ou cobertura por pagadores — deveria aguardar confirmações por estudos específicos de prevenção secundária, análises de custo-efetividade e posicionamento das sociedades científicas e órgãos reguladores.

Até lá, recomenda-se que a prática clínica seja orientada caso a caso, com documentação cuidadosa da justificativa terapêutica, discussão de alternativas e registro dos desfechos observados para contribuir com evidências reais (DEANFIELD *et al*., 2024; MARSO *et al*., 2016).

O elevado custo da semaglutida representa um dos principais desafios para sua ampla adoção como estratégia de prevenção cardiovascular, sobretudo em países de média renda. Estudos internacionais mostram que, embora a semaglutida seja custo-efetiva em determinados cenários, especialmente considerando desfechos cardiovasculares e renais de longo prazo, seu preço ainda limita o uso em sistemas públicos de saúde. Análises econômicas realizadas nos Estados Unidos e Europa sugerem que a incorporação é custo-efetiva apenas quando se adota um limiar de disposição a pagar superior ao usualmente aceito em países de baixa e média renda. No Brasil, a ausência de incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) reflete essa disparidade, uma vez que o custo mensal ultrapassa valores praticáveis para terapias crônicas em larga escala. Entraves logísticos e regulatórios, como a necessidade de armazenamento refrigerado e disponibilidade restrita em farmácias públicas, reforçam as desigualdades de acesso entre setores público e privado (TROMBETTA *et al*., 2023; PEREIRA *et al*., 2024).

A incorporação da semaglutida às estratégias clássicas de prevenção cardiovascular reflete uma mudança de paradigma no cuidado integrado de pacientes com risco aterotrombótico elevado. Evidências recentes indicam que os efeitos pleiotrópicos do fármaco, como melhora da função endotelial, redução da inflamação sistêmica e atenuação da progressão aterosclerótica, potencializam os benefícios obtidos com terapias consagradas, como estatinas, anti-hipertensivos e programas estruturados de reabilitação cardiovascular. Estudos clínicos demonstram que a associação da semaglutida ao tratamento padrão de controle de lipídios e pressão arterial pode reduzir ainda mais a incidência de eventos cardiovasculares maiores, incluindo AVC, sem aumento relevante de efeitos adversos. A perda ponderal significativa e a melhora metabólica facilitam o alcance das metas pressóricas e lipídicas, favorecendo a adesão global ao tratamento. Em prevenção secundária, a semaglutida deve ser vista como componente adjuvante de uma abordagem multidisciplinar, que inclui otimização farmacológica, reabilitação supervisionada e intervenção intensiva em estilo de vida (SATTAR *et al*., 2021; KOZLOVSKAYA *et al*., 2024).

O manejo clínico com semaglutida, especialmente voltado à prevenção de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, requer abordagem multiprofissional estruturada. O cardiologista estratifica risco, ajusta terapias antiplaquetárias, estatinas e anti-hipertensivos e acompanha desfechos cardiovasculares. O endocrinologista seleciona pacientes candidatos, titula doses e monitora efeitos metabólicos e adversos. O nutricionista adapta dietas, promove educação alimentar e mantém perda ponderal adequada. O neurologista contribui na prevenção secundária de eventos isquêmicos, avaliando recuperação funcional e neuroproteção. Em conjunto, esses profissionais, aliados a educadores físicos e enfermeiros especializados, formam modelo integrado que potencializa eficácia clínica, melhora adesão e qualidade de vida. Comunicação contínua e individualização das condutas são fundamentais (KOZLOVSKAYA *et al*., 2024; SATTAR *et al*., 2021).

Perspectivas futuras e pesquisas em andamento

O *SELECT Study* (LINCOFF *et al*., 2023) marcou a medicina cardiovascular contemporâ-

nea, demonstrando que a semaglutida reduz significativamente eventos cardiovasculares maiores (MACE) em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2. Esse achado, consistente com estudos prévios (WILDING *et al.*, 2023), reforça que os GLP-1 RAs exercem efeitos pleiotrópicos que vão além do controle glicêmico e da perda ponderal, incluindo potenciais benefícios cerebrovasculares (GERSTEIN *et al.*, 2023; LEE & LAM, 2024).

O cenário pós-SELECT direciona a atenção da comunidade científica a novas fronteiras terapêuticas. Duas linhas principais se destacam: aprimoramento farmacológico, visando moléculas de ação ampliada e múltipla, e expansão das indicações clínicas, especialmente na prevenção primária e secundária de doenças cerebrovasculares. No âmbito farmacológico, compostos inovadores atuando em múltiplos receptores metabólicos, como a tirzepatida (agonista duplo GLP-1 e GIP) e a retatrutida (agonista triplo GLP-1, GIP e glucagon), já demonstram resultados notáveis na redução ponderal, melhora da resistência insulínica e otimização do perfil lipídico. Estes fármacos simbolizam a evolução da terapêutica cardiometabólica, sugerindo impacto superior sobre o risco aterotrombótico por meio da modulação integrada da inflamação endotelial, metabolismo energético e processos aterogênicos (HUSAIN *et al.*, 2024).

