


IMPACTO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP -1 NA ESTRUTURA E FUNÇÃO CARDÍACA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

IMPACT OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON CARDIAC STRUCTURE AND FUNCTION: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

IMPACTO DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 EN LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDÍACAS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

 <https://doi.org/10.56238/arev8n5-068>

Data de submissão: 18/04/2026

Data de publicação: 18/05/2026

Amanda Vilarim Faustino

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas Afya

E-mail: amandavilarim_@hotmail.com

Carolina Miranda Parra

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal do Acre (UFAC)

E-mail: carolinaparrabio@gmail.com

Isabele Lorryama Lourenço Leite de Alencar Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas Afya

E-mail: isalorryama@gmail.com

Samuel Gonçalves Costa de Alencar

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Lucas Afya

E-mail: samuelgoncosta@gmail.com

Luiz Henrique Gasparelo

Médico Cardiologista e Intervencionista

Instituição: Instituto do Coração de Rondônia

E-mail: lgasparelo@gmail.com

RESUMO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) vêm assumindo papel crescente no manejo do diabetes mellitus tipo 2, da obesidade e das doenças cardiovasculares, especialmente devido aos seus potenciais efeitos cardioprotetores além do controle glicêmico. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre a estrutura e a função cardíaca, bem como sobre biomarcadores e desfechos cardiovasculares em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e/ou insuficiência cardíaca. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS, incluindo estudos publicados entre 2014 e fevereiro de 2026. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Após o

processo de seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade, 38 estudos compuseram a síntese qualitativa. Os achados demonstraram redução consistente de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade global, além de melhora de biomarcadores cardiovasculares, capacidade funcional e qualidade de vida, sobretudo em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Em contrapartida, os efeitos relacionados ao remodelamento estrutural cardíaco apresentaram maior heterogeneidade entre os estudos incluídos. Conclui-se que os agonistas do receptor de GLP-1 apresentam perfil cardiometabólico favorável e relevância clínica no contexto contemporâneo da prevenção cardiovascular, com evidências mais robustas para desfechos clínicos e funcionais do que para alterações estruturais cardíacas.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1. Insuficiência Cardíaca. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. Cardioproteção.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have gained increasing relevance in the management of type 2 diabetes mellitus, obesity, and cardiovascular diseases due to their cardioprotective effects beyond glycemic control. This study aimed to analyze, through a systematic literature review, the effects of GLP-1 receptor agonists on cardiac structure and function, as well as cardiovascular biomarkers and clinical outcomes in individuals with obesity, type 2 diabetes mellitus, and/or heart failure. The bibliographic search was conducted in the PubMed/MEDLINE and LILACS databases, including studies published between 2014 and February 2026. Randomized clinical trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses were considered eligible. After the selection process and application of eligibility criteria, 38 studies were included in the qualitative synthesis. The findings demonstrated a consistent reduction in major adverse cardiovascular events and overall mortality, in addition to improvements in cardiovascular biomarkers, functional capacity, and quality of life, particularly among patients with obesity and heart failure with preserved ejection fraction. In contrast, the effects related to cardiac structural remodeling showed greater heterogeneity among the included studies. In conclusion, GLP-1 receptor agonists present a favorable cardiometabolic profile and relevant clinical relevance in contemporary cardiovascular prevention, with stronger evidence for clinical and functional outcomes than for structural cardiac changes.

Keywords: GLP-1 Receptor Agonists. Heart Failure. Type 2 Diabetes Mellitus. Obesity. Cardioprotection.

RESUMEN

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) han adquirido una importancia creciente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, especialmente debido a sus potenciales efectos cardioprotectores más allá del control glucémico. Este estudio tuvo como objetivo analizar, mediante una revisión sistemática de la literatura, los efectos de los agonistas del receptor de GLP-1 sobre la estructura y función cardíacas, así como sobre biomarcadores y resultados cardiovasculares en individuos con obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y/o insuficiencia cardíaca. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS, incluyendo estudios publicados entre 2014 y febrero de 2026. Se consideraron elegibles los ensayos clínicos aleatorizados, los estudios observacionales, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis. Tras el proceso de selección y la aplicación de los criterios de elegibilidad, se incluyeron 38 estudios en la síntesis cualitativa. Los hallazgos demostraron una reducción constante de los eventos cardiovasculares adversos mayores y de la mortalidad general, así como mejoras en los biomarcadores cardiovasculares, la capacidad funcional y la calidad de vida, especialmente en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Por el contrario, los efectos relacionados con la remodelación estructural cardíaca mostraron mayor heterogeneidad entre los estudios incluidos. Se concluye que los agonistas del receptor de GLP-1 presentan un perfil cardiometabólico favorable y relevancia clínica en el contexto actual de la prevención cardiovascular, con evidencia más sólida para los resultados clínicos y funcionales que para las alteraciones estructurales cardíacas.

Palabras clave: Agonistas del Receptor de GLP-1. Insuficiencia Cardíaca. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidad. Cardioprotección.

1 INTRODUÇÃO

A crescente prevalência de doenças cardiovasculares, impulsionada pelo aumento global da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), representa um dos principais desafios contemporâneos na saúde pública. Essas condições estão associadas a elevada morbimortalidade e a um impacto econômico significativo, refletindo a complexidade de seu manejo clínico. Estima-se que as doenças cardiovasculares sejam responsáveis por aproximadamente um terço das mortes globais, evidenciando sua magnitude epidemiológica (Sattar et al., 2025, OPAS, 2024).

A relação entre distúrbios metabólicos e alterações cardiovasculares tem sido amplamente reconhecida como um eixo central na fisiopatologia dessas doenças. A hiperglicemia crônica, a resistência à insulina e as alterações no metabolismo lipídico contribuem para a ativação de vias inflamatórias e para o aumento do estresse oxidativo, resultando em disfunção endotelial e comprometimento vascular progressivo (Rroji et al., 2025).

