CARDIOLOGIA
TEORIA E PRÁTICA

EDIÇÃO XXVII

Capítulo 52

O IMPACTO DOS AGONISTAS DO GLP-1 NA REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

NICOLLY FERREIRA FELIPPE[1]
LUIZA RODRIGUES BERNARDELLI[1]
ANA BEATRIZ LOMBARDI FERNANDES[1]

[1]Discente - Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus Tipo 2; Agonistas do GLP-1; Doenças Cardiovasculares.*

DOI 10.59290/6200141930

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constitui uma das principais doenças crônicas não transmissíveis e apresenta forte associação com complicações microvasculares e macrovasculares. Entre estas, a doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e a insuficiência cardíaca assumem particular importância, uma vez que contribuem significativamente para a morbimortalidade e para a redução da qualidade de vida dos indivíduos com diabetes. A própria presença do DM2 representa um importante fator de risco cardiovascular independente, enquanto hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e doença renal crônica frequentemente coexistem, contribuindo para a formação de um cenário de elevado risco cardiometabólico (ADA, 2026).

Historicamente, o tratamento farmacológico do DM2 teve como principal objetivo a redução da hiperglicemia e da hemoglobina glicada (HbA1c). Entretanto, a demonstração de que determinadas terapias poderiam modificar diretamente o risco de eventos cardiovasculares promoveu uma mudança de paradigma na abordagem da doença. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) ganharam destaque por apresentarem efeitos metabólicos associados à redução de eventos cardiovasculares maiores, conhecidos como major adverse cardiovascular events (MACE) (ADA, 2026).

O GLP-1 é um hormônio incretínico produzido principalmente pelas células enteroendócrinas do trato gastrointestinal. Sua ativação estimula a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, reduz a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade. Os agonistas do receptor de GLP-1 mimetizam esses efeitos, proporcionando redução da glicemia e, em diversos agentes, perda ponderal clinicamente relevante. Entretanto, os resultados observados nos ensaios de desfechos cardiovasculares sugerem que seus efeitos cardioprotetores não podem ser explicados exclusivamente pelo controle glicêmico (YOSHIJI *et al.*, 2022).

A mudança na percepção sobre esses medicamentos ocorreu principalmente após a publicação de grandes ensaios clínicos randomizados destinados a avaliar sua segurança cardiovascular. O estudo LEADER demonstrou redução do desfecho cardiovascular composto com liraglutida, enquanto SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY *Outcomes* e AMPLITUDE-O posteriormente forneceram evidências adicionais para diferentes integrantes da classe. Por outro lado, alguns estudos, como ELIXA e EXSCEL, demonstraram neutralidade para o desfecho cardiovascular primário, indicando que não necessariamente existe um efeito cardiovascular uniforme entre todos os agonistas do GLP-1. Metanálises dos ensaios de desfechos cardiovasculares, entretanto, demonstraram benefício global da classe sobre MACE (MARSO *et al.*, 2016; GERSTEIN *et al.*, 2019; HERNANDEZ *et al.*, 2018; GERSTEIN *et al.*, 2021; PFEFFER *et al.*, 2015; HOLMAN *et al.*, 2017; KRISTENSEN *et al.*, 2019; YOSHIJI *et al.*, 2022).

Mais recentemente, o estudo SOUL acrescentou evidências importantes ao demonstrar benefício cardiovascular com a formulação oral da semaglutida em indivíduos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crônica ou ambas. Esses dados ampliam a evidência de que os benefícios cardiovasculares dos agonistas do GLP-1 podem ser observados independentemente da via de administração (MCGUIRE *et al.*, 2025).

Diante da evolução das evidências, as recomendações contemporâneas passaram a considerar os GLP-1 RA com benefício cardiovascular comprovado como parte fundamental da estratégia de redução de risco em pessoas com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, múltiplos fatores de risco cardiovascular ou doença renal crônica, independentemente da necessidade adicional de redução da HbA1c (ADA, 2026).

