CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 60

IMPACTO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

KEVIN ALBANO CAVALARI[1]
ALANNA AGATHA SANTOS[1]
DEBORA GALDINO SIMAO[1]
GUSTAVO SATO NAKAMA[1]
HELOISA ARJONAS DE PAULA[1]
MARIA BIANCA AQUATTI ANTIVERE[1]
MARIA LUIZA DE MOURA MASSARO[1]
MATHEUS CORREA FERRARINI[1]
SARA NABUT FUJITA[1]
STHEFANY ROSARIO DA SILVA[1]
VITOR WESLEY FERREIRA NUNES[1]
YASMIN DO NASCIMENTO DE OLIVEIRA[1]

1. Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

Palavras-chave: *Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon; Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças Cardiovasculares.*

DOI 10.59290/2506022060

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) constituem uma importante classe terapêutica no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e obesidade (QIN & SONG 2022). Assim, além do controle glicêmico, apresentam efeitos cardiovasculares relevantes (HUSAIN *et al*., 2019). Esses benefícios decorrem tanto de efeitos diretos sobre o sistema cardiovascular quanto da melhora de fatores de risco cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perfil lipídico, inflamação e adiposidade (MARSO *et al*., 2016, NICHOLLS *et al*., 2025).

O objetivo deste estudo foi analisar e sintetizar as evidências contemporâneas acerca dos efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre o risco cardiovascular, com foco em seus mecanismos de ação, benefícios clínicos, desfechos cardiovasculares e perfil de segurança.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de janeiro a março de 2026. A coleta de dados foi conduzida por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO.

Para a delimitação da busca, utilizaram-se os descritores cadastrados nos MeSH/DeCS: "GLP-1", "*semaglutide", "liraglutide", "dulaglutide", "cardiovascular disease", "outcomes", "major adverse cardiovascular events", "myocardial infarction", "stroke"* e "*cardiovascular mortality*". Estes termos foram combinados mediante a aplicação dos operadores booleanos *AND* e *OR* para a composição das estratégias de busca. Desta busca inicial, foram recuperados 145 artigos, os quais foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção e elegibilidade.

Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2020 a 2025; estudos disponibilizados na íntegra (com acesso aberto ou via portal periódico) que abordassem diretamente os agonistas do receptor de GLP-1 e seus efeitos ou desfechos cardiovasculares. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados entre as bases de dados; publicações disponibilizadas apenas na forma de resumo/*abstract*; estudos de opinião, editoriais e trabalhos sem relação direta com o objetivo central deste estudo.

Após os critérios de seleção restaram 15 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa e crítica para a extração dos dados relevantes. Os resultados foram sintetizados de forma descritiva e organizados em categorias temáticas focadas nos principais desfechos cardiovasculares desfavoráveis (MACE), redução de mortalidade e impactos nos eventos ateroscleróticos decorrentes do uso dos análogos de GLP-1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados cardiovasculares

Após buscas no PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO, a partir do ano de 2015, foram selecionados 4 grandes CVOT multinacionais sobre GLP-1 RAs (MARSO *et al*., 2016, MARSO *et al*., 2016, GERSTEIN *et al*., 2019, HOLMAN *et al*., 2017) e 2 CVOT com enfoque nos SGLT-2i (ZINMAN *et al*., 2015, NEAL *et al*., 2017), como apresentado abaixo **(Tabela 60.1)**.

Com um total de 54.421 pacientes que apresentavam DMT2, evento cardiovascular prévio ou risco cardiovascular, demonstrou-se que ambas as classes de medicamentos reduziram os desfechos primários compostos dos MACE, de-

finidos por morte cardiovascular, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com DMT2 em relação ao placebo. Em concordância com a veracidade dessas medicações, uma revisão sistemática e metanálise em rede (NMA) foi feita a fim de comparar a eficácia cardiovascular indiretamente desses medicamentos (REN *et al*., 2016). Desse modo, a redução dos MACE foi significativa quando comparado ao placebo (GLP-1 RAs: HR 0,83, IC 95% 0,77–0,89; SGLT-2i: HR 0,87, IC 95% 0,77–0,97), conforme tabela a seguir **(Tabela 60.2)**. Entretanto, a exenatida como um GLP-1 RAs contesta esses resultados, demonstrando que não houve divergência significativa no desfecho primário composto em relação ao placebo (HR: 0,91; IC 95%, 0,83 a 1,00) (HOLMAN *et al*., 2017).