Esses mecanismos estão diretamente envolvidos na formação e progressão da aterosclerose, bem como na indução de alterações estruturais cardíacas. O ambiente metabólico desfavorável favorece a deposição lipídica, a infiltração inflamatória e o remodelamento do tecido vascular e miocárdico, processos que impactam tanto a estrutura quanto a função cardíaca (Rroji et al., 2025).

As alterações estruturais decorrentes desse processo incluem hipertrofia miocárdica, fibrose intersticial e remodelamento ventricular, os quais estão associados à deterioração progressiva da função cardíaca. Paralelamente, alterações funcionais, como disfunção diastólica e comprometimento da perfusão miocárdica, contribuem para a evolução de quadros clínicos como a insuficiência cardíaca, especialmente em populações com DM2 e obesidade (Tedeschi et al., 2025).

Diante dessa complexidade, observa-se uma mudança no enfoque terapêutico das doenças cardiometabólicas, com crescente interesse em intervenções que ultrapassem o controle glicêmico isolado. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) emergem como uma classe farmacológica inicialmente desenvolvida para o tratamento do DM2, mas que apresenta efeitos sistêmicos relevantes, incluindo melhora de parâmetros metabólicos e cardiovasculares (Krishnan et al., 2025).

Além do controle glicêmico, esses fármacos têm sido associados à redução da pressão arterial, à melhora do perfil lipídico e à perda ponderal, fatores que influenciam diretamente o risco cardiovascular. Evidências clínicas demonstram redução de eventos cardiovasculares maiores, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, embora a literatura ainda discuta a contribuição relativa de mecanismos indiretos e diretos na mediação desses efeitos (Krishnan et al., 2025).

No nível mecanístico, estudos experimentais indicam que os agonistas do GLP-1 atuam na modulação de processos inflamatórios, na redução do estresse oxidativo e na melhora da função endotelial. Esses agentes também interferem na aterogênese, influenciando a formação de células espumosas, a estabilidade das placas ateroscleróticas e processos relacionados à hipertrofia e à fibrose miocárdica (Vandemark; Nguyen; Zhao, 2023).

No âmbito clínico, investigações recentes demonstram benefícios desses fármacos em pacientes com obesidade, DM2 e insuficiência cardíaca, particularmente naqueles com fração de ejeção preservada. O uso de agonistas do receptor GLP-1 tem sido associado à redução de hospitalizações e à melhora de parâmetros clínicos e funcionais, embora os efeitos sobre desfechos estruturais e cardíacos permaneçam heterogêneos na literatura (Patel et al., 2024; Tedeschi et al., 2025).

Diante da heterogeneidade dos achados disponíveis, especialmente no que se refere aos efeitos sobre a estrutura e a função cardíaca, torna-se necessária a síntese das evidências atuais. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, o impacto dos agonistas do receptor GLP-1 sobre parâmetros estruturais, funcionais e desfechos cardiovasculares.

2 JUSTIFICATIVA

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RAs) vêm se consolidando como uma importante classe terapêutica no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, além de apresentarem aplicações crescentes em outras condições cardiometabólicas. Esse destaque decorre não apenas de seus efeitos sobre o controle glicêmico e a redução ponderal, mas também de seus potenciais benefícios cardiovasculares, o que amplia seu interesse clínico e científico em um cenário no qual as doenças cardiovasculares permanecem entre as principais causas de morbimortalidade no mundo.

Apesar dos achados promissores já descritos na literatura, ainda não há consenso plenamente estabelecido sobre o impacto dos GLP-1 RAs na estrutura e na função cardíaca. Persistem incertezas quanto à sua influência sobre remodelamento miocárdico, função ventricular, parâmetros ecocardiográficos e biomarcadores cardiovasculares, especialmente em populações com elevada complexidade clínica, como pacientes com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca, nos quais a escolha terapêutica deve considerar não apenas o controle metabólico, mas também possíveis repercussões cardíacas (Tedeschi et al., 2025). Embora alguns estudos apontem efeitos favoráveis, como melhora da capacidade funcional e redução de marcadores de sobrecarga cardíaca,

os resultados disponíveis ainda são heterogêneos e, por vezes, divergentes, dificultando a formulação de conclusões mais consistentes sobre o tema (Patel et al., 2024; Rehman et al., 2024; Salomon et al., 2024; Balata e Becher, 2024).

Essa limitação é agravada pela variabilidade metodológica observada nas pesquisas existentes, que diferem quanto às populações avaliadas, aos fármacos empregados, ao tempo de seguimento e aos desfechos analisados. Em muitos estudos, há maior consistência na avaliação de desfechos clínicos e metabólicos do que na análise de alterações estruturais cardíacas propriamente ditas, o que restringe a interpretação dos achados e dificulta sua aplicação direta na prática clínica (Tedeschi et al., 2025). Dessa forma, torna-se necessário reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis para esclarecer se os benefícios dos GLP-1 RAs ultrapassam os efeitos metabólicos já reconhecidos e se essa classe exerce influência relevante sobre a estrutura, a função e os marcadores cardiovasculares.

Nesse contexto, justifica-se a realização de uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de sintetizar, organizar e avaliar criticamente os estudos disponíveis sobre o impacto dos agonistas do receptor de GLP-1 na estrutura e na função cardíaca. A sistematização dessas evidências permitirá identificar convergências, divergências e lacunas do conhecimento, oferecendo uma visão mais precisa e abrangente sobre a temática. Além disso, poderá contribuir para qualificar a interpretação dos achados já publicados e subsidiar futuras investigações com maior rigor metodológico.