Assim, o objetivo deste capítulo é revisar as principais evidências acerca do impacto dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre o risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, abordando seus mecanismos de ação, os principais ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares, os efeitos sobre aterosclerose e insuficiência cardíaca, bem como seu papel na prática clínica contemporânea.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o impacto cardiovascular dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. A busca bibliográfica foi realizada em setembro de 2026, priorizando estudos clínicos randomizados, meta análises, revisões sistemáticas e documentos de sociedades científicas relacionados ao tema.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida principalmente na base de dados PubMed/MEDLINE, complementada pela consulta a documentos oficiais de sociedades científicas, especialmente as recomendações da *American Diabetes Association* (ADA) e da *European Society of Cardiology* (ESC). Foram considerados estudos que avaliaram agonistas do receptor de GLP-1 e sua associação com desfechos cardiovasculares em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Foram utilizados, de maneira combinada, os seguintes termos e seus correspondentes em inglês: "*diabetes mellitus type 2*", "*glucagon-like peptide-1 receptor agonist*", "*GLP-1 receptor agonist*", "*cardiovascular outcomes*", "*major adverse cardiovascular events*", "*myocardial infarction*", "*stroke*", "*cardiovascular mortality*" e "*heart failure*". Também foram consideradas publicações relacionadas aos principais ensaios de desfechos cardiovasculares da classe, incluindo ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, *HARMONY Outcomes,* REWIND, PIONEER 6, AMPLITUDE-O e SOUL.

Foram priorizados estudos publicados em periódicos científicos indexados e documentos de sociedades médicas com relevância para o tratamento do diabetes e prevenção cardiovascular. Foram incluídos estudos em adultos com DM2 que apresentassem como desfecho principal ou secundário eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hospitalização por insuficiência cardíaca ou desfechos renais relacionados ao risco cardiovascular.

Foram excluídos trabalhos que não abordassem diretamente a relação entre GLP-1 RA e desfechos cardiovasculares, estudos exclusivamente experimentais sem aplicabilidade clínica direta e publicações duplicadas. Após a seleção, os estudos foram analisados de forma qualitativa, considerando população estudada, intervenção, comparador, duração do acompanhamento, desfecho cardiovascular avaliado e principais resultados.

A síntese dos dados foi organizada em categorias temáticas, contemplando os mecanismos cardiometabólicos dos agonistas do GLP-1, evidências provenientes dos principais ensaios clínicos, efeitos sobre eventos ateroscleróticos, insuficiência cardíaca e função renal, além das implicações desses resultados para a prática clínica (ADA, 2026).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diabetes mellitus tipo 2 e risco cardiovascular

O DM2 está intimamente relacionado ao desenvolvimento de doença cardiovascular. A hiperglicemia crônica associa-se à disfunção endotelial, estresse oxidativo, inflamação, alterações do metabolismo lipídico e progressão da aterosclerose. Além disso, indivíduos com DM2 apresentam elevada prevalência de hipertensão, obesidade, dislipidemia e doença renal crônica, fatores que potencializam o risco cardiovascular.

Atualmente, a doença cardiovascular no diabetes deve ser compreendida de forma ampla, incluindo tanto a doença aterosclerótica quanto a insuficiência cardíaca. As recomendações da ADA reconhecem ambas como manifestações cardiovasculares relevantes no diabetes e destacam a necessidade de abordagem multifatorial dos fatores de risco.

Nesse cenário, o objetivo do tratamento farmacológico deixou de ser exclusivamente a redução da glicemia. A escolha dos medicamentos passou a considerar também a presença de doença cardiovascular estabelecida, doença renal crônica, insuficiência cardíaca, obesidade e risco cardiovascular global (ADA, 2026; YOSHIJI *et al.*, 2022).

Mecanismos de ação e potenciais efeitos cardiovasculares

Os agonistas do receptor de GLP-1 atuam predominantemente aumentando a secreção de insulina dependente da glicose e reduzindo a secreção de glucagon. Como consequência, ocorre melhora do controle glicêmico sem aumento importante do risco de hipoglicemia quando utilizados isoladamente.

Além do efeito glicêmico, esses medicamentos promovem redução do peso corporal por meio da diminuição do apetite e aumento da saciedade. A redução ponderal pode contribuir para melhora da pressão arterial, resistência à insulina, perfil lipídico e carga hemodinâmica sobre o coração.

Os efeitos cardiovasculares podem, portanto, ser parcialmente mediados pela melhora global do perfil cardiometabólico. Entretanto, estudos experimentais sugerem a possibilidade de efeitos adicionais sobre a função endotelial, inflamação, aterogênese e função vascular. Ainda não está completamente estabelecido em que proporção os benefícios cardiovasculares observados nos ensaios clínicos decorrem da perda de peso e das alterações metabólicas ou de efeitos cardiovasculares diretos (YOSHIJI *et al.*, 2022).