Sob a perspectiva clínica, o foco volta-se para o papel dos GLP-1 RAs na prevenção primária do AVC e estratégias de neuroproteção pós-isquêmica. Estudos experimentais e observacionais sugerem que a ativação dos receptores de GLP-1 no sistema nervoso central pode atenuar estresse oxidativo, reduzir excitotoxicidade neuronal e modular a resposta inflamatória microglial (LEE & LAM, 2024). Esses mecanismos reforçam a hipótese de efeito protetor além do risco de novos eventos isquêmicos, podendo melhorar a recuperação em pacientes com doença cerebrovascular prévia.

A expansão das indicações terapêuticas levanta questões éticas e econômicas. O elevado custo e a limitada disponibilidade em sistemas públicos geram discussões sobre relação custo-efetividade e acesso justo, especialmente em prevenção primária para população sem diabetes, mas com alto risco cardiovascular (HUSAIN *et al.*, 2024). Além disso, o acompanhamento longitudinal de segurança é imprescindível para identificar efeitos adversos raros e avaliar impacto metabólico em diferentes perfis populacionais.

Dessa forma, o período pós-SELECT inaugura um novo paradigma terapêutico. Os GLP-1 RAs consolidam-se como fármacos de modulação cardiometabólica e neurovascular, transcendendo o papel antidiabético. O desenvolvimento de agonistas de ação múltipla, aliado ao avanço de estudos clínicos voltados à prevenção de MACE e neuroproteção, solidifica a perspectiva de uma nova era na prevenção de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, promovendo abordagem que integra endocrinologia, cardiologia e neurologia.

CONCLUSÃO

O estudo SELECT é, sem dúvida, um marco histórico na medicina cardiovascular moderna. Pela primeira vez, foi demonstrado de forma inequívoca que um agonista do receptor de GLP-1, a semaglutida, é capaz de reduzir eventos cardiovasculares maiores, incluindo o AVC, em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular, independentemente da presença de diabetes. Esse achado modifica conhecimentos consolidados há décadas, mostrando que é possível intervir farmacologicamente em vias metabólicas, inflamatórias e vasculares de forma

integrada. O que torna esse estudo de grande importância do ponto de vista científico é justamente a magnitude e consistência dos resultados em uma população até então não estudada em grandes ensaios clínicos: os pacientes sem diabetes, mas com alto risco cardiovascular.

O conceito de terapia cardiometabólica integrada ganha, com o SELECT, relevância e reconhecimento. Até recentemente, os tratamentos voltados ao risco cardiovascular e ao controle metabólico eram abordados de forma dissociada: cardiologistas focados no controle da pressão e de dislipidemias, endocrinologistas sobre glicemia e peso. A semaglutida rompe essa barreira ao agir simultaneamente sobre resistência insulínica, inflamação sistêmica, rigidez arterial, adiposidade visceral e disfunção endotelial, compondo um modelo terapêutico que atua sobre os múltiplos eixos fisiopatológicos da doença trombótica (LEE & LAM, 2024; HUSAIN *et al*., 2024). Esse novo paradigma propõe uma visão sistêmica do risco vascular, onde o metabolismo, o coração e o cérebro são tratados de forma interdependente.

O impacto potencial dessas descobertas na prática clínica é grande. A partir dos resultados do SELECT, diversas sociedades internacionais, como ADA, AHA e ACC, vêm discutindo a ampliação das indicações dos agonistas de GLP-1 para prevenção cardiovascular em não diabéticos (DEANFIELD *et al*., 2024). No Brasil, a incorporação dessa terapia pelas diretrizes da SBC representa um passo decisivo para sua disseminação, ainda que o custo e a infraestrutura de acesso sejam obstáculos significativos. A adoção mais ampla da semaglutida em sistemas públicos de saúde exigirá estratégias de preço diferenciadas e estudos de custo-efetividade nacionais (TROMBETTA *et al*., 2023; PEREIRA *et al*., 2024), uma vez que o benefício populacional só será atingido se houver equidade no acesso a essa estratégia.