Assim, a presente pesquisa apresenta relevância científica e clínica. Do ponto de vista científico, contribuirá para o aprofundamento do conhecimento sobre a relação entre terapia incretínica, metabolismo e remodelamento cardíaco. Do ponto de vista clínico, poderá auxiliar na tomada de decisão terapêutica e no aprimoramento da segurança e da efetividade do uso dos GLP-1 RAs em pacientes com alto risco cardiometabólico, especialmente diante da crescente prevalência de obesidade, DM2 e doença cardiovascular (Rroji et al., 2025; Sun, 2015; Steinert, 2016; Vandemark; Nguyen; Zhao, 2023; Puglisi, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, os efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) sobre a estrutura e a função cardíaca, bem como sobre biomarcadores e desfechos clínicos cardiovasculares, em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e/ou insuficiência cardíaca.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, na literatura científica, os principais efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre biomarcadores cardiovasculares, capacidade funcional e desfechos clínicos cardiovasculares em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e/ou insuficiência cardíaca;
- Analisar os efeitos dos GLP-1 RAs sobre a função cardíaca, considerando os desfechos descritos nos estudos incluídos;
- Descrever as evidências disponíveis acerca da influência dessa classe farmacológica sobre o remodelamento miocárdico e as alterações estruturais cardíacas;
- Sintetizar criticamente as evidências disponíveis quanto ao papel dos agonistas do receptor de GLP-1 na proteção cardiovascular, destacando convergências, limitações e lacunas ainda existentes na literatura.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com síntese qualitativa, descritiva e analítica, desenvolvida com o objetivo de analisar os efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 receptor agonists – GLP-1 RAs) sobre a estrutura e a função cardíaca, bem como sobre biomarcadores cardiovasculares e desfechos clínicos cardiovasculares, em indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e/ou insuficiência cardíaca. A condução do estudo foi orientada pelas recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021), com a finalidade de conferir maior transparência, rastreabilidade e consistência metodológica às etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. A estrutura da pergunta de pesquisa, elaborada segundo o modelo PICOS, está apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Estrutura da pergunta de pesquisa segundo o modelo PICOS.

Componente	Definição aplicada ao TCC	Finalidade no manuscrito
P (População)	Indivíduos com obesidade, DM2 e/ou insuficiência cardíaca, incluindo diferentes fenótipos de fração de ejeção.	Delimita o eixo cardiometabólico de interesse.
I (Intervenção)	Agonistas do receptor de GLP-1, com destaque para semaglutida, liraglutida, dulaglutida e análogos correlatos.	Mantém foco farmacológico claro.
C (Comparador)	Placebo, tratamento padrão, outras terapias clínicas ou comparações indiretas entre subgrupos.	Explica a variabilidade entre estudos.
O (Outcomes)	Estrutura/função cardíaca, biomarcadores, MACE, mortalidade, hospitalização por IC, capacidade funcional e qualidade de vida.	Mostra amplitude da síntese e pertinência clínica.
S (Study design)	ECRs, coortes, observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises. Fonte: Elaboração própria.	Explicita composição heterogênea da evidência.

Em relação ao público-alvo, foram incluídos indivíduos com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e/ou insuficiência cardíaca, contemplando diferentes fenótipos de fração de ejeção. A intervenção investigada consistiu no uso de agonistas do receptor de GLP-1, com destaque para semaglutida, liraglutida, dulaglutida e análogos relacionados. Os comparadores envolveram placebo, tratamento padrão, outras terapias clínicas e comparações indiretas entre subgrupos. Os desfechos analisados incluíram parâmetros de estrutura e função cardíaca, biomarcadores cardiovasculares, eventos cardiovasculares adversos maiores, mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida. Quanto ao delineamento dos estudos, foram considerados ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.

Optou-se por não realizar meta-análise, em razão da heterogeneidade observada entre os estudos incluídos, especialmente quanto aos delineamentos metodológicos, às características clínicas das populações avaliadas, aos agonistas do receptor de GLP-1 investigados, aos desfechos cardiovasculares analisados e às diferentes formas de mensuração dos resultados. Considerou-se, portanto, mais apropriada a realização de uma síntese qualitativa, a fim de preservar a comparabilidade entre os estudos e a consistência interpretativa dos achados.

4.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E PERÍODO DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE e LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), selecionadas em razão

de sua relevância, abrangência temática e complementaridade na indexação de publicações nas áreas de cardiologia, endocrinologia e farmacologia clínica. Foram considerados estudos publicados entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2026, com disponibilidade de texto completo, de modo a possibilitar leitura integral, avaliação crítica e extração padronizada das informações de interesse.

4.2.1 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi elaborada com descritores em inglês, combinados por operadores booleanos (AND), de modo a ampliar a identificação de estudos potencialmente relevantes, mantendo a especificidade em relação ao tema investigado. Para isso, a construção da busca contemplou diferentes eixos temáticos, incluindo um eixo de intervenção farmacológica, representado pelos agonistas do receptor de GLP-1, e eixos clínicos relacionados aos principais desfechos cardiovasculares de interesse, como cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e alterações na estrutura cardíaca.

Foram utilizados os termos “GLP-1 receptor agonists”, “*Cardiomyopathy*”, “*Heart Failure*” e “*Cardiac Structure*”, organizados nas seguintes combinações: “*GLP-1 receptor agonists*” AND “*Cardiomyopathy*”; “*GLP-1 receptor agonists*” AND “*Heart Failure*”; e “*GLP-1 receptor agonists*” AND “*Cardiac Structure*”. A estratégia foi aplicada de forma adaptada às especificidades de indexação e recuperação de cada base consultada. Após a identificação inicial dos registros, os estudos recuperados foram submetidos à análise de pertinência temática e elegibilidade metodológica, com base em critérios previamente definidos.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os estudos identificados foram avaliados conforme critérios previamente estabelecidos, com a finalidade de assegurar relevância temática, consistência metodológica e aplicabilidade científica à proposta desta revisão. Os critérios de elegibilidade operacionalizados estão descritos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Critérios de elegibilidade operacionalizados.