Tabela 60.1 Principais ensaios de desfechos cardiovasculares envolvendo agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT-2 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Estudo	Fármaco	Classe	n	Seguimento mediano	População principal
CANVAS Program (2017)	Canagliflozina	SGLT-2i	10.142	3,6 anos	DMT2 + alto risco CV
Empa-reg Outcome (2015)	Empagliflozina	SGLT-2i	7.020	3,1 anos	DMT2 + alto risco CV
Exscel (2017)	Exenatida	GLP-1 RA	14.752	3,2 anos	DMT2 com ou sem doença CV
Leader (2016)	Liraglutida	GLP-1 RA	9.340	3,8 anos	DMT2 + alto risco CV
Rewind (2019)	Dulaglutida	GLP-1 RA	9.901	5,4 anos	DMT2 + doença CV ou fatores de risco
Sustain-6 (2016)	Semaglutida	GLP-1 RA	3.297	2,1 anos	DMT2 + alto risco CV

Tabela 60.2 Efeito dos principais agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT-2 sobre eventos cardiovasculares maiores

Estudo	Fármaco	Classe	HR para MACE	IC95%	Significância
CANVAS Program (2017)	Canagliflozina	SGLT-2i	0,86	0,75–0,97	Superioridade
Empa-reg Outcome (2015)	Empagliflozina	SGLT-2i	0,86	0,74–0,99	Superioridade
Exscel (2017)	Exenatida	GLP-1 RA	0,91	0,83–1,00	Não superioridade
Leader (2016)	Liraglutida	GLP-1 RA	0,87	0,78–0,97	Superioridade
Rewind (2019)	Dulaglutida	GLP-1 RA	0,88	0,79–0,99	Superioridade
Sustain-6 (2016)	Semaglutida	GLP-1 RA	0,74	0,58–0,95	Superioridade

Controle glicêmico, perda de peso e resultados microvasculares

Em todos os CVOT, os medicamentos apresentaram redução do nível de hemoglobina glicada (HbA1c) e do peso corporal, sendo a semaglutida o GLP-1 RA destaque dessas reduções com 1% a menos do nível de HbA1c e -4,9 kg quando comparado com o placebo (MARSO *et al*., 2016). Porém, os GLP-1 RAs apresentaram-se como fator de risco para a ocorrência de retinopatia diabética. Além disso, o uso de SGLT-2i como a empagliflozina evidenciou maiores taxas de infecção genital dos pacientes quando comparada com o placebo (ZINMAN *et al*., 2015) enquanto a canagliflozina demonstrou, apesar de insignificativo, risco de amputação de membros inferiores.

Outros resultados

Dentre os CVOT, houve convergência sobre os resultados de redução da pressão arterial sistólica e aumento da frequência cardíaca, ainda que discreta, entre os GLP-1 RAs. Já os SGLT-2i como a canagliflozina apresentaram taxas de filtração glomerular (TGF) menor em relação ao placebo, além da relação albumina/creatinina urinária ser 31% menor (IC 95%, 26 a 35) (NEAL *et al*., 2017).