Evidências dos principais ensaios cardiovasculares

Os ensaios de desfechos cardiovasculares foram fundamentais para modificar o papel dos agonistas do GLP-1 na terapêutica do DM2. Esses estudos foram desenvolvidos inicialmente para demonstrar segurança cardiovascular, mas vários acabaram demonstrando superioridade em relação ao placebo.

No LEADER, Marso *et al.* (2016) avaliaram a liraglutida em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular. O tratamento foi associado a redução significativa do desfecho composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, estabelecendo uma das primeiras evidências robustas de benefício cardiovascular para um agonista do GLP-1.

O SUSTAIN-6 avaliou a semaglutida subcutânea em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular. O estudo demonstrou redução do desfecho cardiovascular composto, com destaque para a redução de eventos cerebrovasculares.

O REWIND avaliou a dulaglutida e apresentou particular importância por incluir uma

proporção expressiva de participantes sem doença cardiovascular estabelecida. O tratamento reduziu o risco do desfecho cardiovascular composto de morte cardiovascular, infarto não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal.

No *HARMONY Outcomes*, envolvendo 9.463 indivíduos com DM2 e doença cardiovascular estabelecida, o albiglutide reduziu significativamente o desfecho composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

O AMPLITUDE-O, que avaliou o efpeglenatide, também demonstrou redução significativa de desfechos cardiovasculares em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular. Além do benefício cardiovascular, o estudo identificou redução de determinados desfechos renais.

Em contraste, os estudos ELIXA, com lixisenatida, e EXSCEL, com exenatida de liberação prolongada, demonstraram segurança cardiovascular, mas não superioridade em relação ao placebo para o desfecho cardiovascular primário. Essa heterogeneidade é relevante e demonstra que os resultados cardiovasculares não devem ser interpretados como efeito necessariamente idêntico para todos os integrantes da classe (MARSO *et al.*, 2016a; MARSO *et al.*, 2016b; GERSTEIN *et al.*, 2019; HERNANDEZ *et al.*, 2018; GERSTEIN *et al.*, 2021; PFEFFER *et al.*, 2015; HOLMAN *et al.*, 2017; KRISTENSEN *et al.*, 2019).

O papel da semaglutida e as evidências mais recentes

A semaglutida apresenta evidências cardiovasculares provenientes tanto da formulação subcutânea quanto da oral.

No PIONEER 6, a semaglutida oral demonstrou não inferioridade cardiovascular em comparação ao placebo em indivíduos com DM2 e elevado risco cardiovascular. Embora o estudo tenha sido desenhado principalmente para avaliação de segurança e tenha apresentado número relativamente pequeno de eventos, houve sinais favoráveis para mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas.

Posteriormente, o SOUL forneceu evidências mais robustas para a semaglutida oral. O estudo incluiu indivíduos com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crônica ou ambas, demonstrando benefício cardiovascular com a utilização diária da semaglutida oral em comparação ao placebo.

O resultado do SOUL é particularmente relevante (MCGUIRE *et al.*, 2025) porque demonstra que o benefício cardiovascular não está restrito à administração subcutânea da semaglutida e fortalece a utilização da terapia baseada em GLP-1 para redução de eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco (HUSAIN *et al.*, 2019; MCGUIRE *et al.*, 2025).

Efeito sobre infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral

Entre os componentes individuais de MACE, os resultados sugerem que os GLP-1 RA podem apresentar efeito particularmente consistente sobre acidente vascular cerebral. Meta-análises demonstraram redução significativa de acidente vascular cerebral fatal ou não fatal e de mortalidade cardiovascular. Também foi observada redução do infarto do miocárdio, embora de menor magnitude. Os mecanismos potenciais incluem melhora da pressão arterial, redução do peso corporal, melhora da função endotelial e redução de fatores metabólicos associados à aterosclerose. Entretanto, a contribuição relativa de cada mecanismo ainda não está completamente estabelecida (KRISTENSEN *et al.*, 2019; KRYCHTIUK *et al.*, 2024).