Eixo	Descrição objetiva	Valor estratégico para a banca
Inclusão - período	Publicações entre 2014 e fevereiro de 2026, com texto completo disponível.	Mostra recorte temporal definido.
Inclusão - tema	GLP-1 RAs com desfechos cardiovasculares estruturais, funcionais, laboratoriais ou clínicos.	Evita desvio temático.
Inclusão - desenho	ECRs, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises.	Justifica o corpo de evidências.
Exclusão - foco biológico isolado	Estudos sem avaliação cardiovascular relevante.	Refina a especificidade do desfecho.
Exclusão - pré-clínicos	Modelos animais ou experimentais.	Mantém aplicabilidade clínica.
Exclusão - duplicatas	Registros repetidos entre bases.	Fortalece a transparência do processo.

Fonte: Elaboração própria.

4.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e fevereiro de 2026, disponíveis em texto completo, que investigaram agonistas do receptor de GLP-1 e avaliaram desfechos cardiovasculares relacionados à estrutura cardíaca, à função cardíaca, ao remodelamento miocárdico, a biomarcadores cardiovasculares ou a desfechos clínicos cardiovasculares. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e meta-análises, desde que conduzidos em populações com insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, obesidade e/ou diabetes mellitus.

A inclusão de diferentes tipos de delineamento justificou-se pela amplitude do objetivo da revisão, que buscou integrar evidências acerca de parâmetros estruturais, funcionais, biomarcadores e desfechos clínicos cardiovasculares em um campo marcado por heterogeneidade metodológica e por diferentes níveis de produção científica. Nessa perspectiva, os estudos primários contribuíram para a análise direta dos achados clínicos e estruturais, enquanto as revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas como fontes secundárias de contextualização e robustecimento interpretativo do conjunto de evidências, sem substituírem a apreciação crítica individual dos estudos clínicos incluídos. Essa opção metodológica foi adotada com cautela analítica, reconhecendo-se as diferenças de nível de evidência entre os delineamentos e evitando interpretação homogênea entre categorias metodologicamente distintas.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos sem disponibilidade de texto completo, publicações com foco exclusivamente metabólico e sem avaliação de desfechos cardiovasculares, estudos pré-clínicos

envolvendo modelos animais ou experimentais, pesquisas realizadas em populações sem relevância cardiovascular e estudos duplicados entre as bases consultadas. Adicionalmente, foram desconsideradas publicações sem aplicabilidade direta ao objetivo da revisão, como materiais sem dados analisáveis para os desfechos de interesse.

4.4 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção foi conduzido em conformidade com as recomendações do PRISMA, de modo a assegurar clareza metodológica e rastreabilidade do percurso de busca e triagem. Inicialmente, os registros identificados nas bases consultadas foram reunidos e submetidos à remoção de duplicatas. Em seguida, procedeu-se à triagem por títulos e resumos, com aplicação dos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os estudos potencialmente relevantes foram então submetidos à leitura em texto completo para confirmação da elegibilidade final. O percurso de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos segundo o PRISMA



INCLUSÃO

Estudos incluídos na síntese qualitativa
n = 38

Fonte: Elaboração própria.

A busca nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS resultou na identificação inicial de 671 registros. Após a remoção de 52 duplicatas, permaneceram 619 estudos únicos para triagem por títulos e resumos. Nessa etapa, 303 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Assim, 316 artigos foram selecionados para leitura em texto completo. Após análise integral, 278 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão definidos para esta revisão. Ao final do processo, 38 estudos foram considerados elegíveis e incluídos na síntese qualitativa.

4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada por dois revisores independentes, com auxílio de planilha previamente estruturada para esta revisão, com a finalidade de uniformizar a coleta das informações e reduzir inconsistências na sistematização dos achados. Foram coletadas informações referentes ao autor e ano de publicação, título do estudo, tipo de delineamento, população analisada, agonista do receptor de GLP-1 avaliado, desfechos cardiovasculares investigados e principais resultados apresentados. Posteriormente, os dados foram organizados em tabelas comparativas, com a finalidade de favorecer a sistematização das evidências, a comparação entre os estudos e a construção da síntese qualitativa.

4.6 AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A avaliação metodológica dos estudos incluídos foi conduzida por meio de análise crítica descritiva e sistematizada da consistência metodológica das evidências, considerando-se o delineamento do estudo, o tamanho amostral, as características da população incluída, a natureza dos desfechos avaliados, a coerência interna dos resultados apresentados, as possíveis fontes de viés e a aplicabilidade clínica dos achados. Essa etapa teve como objetivo identificar limitações metodológicas, diferenças na robustez das evidências e aspectos que pudessem influenciar a interpretação dos resultados, contribuindo para uma análise mais crítica e contextualizada do conjunto de estudos incluídos. Os critérios utilizados nessa avaliação estão sintetizados na **Tabela 3**.