Segurança e efeitos adversos

Durante os ensaios **(Tabela 60.3)**, a maior proporção de pacientes que apresentaram eventos adversos ou eventos adversos graves foi no grupo de pessoas submetidas aos GLP-1 RAs ou aos SGLT-2i, o que levou à interrupção do tratamento pelos medicamentos. Distúrbios gastrointestinais, pancreatite aguda, neoplasias benignas e malignas, distúrbio da vesícula biliar e os níveis de amilase e lipase tiveram maior incidência com o uso de semaglutida, liraglutida e outros GLP-1 RAs. A infecção genital, insuficiência renal aguda, cetoacidose diabética e eventos tromboembólicos foram causas da interrupção do uso de empagliflozina entre os pacientes, havendo registro da ocorrência de urossepse. Nenhum carcinoma medular de tireoide foi constatado pela utilização direta dos medicamentos

Tabela 60.3 Principais eventos adversos associados aos agonistas do receptor de GLP-1 e aos inibidores de SGLT-2

Classe	Fármaco	Principais eventos adversos/sinais de segurança
GLP-1 RA	Dulaglutida	Distúrbios gastrointestinais
GLP-1 RA	Exenatida	Distúrbios gastrointestinais; eventos adversos levando à interrupção
GLP-1 RA	Liraglutida	Distúrbios gastrointestinais; doença biliar; eventos relacionados à vesícula
GLP-1 RA	Semaglutida	Distúrbios gastrointestinais; complicações de retinopatia diabética
SGLT-2i	Canagliflozina	Infecções genitais; risco aumentado de amputação; eventos renais e metabólicos
SGLT-2i	Empagliflozina	Infecções genitais; cetoacidose diabética; eventos relacionados à depleção volêmica

Discussão

Esta revisão bibliográfica tem por objetivo analisar e comparar os efeitos dos GLP-1 RAs e SGLT-2i sobre os MACE em pacientes com DMT2, evento cardiovascular prévio ou risco cardiovascular. Ao todo, 48.711 pacientes foram submetidos aos estudos sobre GLP-1 RAs e SGLT-2i, com tempo médio de observação de 3,75 anos (mínimo de 2,1 anos (MARSO *et al*., 2016) e máximo de 5,4 anos (GERSTEIN *et al*.,

2019). Os resultados dessa revisão bibliográfica sugerem que a intervenção com esses medicamentos apresenta relevância significativa na incidência no desfecho composto primário - morte por causas cardiovasculares, IA não fatal e AVC não fatal - em pacientes com DMT2. Não houve heterogeneidade nos estudos selecionados tanto sobre os efeitos do GLP-1 RAs quanto dos efeitos dos SGLT-2i e o risco de morte por causas cardiovasculares ou por AVC não fatal, exceto pelo ensaio EXSCEL (HOLMAN *et al*., 2017), feito com exenatida. Por outro lado, o risco de IA não fatal apresentou uma leve heterogeneidade entre os resultados dos estudos incluídos. Ademais, houve também menores taxas no desfecho secundário - morte por qualquer outra causa hospitalização por insuficiência cardíaca - no grupo de pacientes tratados com GLP-1 RAs e SGLT-2i. Esses resultados podem ser devidos às diferenças moleculares específicas dos medicamentos, as diferentes comorbidades e características basais dos pacientes, a adesão ao tratamento, ao tempo de exposição e a dose desses fármacos (QIN & SONG 2022).

Além desses achados, os CVOT com enfoque nos GLP-1 RAs obtiveram resultados também em decréscimos leves dos níveis da HbA1c, da massa corporal, na redução discreta da pressão arterial sistólica e um mínimo aumento da frequência cardíaca. Os estudos utilizados como base de GLP-1 RAs para essa revisão bibliográfica foram o LEADER (liraglutida), o SUSTAIN 6 (semaglutida), REWIND (dulaglutida) e EXSCEL (exenatida). Outros estudos mais recentes que utilizaram a semaglutida de forma oral (HUSAIN *et al*., 2019) e tirzepatida (NICHOLLS *et al*., 2025) relataram resultados similares, como melhora na função cardíaca e redução dos MACE, evidenciando que os agonistas do receptor de GLP-1 servem como fator de proteção no quesito cardiovascular. Desse modo, os resultados não foram exatamente iguais devido a composição química de cada fármaco, dosagem, características pessoais e tempo de exposição, porém todos convergiram para taxas menores da incidência dos MACE e verificaram que os GLP-1 RAs aumentam a ocorrência de retinopatias diabéticas, servindo como fator de risco aos pacientes.