Mortalidade cardiovascular

A redução da mortalidade cardiovascular constitui um dos aspectos mais relevantes dos

ensaios clínicos. No LEADER, a liraglutida demonstrou redução da morte cardiovascular, enquanto outros estudos forneceram evidências de magnitude variável para esse desfecho.

A análise conjunta dos ensaios clínicos demonstra que o efeito dos GLP-1 RA sobre mortalidade cardiovascular é consistente em nível de classe, embora a magnitude individual varie entre os agentes. Uma meta-análise identificou *hazard ratio* de 0,88 para morte cardiovascular, correspondendo a redução relativa de aproximadamente 12% (KRISTENSEN *et al.*, 2019).

É importante ressaltar que esses benefícios foram observados principalmente em populações com elevado risco cardiovascular, e sua extrapolação para indivíduos jovens ou com risco cardiovascular muito baixo deve ser feita com cautela (MARSO *et al.*, 2016; KRISTENSEN *et al.*, 2019).

Insuficiência cardíaca

A relação entre GLP-1 RA e insuficiência cardíaca é mais complexa do que a observada para doença aterosclerótica. Diferentemente dos inibidores de SGLT2, cujo benefício sobre hospitalização por insuficiência cardíaca é particularmente bem estabelecido, os GLP-1 RA apresentaram resultados mais modestos nos primeiros ensaios.

Ainda assim, análises agrupadas sugerem redução do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca. A ADA 2026 cita meta-análise demonstrando redução relativa de aproximadamente 14% nesse desfecho com GLP-1 RA, embora destaque que muitos dos ensaios não tenham sido especificamente desenhados para estudar indivíduos com insuficiência cardíaca estabelecida.

Dessa forma, na presença de insuficiência cardíaca, a escolha do tratamento deve considerar o fenótipo da doença. Os inibidores de SGLT2 apresentam evidências mais robustas para prevenção de hospitalizações e morte cardiovascular relacionada à insuficiência cardíaca, enquanto determinados GLP-1 RA podem oferecer benefícios adicionais sobre peso, controle glicêmico e eventos ateroscleróticos (KRISTENSEN *et al.*, 2019; ADA, 2026).

Efeitos sobre peso, pressão arterial e fatores metabólicos

A perda ponderal constitui um dos efeitos clínicos mais relevantes dos GLP-1 RA. A redução do peso corporal pode contribuir para diminuir resistência à insulina, pressão arterial, inflamação sistêmica e sobrecarga hemodinâmica.

A redução da pressão arterial observada durante o tratamento também pode contribuir para a redução do risco cardiovascular. Além disso, os agonistas do GLP-1 podem promover alterações favoráveis em parâmetros lipídicos, embora esses efeitos sejam geralmente menores do que aqueles observados sobre glicemia e peso.

Esses efeitos demonstram que o benefício cardiovascular provavelmente resulta da combinação de múltiplas alterações metabólicas. Entretanto, o fato de os benefícios cardiovasculares não acompanharem de maneira perfeitamente proporcional a redução de HbA1c entre os estudos sugere a existência de mecanismos adicionais (YOSHIJI *et al.*, 2022).

Efeitos renais e integração cardiorrenal

A doença renal crônica representa importante fator de risco cardiovascular em pessoas com DM2. Dessa forma, a proteção renal associada aos GLP-1 RA pode contribuir indiretamente para a redução do risco cardiovascular. No REWIND, a dulaglutida foi associada à redução do desfecho renal composto, particularmente relacionada à redução do surgimento de macroalbuminúria. O AMPLITUDE-O tam-

bém apresentou resultados favoráveis em desfechos cardiovasculares e renais. Mais recentemente, o estudo FLOW ampliou a evidência para pacientes com DM2 e doença renal crônica, demonstrando benefícios da semaglutida sobre desfechos renais e cardiovasculares. A integração entre proteção cardiovascular e renal é especialmente relevante porque ambas as condições compartilham fatores fisiopatológicos e representam manifestações do espectro da doença cardiometabólica (GERSTEIN *et al.*, 2019; GERSTEIN *et al.*, 2021; PERKOVIC *et al.*, 2024; KRISTENSEN *et al.*, 2019).

Os benefícios representam um efeito de classe?

Os resultados dos ensaios sugerem que não se deve assumir automaticamente que todos os GLP-1 RA apresentam o mesmo grau de proteção cardiovascular. Liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida e efpeglenatide demonstraram evidências de redução de eventos cardiovasculares, enquanto lixisenatida e exenatida de liberação prolongada demonstraram neutralidade para o desfecho primário.