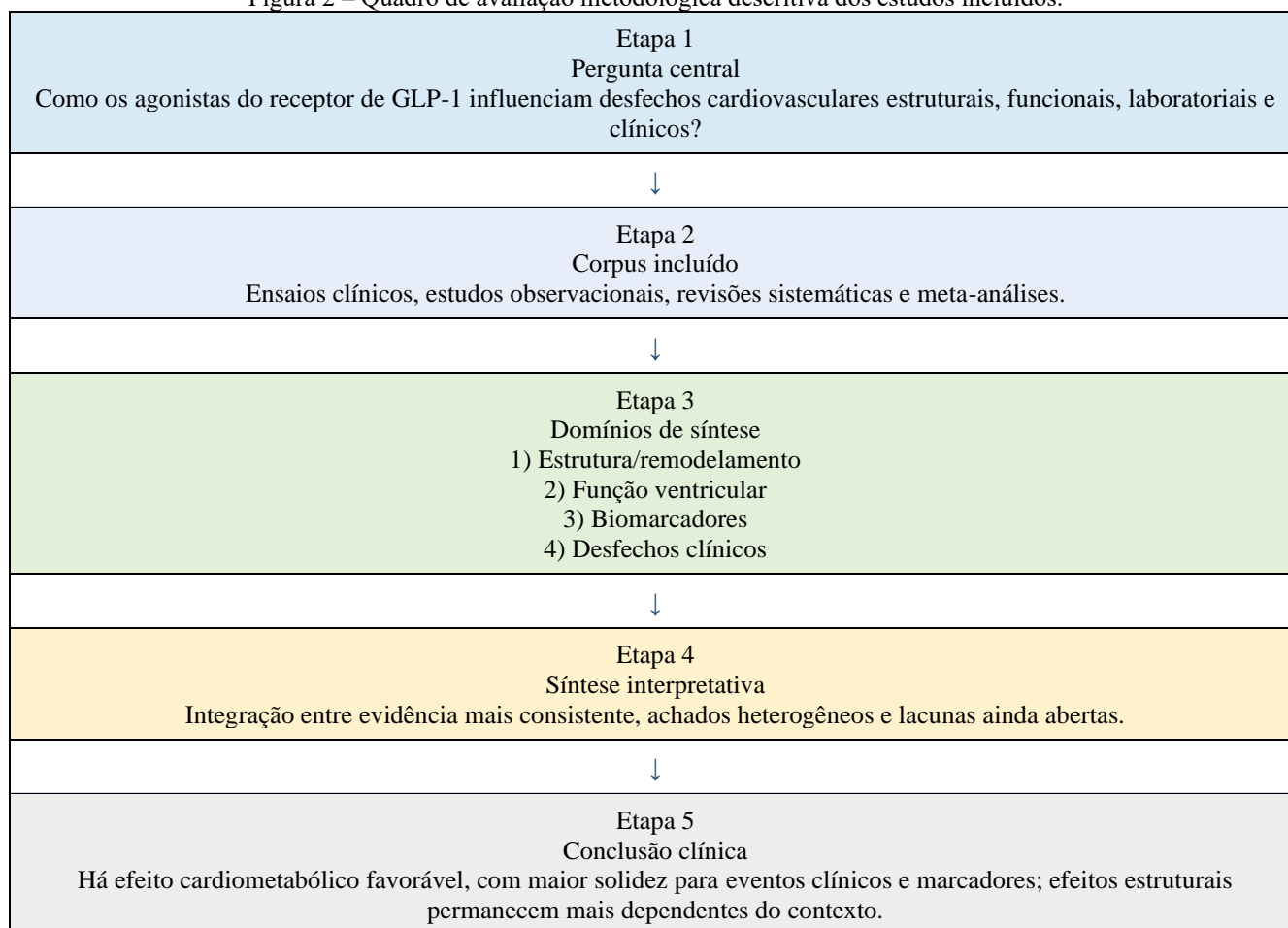
Tabela 3 – Quadro de avaliação metodológica descritiva dos estudos incluídos.

Tipo de estudo	Domínios mínimos a comentar	Pergunta crítica orientadora	Como isso fortalece sua discussão
ECRs	Randomização, comparador, duração do seguimento e desfechos centrais.	O desenho permite maior inferência causal e reduz vieses clássicos.	Mostra que nem todos os estudos têm o mesmo peso.
Observacionais	Seleção da coorte, definição do comparador, confundimento e validade dos desfechos.	Os resultados podem ter sofrido influência de vieses residuais.	Evita leitura causal excessiva.
Revisões sistemáticas/meta-análises	Abrangência da busca, heterogeneidade e sobreposição de estudos.	A síntese secundária acrescenta robustez, mas exige cuidado com duplicação implícita.	Justifica o uso sem perder criticidade.
Síntese final do TCC	Convergência entre estudos, plausibilidade biológica e aplicabilidade clínica.	O padrão geral é favorável, porém mais sólido para desfechos clínicos do que para remodelamento fino.	Transforma heterogeneidade em discussão crítica.

Fonte: Elaboração própria.

Optou-se por não empregar, nesta revisão, uma ferramenta única e padronizada de risco de viés aplicável de maneira uniforme a todos os estudos, tendo em vista a inclusão de delineamentos metodológicos distintos, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões secundárias. Assim, a avaliação metodológica foi conduzida de modo compatível com a heterogeneidade do corpus analisado, preservando-se a distinção entre níveis de evidência e evitando-se interpretação homogênea de estudos metodologicamente não equivalentes. A lógica analítica adotada para a organização e integração dos achados desta revisão está apresentada na **Figura 2**.

Figura 2 – Quadro de avaliação metodológica descritiva dos estudos incluídos.



Fonte: Elaboração própria.

A partir dessa estrutura analítica, os resultados foram organizados em quatro domínios principais: estrutura e remodelamento cardíaco, função cardíaca, biomarcadores cardiovasculares e desfechos clínicos cardiovasculares. Essa organização permitiu integrar evidências consistentes, achados heterogêneos e lacunas ainda presentes na literatura.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de revisão sistemática da literatura, com utilização exclusiva de dados secundários provenientes de estudos previamente publicados, esta pesquisa não envolveu contato direto com seres humanos, intervenção clínica, acesso a prontuários ou coleta de dados individualmente identificáveis. Dessa forma, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, considerando-se a natureza documental e não intervencionista do estudo.

5 RESULTADOS

Em conformidade com o fluxograma PRISMA e com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, a estratégia de busca nas bases PubMed/MEDLINE e LILACS resultou na identificação inicial de 671 registros. Após as etapas de remoção de duplicatas, triagem por títulos e resumos e leitura dos textos completos, 38 estudos foram incluídos na síntese qualitativa desta revisão, conforme apresentado na Figura 1. Os estudos selecionados, publicados entre 2018 e 2026, compreenderam diferentes delineamentos metodológicos, com predominância de meta-análises, além de ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, revisões sistemáticas, meta-análises de rede, análise secundária, estudo observacional e revisão narrativa.