No entanto, vale reforçar que é essencial reconhecer os limites atuais e desafios de implementação. O alto custo, os efeitos gastrointestinais, a ausência de estudos específicos para prevenção primária e o uso ainda *off-label* em determinados contextos reforçam a necessidade de prudência e seleção criteriosa dos pacientes. Além disso, ainda são necessárias análises de longo prazo sobre a segurança neurológica, eficácia em diferentes grupos étnicos e interação com outras terapias cardiovasculares. Portanto, o entusiasmo envolvido deve ser acompanhado de rigorosa análise científica e ética clínica, garantindo que o avanço tecnológico se traduza em benefício sustentável.

Por fim, o uso da semaglutida deve ser inserido em uma abordagem personalizada e multidisciplinar, na qual cardiologistas, endocrinologistas, neurologistas, nutricionistas e educadores físicos atuem de forma coordenada. Essa integração é fundamental não apenas para potencializar o efeito farmacológico, mas também para promover mudanças duradouras no estilo de vida e na adesão terapêutica (JASTRZEBSKI *et al*., 2024; GAVRILOVA *et al*., 2024). Após o estudo SELECT inaugura-se, assim, uma nova fronteira na medicina, onde há, simultaneamente, o tratamento do metabolismo, do coração e do cérebro. Trata-se de um novo passo para a prevenção de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, H.P. *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke, v. 24, p. 35, 1993. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.

DEANFIELD, J. *et al.* A prespecified analysis of the SELECT trial: semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity. The Lancet, v. 404, Issue 10454, p. 773-7862024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

DEANFIELD, J. *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a pre-specified analysis of the SELECT trial. The New England Journal of Medicine, v. 391, p. 1394, 2024. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01375-3.

FAHIM, S.A. *et al*. Comparative safety and side effects of semaglutide and tirzepatide: Implications for clinical decision-making in obesity management. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 193, p. 118731, 2025. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118731

FEIGIN, V.L. *et al.* Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Neurology, v. 21, p. 944, 2022. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7.

GAVRILOVA, N. *et al*. Integrated neurologic and metabolic approach for stroke prevention with GLP-1 receptor agonists: lessons from clinical practice. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, v. 33, p. 108, 2024. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107842

GERSTEIN, H.C. *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes: the SELECT trial. Lancet, v. 402, p. 1891, 2023. doi:10.1016/S0140-6736(24)01498-3.

HUSAIN, M. *et al*. Cardiometabolic effects of GLP-1 receptor agonists: implications after the SELECT trial. European Heart Journal, v. 45, p. 412, 2024.

JASTRZEBSKI, M. *et al.* Multidisciplinary management of cardiometabolic patients treated with GLP-1 receptor agonists: integrating endocrinology, cardiology, and nutrition care. Frontiers in Endocrinology, v. 15, 2024. doi: 10.3389/fendo.2024.1420568.

KOZLOVSKAYA, M. *et al.* Integration of semaglutide therapy with lifestyle modification and cardiac rehabilitation in obesity-related cardiovascular disease: a multidisciplinary approach. Cardiovascular Diabetology, v. 23, p. 55, 2024. doi: 10.1186/s12933-024-02189-y

LEE, M.M.Y. & LAM, C.S.P. Beyond glycaemic control: cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists. Nature Reviews Cardiology, v. 21, p. 199, 2024.

LINCOFF, A.M. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. The New England Journal of Medicine, v. 389, p. 2221, 2023. doi:10.1056/NEJMoa2307563.

MARSO, S.P. *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine, v. 375, p. 311, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

PAPAKONSTANTINOU, I. *et al*. Spotlight on the mechanism of action of semaglutide. Current Issues in Molecular Biology, v. 46, p. 14514, 2024. doi:10.3390/cimb46120872.

PARK, B. *et al.* GLP-1 receptor agonists and protection against atherosclerosis: the vascular endothelium takes center stage. Cardiovascular Diabetology, v. 23, p. 181, 2024. doi: 10.1186/s12933-024-02201-2.

PASI, M. *et al.* GLP-1 receptor agonists and the risk of intracerebral hemorrhage: current evidence and perspectives. Stroke, v. 56, p. 88, 2025. doi: 10.1161/STROKEAHA.125.050972.

PEREIRA, C.A. *et al.* Evaluation of access and affordability of GLP-1 receptor agonists in Brazil: challenges for public health systems. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 48, 2024.

SATTAR, N. *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with once-weekly semaglutide in type 2 diabetes: a post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 9, p. 653, 2021. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00169-0.

TROMBETTA, A.F. *et al.* Cost-effectiveness of semaglutide for the treatment of obesity in Brazil. Diabetology & Metabolic Syndrome, v. 15, 2023. doi: 10.1186/s13098-023-01046-4.

WILDING, J.P.H. *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity and established cardiovascular disease. The New England Journal of Medicine, v. 389, p. 1925, 2023. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.

YAO, H. *et al*. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ, v. 384, p. e076410, 2024. doi: doi.org/10.1136/bmj-2023-076410.