Outro ponto importante dessa revisão bibliográfica é referente aos inibidores dos SGLT-2 que também demonstraram redução dos níveis de HbA1c, do peso corporal e, tanto da pressão arterial sistólica, quanto da diastólica. O estudo feito com o uso da empagliflozina (ZINMAN *et al*., 2015) apesar de ter se demonstrado como fator de proteção aos MACE, houve maior porcentagem de infecção genital no grupo de pacientes que utilizaram esse fármaco, juntamente com insuficiência renal aguda, eventos tromboembólicos, cetoacidose diabética, fraturas ósseas e urossepse. Já os indivíduos do estudo que foram submetidos ao uso de canagliflozina, além do efeito protetor contra MACE, houve menor incidência da taxa de doença renal crônica e menores TFGs, o que apresenta benefício em relação à progressão da albuminúria.

De acordo com os CVOT, os fármacos utilizados nos estudos demonstraram não inferioridade em relação ao placebo, servindo como fator de proteção em relação aos MACE. Entretanto, a maior taxa de interrupção do tratamento foi no grupo de pacientes submetidos a esses medicamentos, onde as causas para a desistência, tanto do uso de GLP-1 RAs quanto de SGLT-2i, foram as ocorrências de distúrbios no trato gastrointestinal, pancreatite aguda e neoplasias benignas e malignas.

CONCLUSÃO

A presente revisão bibliográfica de estudos recentes acerca dos efeitos de agonistas de

GLP-1 demonstra as crescentes evidências de seus benefícios cardiovasculares e sistêmicos. As reduções de massa corpórea, pressão arterial, glicemia e, consequentemente, do risco cardiovascular apresentaram-se como desfechos recorrentes da utilização destes fármacos nos estudos investigados. Embora esses resultados não sejam uniformes entre todos os medicamentos da classe e tampouco estejam livres de efeitos adversos, grande parte deles se mostrou capaz de reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos obesos ou portadores de DMT2. Portanto, a análise evidencia a relação entre os GLP-1 RAs e a menor ocorrência de MACE, apontando-os como uma alternativa promissora na prevenção do desenvolvimento ou agravo de tais condições, além de fornecer embasamento científico atualizado sobre a classe de medicamentos, fundamental tanto para sua aplicação clínica quanto para pesquisas futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GERSTEIN, H. C.; COLHOUN, H. M.; DAGENais, G. R. *et al*. Dulaglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (REWIND): a Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. The Lancet, 2019, v. 394, n. 10193, p. 121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

HERNANDEZ, A. F.; GREEN, J. B.; JANMOHAMED, S. *et al*. Albiglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease (Harmony Outcomes): a Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. The Lancet, 2018, v. 392, n. 10157, p. 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

HOLMAN, R. R.; BETHEL, M. A.; MENTZ, R. J. *et al*. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2017, v. 377, n. 13, p. 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

HUSAIN, M.; BIRKENFELD, A. L.; DONSMARK, M. *et al*. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2019, v. 381, n. 9, p. 841-851. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118.

MARSO, S. P.; DANIELS, G. H.; BROWN-FRANDSEN, K. *et al*. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2016, v. 375, n. 4, p. 311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

MARSO, S. P.; BAIN, S. C.; CONSOLI, A. *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2016, v. 375, n. 19, p. 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

NEAL, B.; PERKOVIC, V.; MAHAFFEY, K. W. *et al*. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2017, v. 377, n. 7, p. 644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.

NICHOLLS, S. J.; PAVO, I.; BHATT, D. L. *et al*. Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2025, v. 393, n. 24, p. 2409-2420. DOI: 10.1056/NEJMoa2505928.

QIN, J.; SONG, L. Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists and Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. BMC Endocrine Disorders, 2022, v. 22, n. 1, p. 125. DOI: 10.1186/s12902-022-01036-0.

ZINMAN, B.; WANNER, C.; LACHIN, J. M. *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine, 2015, v. 373, n. 22, p. 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.