As populações investigadas incluíram pacientes com diabetes mellitus tipo 2, obesidade, insuficiência cardíaca, doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida e doença renal crônica, contemplando fenótipos com fração de ejeção preservada, levemente reduzida e reduzida. Entre os agonistas do receptor de GLP-1 mais frequentemente avaliados destacaram-se a semaglutida e a exenatida, além de diversas análises da classe farmacológica como um todo.

Os principais desfechos estudados envolveram estrutura e função cardíaca, biomarcadores cardiovasculares, eventos cardiovasculares adversos maiores, mortalidade, hospitalização por insuficiência cardíaca, capacidade funcional e qualidade de vida. A distribuição desses achados por domínio cardiovascular está sintetizada na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Matriz-síntese dos achados por domínio cardiovascular.

Domínio	Direção predominante dos achados	Consistência	Mensagem que o texto deve sustentar
Estrutura/remodelamento	Sinais favoráveis em contextos específicos; evidência ainda menos uniforme em mudanças estruturais finas.	Baixa a moderada	Há indícios de benefício, mas sem força para afirmar efeito definitivo isolado.
Função ventricular	Resultados mais favoráveis em capacidade funcional e em alguns parâmetros ecocardiográficos, com heterogeneidade entre fenótipos de IC.	Moderada	A função parece melhorar em parte dos cenários, sobretudo quando associada a perda de peso e melhora metabólica.
Biomarcadores	Redução de BNP/NT-proBNP e melhora de marcadores inflamatórios/metabólicos em subgrupos.	Moderada a alta	Existe plausibilidade fisiopatológica e respaldo clínico parcial.
MACE e mortalidade	Redução consistente em análises de desfecho cardiovascular maior e mortalidade global em vários contextos.	Alta	É o eixo mais robusto do benefício cardiovascular.
Capacidade funcional/qualidade de vida	Melhora de sintomas, caminhada de 6 minutos e escores, sobretudo em IC associada à obesidade.	Moderada	Benefício funcional clinicamente relevante.
Comparação terapêutica	Integração com SGLT2 parece promissora; superioridade sobre cirurgia bariátrica não deve ser generalizada.	Baixa a moderada	Mantém leitura crítica sem extrapolação.

Fonte: Elaboração própria.

As características pormenorizadas dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, compreendendo delineamento, população-alvo, intervenções e principais desfechos, estão sintetizadas na Tabela 5, sendo apresentadas de forma ampliada no Anexo 1.

Tabela 5 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Delineamento	População	Intervenção	Desfechos principais	Principais achados
Bethel et al., 2018	Meta-análise	DM2 (n=33.457)	GLP-1 RA (classe)	MACE, mortalidade, HHF	Neutro
Ghosh-Swabey et al., 2020	Meta-análise	DM2 (n=225.305)	GLP-1 RA (classe)	MACE, IC, mortalidade	↓ MACE/mortalidade
Marsico et al., 2020	Meta-análise	DM2 (n=56.004)	GLP-1 RA (classe)	MACE, IC	↓ eventos CV
Singh e Singh, 2020	Meta-análise	DM2 (asiáticos)	GLP-1 RA (classe)	MACE	↓ risco
Sattar et al. 2021	Coorte	DM2	GLP-1 RA	Eventos CV	↓ risco macrovascular
Pérez-Belmonte et al., 2022	Observacional	IC + DM2 + obesidade	Semaglutida	NT-proBNP, HbA1c	Melhora clínica
Zaccardi et al., 2022	Revisão sistemática	DM2	GLP-1 RA	MACE	↓ risco CV
Bronden et al., 2023	Meta-análise de rede	DM2	GLP-1 RA	MACE, HHF	↓ eventos
Diallo et al., 2023	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	PA, MACE	Neutro
Evans et al., 2023	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE, IM, AVC	↓ eventos CV
Nguyen et al., 2023	Meta-análise	DM2 + DRC	GLP-1 RA	IC, renal	↓ risco
Butler et al., 2023	Ensaio clínico randomizado	ICFep + obesidade	Semaglutida	KCCQ, 6MWD	↑ capacidade funcional
Apperloo et al., 2024	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	Mortalidade	↓ mortalidade
Kunutsor et al., 2024	Meta-análise	DM2 (multirracial)	GLP-1 RA	CV + renal	↓ eventos
Kosiborod et al., 2024	Ensaio clínico randomizado	ICFep + obesidade + DM2	Semaglutida	KCCQ, 6MWD	↑ função
Neuen et al., 2024	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE, IC	↓ eventos
Coleman et al., 2025	Ensaio clínico randomizado	DM2	Exenatida	Desfechos CV	↓ eventos
Ahmad et al., 2025	Revisão sistemática	DM2 + IC/ASCVD	GLP-1 RA	MACE, biomarcadores	Melhora
Chen et al., 2025	Coorte	DM2	GLP-1 RA	CV + renal	↓ risco

Duhan et al., 2025	Meta-análise	IC + obesidade	GLP-1 RA	IC, mortalidade	Neutro
Galli et al., 2025	Meta-análise	DM2 (~100 mil)	GLP-1 RA	MACE, mortalidade	↓ robusto
Gao et al., 2025	Meta-análise de rede	DM2 + IC	Semaglutida	BNP, FEVE	↑ função cardíaca
Hasebe et al., 2025	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE, IC	↓ eventos
Jia et al., 2025	Meta-análise	IC + obesidade	GLP-1 RA	Mortalidade, IC	Neutro
Kjaergaard et al., 2025	Ensaio clínico randomizado	Cirurgia cardíaca	Exenatida	MACE	Neutro
Lin et al., 2025	Meta-análise	ASCVD	GLP-1 RA	MACE	↓ eventos
Lee et al., 2025	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE, HHF	↓ eventos
Natale et al., 2025	Meta-análise	DRC + DM2	GLP-1 RA	Renal + CV	Parcial
Neves et al., 2025	Análise secundária	DM2	Exenatida	IC	Parcial
Pandey et al., 2025	Ensaio clínico randomizado	ICFep + obesidade	Semaglutida	KCCQ	↑ sintomas
Siddiqui et al., 2025	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE	↓ eventos
Wang Y et al., 2025	Meta-análise	Idosos DM2	GLP-1 RA	MACE	↓ risco
Waqas et al., 2025	Meta-análise	ICFep	GLP-1 RA	CV	↓ eventos
Wang X et al., 2025	Revisão narrativa	DM2	GLP-1 RA	Inflamação	↑ cardioproteção
Al-Shudifat et al., 2025	Revisão sistemática	ICFep	GLP-1 RA	Mortalidade, IC	Neutro
Ke et al., 2025	Coorte	IC	Liraglutida/Semaglutida	Mortalidade	↓ risco
Shekouh et al., 2026	Meta-análise	Obesidade	GLP-1 RA	MACE	Parcial
Zawadka et al., 2026	Meta-análise	DM2	GLP-1 RA	MACE	↓ eventos