As diferenças podem estar relacionadas às características farmacológicas, duração de ação, estrutura molecular, população estudada, duração do acompanhamento e risco cardiovascular basal dos participantes.

Portanto, na prática clínica, a escolha deve priorizar os agentes que possuem benefício cardiovascular comprovado, em vez de considerar indistintamente qualquer medicamento pertencente à classe (MARSO *et al.*, 2016a; MARSO *et al.*, 2016b; GERSTEIN *et al.*, 2019; HERNANDEZ *et al.*, 2018; GERSTEIN *et al.*, 2021; PFEFFER *et al.*, 2015; HOLMAN *et al.*, 2017).

GLP-1 RA na prática clínica contemporânea

As recomendações atuais refletem a mudança do paradigma terapêutico. Segundo os *Standards of Care in Diabetes 2026*, pessoas com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, múltiplos fatores de risco cardiovascular ou doença renal crônica devem receber um GLP-1 RA com benefício cardiovascular comprovado como parte da estratégia global de redução de risco. Essa recomendação independe da necessidade adicional de redução da HbA1c e pode ser aplicada com ou sem uso concomitante de metformina.

As recomendações contemporâneas reforçam que a escolha do tratamento deve considerar o risco cardiovascular global e as comorbidades, além do controle glicêmico (ADA, 2026).

Essa mudança é importante porque demonstra que a indicação desses medicamentos não deve ser baseada exclusivamente no nível de HbA1c. O tratamento deve considerar o risco cardiovascular global e a presença de comorbidades.

Os GLP-1 RA também devem ser inseridos em uma estratégia multifatorial, que inclui alimentação adequada, atividade física, controle pressórico, tratamento da dislipidemia, cessação do tabagismo, controle glicêmico individualizado e manejo adequado da doença renal.

A associação entre GLP-1 RA e inibidores de SGLT2 merece destaque. As duas classes apresentam benefícios cardiovasculares e renais parcialmente complementares, e a ADA 2026 reconhece que a terapia combinada pode ser considerada em indivíduos com DM2 e doença cardiovascular ou múltiplos fatores de risco, buscando potencial benefício adicional (ADA, 2026).

Limitações das evidências disponíveis

Apesar da robustez dos ensaios clínicos, algumas limitações devem ser consideradas. Os estudos apresentam diferenças importantes nas

características das populações, critérios de inclusão, definição de doença cardiovascular estabelecida, duração do acompanhamento e composição dos desfechos (**Quadro 52.1**).

Além disso, muitos ensaios foram realizados predominantemente em indivíduos com elevado risco cardiovascular, o que limita a extrapolação dos resultados para populações de menor risco.

Outra questão importante é a heterogeneidade entre os diferentes agonistas do GLP-1. Dessa forma, não é adequado considerar que o benefício observado com um agente seja necessariamente equivalente para todos os demais.

Por fim, os benefícios cardiovasculares devem ser avaliados juntamente com tolerabilidade, custo, disponibilidade, preferência do paciente e contraindicações ou precauções específicas. Eventos adversos gastrointestinais são relativamente frequentes e podem limitar a adesão em alguns indivíduos. O tratamento deve, portanto, ser individualizado (ADA, 2026; KRISTENSEN *et al.*, 2019).

Quadro 52.1 Principais ensaios de desfechos cardiovasculares envolvendo agonistas do GLP-1

Estudo	Fármaco	População	Principal resultado
ELIXA	Lixisenatida	DM2 + síndrome coronariana aguda recente	Segurança cardiovascular; sem superioridade
LEADER	Liraglutida	DM2 + alto risco cardiovascular	Redução de MACE
SUSTAIN-6	Semaglutida SC	DM2 + alto risco cardiovascular	Redução de MACE
EXSCEL	Exenatida	DM2 + amplo espectro de risco cardiovascular	Segurança cardiovascular; sem superioridade
HARMONY Outcomes	Albiglutida	DM2 + DCVA estabelecida	Redução de MACE
REWIND	Dulaglutida	DM2 + fatores de risco/DCVA	Redução de MACE
PIONEER 6	Semaglutida oral	DM2 + alto risco cardiovascular	Não inferioridade cardiovascular
AMPLITUDE-O	Efpeglenatide	DM2 + doença cardiovascular/renal ou alto risco	Redução de MACE
SOUL	Semaglutida oral	DM2 + DCVA, DRC ou ambas	Redução de eventos cardiovasculares