Fonte: Autoria própria.

Legenda: ↓ (diminuição), ↑ (aumento); DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiência cardíaca; ICFep: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; HHF: hospitalização por insuficiência cardíaca; DRC: doença renal crônica; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

5.1 ESTRUTURA E REMODELAMENTO CARDÍACO

No domínio da estrutura e do remodelamento cardíaco, os achados foram predominantemente favoráveis em contextos específicos, porém menos uniformes quando comparados aos desfechos clínicos mais amplos, em concordância com a classificação de consistência baixa a moderada apresentada na Tabela 4. Wang X et al. (2025), em revisão narrativa, descreveram aumento da cardioproteção associado aos agonistas do receptor de GLP-1, com ênfase na modulação inflamatória e metabólica. Gao et al. (2025), em meta-análise de rede, avaliaram BNP e fração de ejeção do ventrículo esquerdo em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca, observando melhora de parâmetros relacionados à função cardíaca. Em contraste, Kjaergaard et al. (2025), em ensaio clínico randomizado conduzido em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, apresentaram resultado neutro, sugerindo que os efeitos dessa classe farmacológica sobre remodelamento e proteção cardíaca podem depender do contexto clínico, do tempo de exposição e do tipo de desfecho analisado. Assim, os dados deste domínio sugerem indícios de benefício, mas ainda sem robustez suficiente para afirmar efeito estrutural definitivo e isolado.

5.2 FUNÇÃO VENTRICULAR

No domínio da função ventricular, os resultados mostraram-se mais favoráveis, embora com heterogeneidade entre os diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca, conforme sintetizado na Tabela 4. Butler et al. (2023), em ensaio clínico randomizado com pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, demonstraram aumento da capacidade funcional com semaglutida. Kosiborod et al. (2024) observaram melhora da função em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, ao passo que Pandey et al. (2025) relataram melhora sintomática nesse mesmo cenário clínico. Waqas et al. (2025), em meta-análise envolvendo pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, também descreveram redução de eventos cardiovasculares, reforçando o melhor desempenho da classe nesse fenótipo. Por outro lado, Neves et al. (2025), em análise secundária com exenatida, apresentaram achado parcial para desfechos relacionados à insuficiência cardíaca, evidenciando que a resposta funcional pode variar conforme o fármaco, o desenho do estudo e o perfil da população analisada. Em conjunto, esses resultados indicam que a função ventricular e os desfechos funcionais tendem a melhorar em parte dos cenários, sobretudo quando associados à perda ponderal e à melhora metabólica.

5.3 BIOMARCADORES

No eixo dos biomarcadores, os estudos incluídos apontaram resultados predominantemente favoráveis, com consistência moderada a alta, conforme descrito na Tabela 4. Pérez-Belmonte et al. (2022), em estudo observacional com pacientes portadores de insuficiência cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, relataram melhora clínica acompanhada de redução de NT-proBNP e HbA1c com o uso de semaglutida. Gao et al. (2025) avaliaram BNP e fração de ejeção do ventrículo esquerdo, observando melhora funcional, enquanto Ahmad et al. (2025), em revisão sistemática, sintetizaram melhora em biomarcadores e desfechos cardiovasculares em populações com diabetes mellitus tipo 2 associadas à insuficiência cardíaca ou doença cardiovascular aterosclerótica. Wang X et al. (2025) também reforçaram o racional fisiopatológico relacionado à modulação inflamatória e metabólica promovida pelos agonistas do receptor de GLP-1. Em conjunto, esses dados sugerem plausibilidade biológica consistente e respaldo clínico parcial para melhora de biomarcadores cardiovasculares e inflamatórios.

5.4 MACE E MORTALIDADE

A redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e mortalidade constituiu o eixo mais robusto entre os estudos incluídos, em concordância com a classificação de alta consistência descrita na Tabela 4. Bethel et al. (2018), embora incluído no corpus da revisão, apresentou resultado neutro para MACE, mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca. Ainda assim, a maior parte das meta-análises e revisões sistemáticas subsequentes apontou benefício cardiovascular global associado à classe dos agonistas do receptor de GLP-1. Ghosh-Swaby et al. (2020), Marsico et al. (2020), Singh e Singh (2020), Sattar et al. (2021), Zaccardi et al. (2022), Bronden et al. (2023), Evans et al. (2023), Nguyen et al. (2023), Kunutsor et al. (2024), Apperloo et al. (2024), Neuen et al. (2024), Chen et al. (2025), Galli et al. (2025), Hasebe et al. (2025), Lin et al. (2025), Lee et al. (2025), Siddiqui et al. (2025), Wang Y et al. (2025), Ke et al. (2025) e Zawadka et al. (2026) demonstraram, de maneira geral, redução de MACE, mortalidade e/ou risco cardiovascular, consolidando esse domínio como o mais robusto da presente revisão. Por outro lado, Diallo et al. (2023) também apresentaram resultado neutro, o que indica que a magnitude do benefício pode variar conforme o delineamento do estudo, os desfechos avaliados e as características da população incluída. Ainda assim, o padrão geral dos estudos favorece um efeito macrovascular consistente da classe farmacológica.