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos principais ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares (PFEFFER *et al.*, 2015; MARSO *et al.*, 2016a; MARSO *et al.*, 2016b; HOLMAN *et al.*, 2017; HERNANDEZ *et al.*, 2018; GERSTEIN *et al.*, 2019; HUSAIN *et al.*, 2019; GERSTEIN *et al.*, 2021; MCGUIRE *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

As evidências disponíveis demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma importante evolução no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, especialmente pela capacidade de promover benefícios cardiovasculares além do controle glicêmico. Grandes ensaios clínicos demonstraram redução de eventos cardiovasculares maiores com diferentes agentes, incluindo liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida e efpeglenatide, enquanto outros medicamentos da classe demonstraram segurança cardiovascular sem superioridade sobre o placebo. Meta-análises confirmam uma redução global do risco de MACE, com benefícios particularmente consistentes sobre acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular. Evidências recentes, incluindo o estudo SOUL, ampliam o conhecimento sobre a

proteção cardiovascular proporcionada pela semaglutida oral e reforçam a relevância clínica dessa classe terapêutica. Os benefícios observados provavelmente resultam da combinação de controle metabólico, perda ponderal, redução da pressão arterial e outros mecanismos cardiometabólicos ainda em investigação. Além disso, os GLP-1 RA apresentam efeitos favoráveis sobre determinados desfechos renais e podem contribuir para a prevenção de insuficiência cardíaca, embora nesse contexto os inibidores de SGLT2 apresentem evidências particularmente robustas. Portanto, os GLP-1 RA com benefício cardiovascular comprovado devem ser considerados componentes da estratégia de redução de risco em pacientes com DM2 e doença cardiovascular, doença renal crônica ou elevado risco cardiovascular, independentemente da necessidade exclusiva de controle da glicemia. A utilização desses medicamentos, contudo, deve ocorrer de maneira individualizada e integrada ao tratamento multifatorial dos fatores de risco cardiovascular. Estudos futuros deverão esclarecer melhor as diferenças entre moléculas, os mecanismos responsáveis pela cardioproteção, o impacto em populações de menor risco e os potenciais benefícios da combinação entre terapias cardiometabólicas (MARSO *et al.*, 2016a; MARSO *et al.*, 2016b; GERSTEIN *et al.*, 2019; HERNANDEZ *et al.*, 2018; GERSTEIN *et al.*, 2021; KRISTENSEN *et al.*, 2019; MCGUIRE *et al.*, 2025; PERKOVIC *et al.*, 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care, v. 49, S183, 2026. doi: 10.2337/dc26-S009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Care in Diabetes— 2026. Diabetes Care, v. 49, p. S216, 2026. doi: 10.2337/dc26 S010.

GERSTEIN, H.C. *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, v. 394, p. 121, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.

GERSTEIN, H.C. *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 385, p. 896, 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2108269.

GIUGLIANO, D. *et al.* GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 21, p. 2576, 2019. doi: 10.1111/dom.13847.

HERNANDEZ, A.F. *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, v. 392, p. 1519, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

HOLMAN, R.R. *et al.* Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 377, p. 1228, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.

HUSAIN, M. *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 381, p. 841, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.

KRISTENSEN, S.L. *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 7, p. 776, 2019. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.

KRYCHTIUK, K.A. *et al.* Effects of albiglutide on myocardial infarction and ischaemic heart disease outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Harmony Outcomes trial. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, v. 10, p. 279, 2024. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae006.

MARSO, S.P. *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 311, 2016a. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.

MARSO, S.P. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 375, p. 1834, 2016b. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.

MCGUIRE, D.K. *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 392, p. 2001, 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2501006.

PFEFFER, M.A. *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. New England Journal of Medicine, v. 373, p. 2247, 2015. doi: 10.1056/NEJMoa1509225.

PERKOVIC, V. *et al.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, v. 391, p. 109, 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.

YOSHIJI, S. *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: a meta-analysis and meta-regression analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 24, p. 1029, 2022. doi: 10.1111/dom.14666.