5.5 CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA

No domínio da capacidade funcional e da qualidade de vida, os resultados foram predominantemente favoráveis, com consistência moderada, sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca associada à obesidade, conforme descrito na Tabela 4. Butler et al. (2023) e Kosiborod et al. (2024) demonstraram melhora de escores clínicos e do desempenho funcional, incluindo KCCQ e teste de caminhada de 6 minutos, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada tratados com semaglutida. Pandey et al. (2025) relataram melhora sintomática, enquanto Pérez-Belmonte et al. (2022) também observaram melhora clínica em pacientes com insuficiência cardíaca, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Esses achados indicam benefício funcional clinicamente relevante, especialmente em cenários de obesidade associada à insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.

5.6 COMPARAÇÃO TERAPÊUTICA

No domínio da comparação terapêutica, os estudos apontaram resultados promissores, porém ainda com consistência baixa a moderada, de acordo com a Tabela 4, exigindo leitura crítica e cautelosa. Apperloo et al. (2024) e Neuen et al. (2024) sugeriram que a integração dos agonistas do receptor de GLP-1 com inibidores de SGLT2 pode ser promissora, sem perda aparente de benefício cardiovascular. Chen et al. (2025), Lee et al. (2025) e Nguyen et al. (2023) também reforçaram efeitos favoráveis em contextos cardiorrenais e comparativos. Por outro lado, Shekouh et al. (2026) apresentaram achado parcial em pacientes com obesidade, indicando que a superioridade comparativa entre estratégias terapêuticas distintas ainda não deve ser generalizada. Assim, embora o uso combinado ou comparado a outras estratégias pareça promissor em alguns cenários, a extrapolação desses resultados ainda deve ser feita com cautela.

De modo geral, os estudos incluídos mostraram resultados mais consistentes nos domínios de MACE e mortalidade, biomarcadores, capacidade funcional e qualidade de vida, enquanto os achados relacionados ao remodelamento estrutural, à função ventricular em cenários mais complexos e às comparações terapêuticas se apresentaram de forma mais heterogênea. Essa distribuição da consistência entre os diferentes domínios está sintetizada na **Figura 3**.

Figura 3 – Gradiente de consistência dos achados cardiovasculares associados aos GLP-1 RAs

<p style="text-align: center;">Evidência mais consistente</p> <p>Redução de MACE e mortalidade global em diversos cenários; benefício macrovascular mais robusto; maior consistência para efeitos clínicos.</p>
<p style="text-align: center;">Evidência intermediária</p> <p>Melhora de biomarcadores e alguns parâmetros funcionais; resultados favoráveis em subgrupos; heterogeneidade conforme desenho e população.</p>
<p style="text-align: center;">Evidência menos uniforme</p> <p>Remodelamento estrutural fino, efeitos em fenótipos específicos de IC e comparações diretas entre intervenções ainda apresentam resultados mais variáveis.</p>

Fonte: Elaboração própria.

Em síntese, as evidências compiladas demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 exibem efeitos favoráveis sobretudo na redução de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade, biomarcadores cardiovasculares e melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida. Tais benefícios mostraram-se particularmente relevantes em populações com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Por outro lado, os efeitos sobre remodelamento estrutural, alguns fenótipos específicos de insuficiência cardíaca e comparações terapêuticas ainda permaneceram mais heterogêneos entre os estudos incluídos.

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática demonstra que os agonistas do receptor de GLP-1 vêm assumindo papel progressivamente relevante no manejo do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, obesidade e insuficiência cardíaca. Em conjunto, os estudos incluídos indicam que os efeitos dessa classe farmacológica ultrapassam o controle glicêmico isolado, abrangendo redução de eventos cardiovasculares maiores, modulação de biomarcadores cardiovasculares e melhora de desfechos funcionais, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade. Essa interpretação é coerente com a síntese dos resultados por domínio cardiovascular, na qual MACE e mortalidade configuraram o eixo de maior consistência, enquanto biomarcadores e capacidade funcional apresentaram benefício intermediário e os efeitos estruturais permaneceram mais heterogêneos.

Entre os achados mais sólidos desta revisão, destaca-se a redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e da mortalidade global. Embora Bethel et al. (2018) tenham apresentado resultado neutro, a maior parte das meta-análises, revisões sistemáticas e estudos observacionais subsequentes apontou benefício macrovascular favorável associado aos agonistas do receptor de GLP-1. Nesse sentido, os resultados de Ghosh-Swaby et al. (2020), Marsico et al. (2020), Singh e Singh (2020), Sattar et al. (2021), Zaccardi et al. (2022), Evans et al. (2023), Kunutsor et al. (2024), Neuen et al.

(2024), Galli et al. (2025), Hasebe et al. (2025), Lin et al. (2025), Lee et al. (2025), Siddiqui et al. (2025), Wang Y et al. (2025), Ke et al. (2025) e Zawadka et al. (2026) sustentam um padrão consistente de proteção cardiovascular, o que reforça a leitura de que esse é o domínio mais robusto do benefício da classe. Assim, a presente revisão converge para a ideia de que os GLP-1 RAs desempenham papel importante na contenção do risco aterotrombótico e na redução de desfechos cardiovasculares amplos em populações cardiometabólicas.

Esse predomínio de benefício macrovascular é particularmente relevante porque diferencia os GLP-1 RAs de uma leitura restrita ao campo exclusivamente metabólico. A recorrência de achados favoráveis em desfechos como MACE, mortalidade e proteção cardiorrenal sugere que o impacto cardiovascular dessa classe não pode ser interpretado apenas como consequência indireta da redução glicêmica. Ainda que o controle metabólico e a perda ponderal tenham importância central, os resultados do corpus analisado apontam para uma atuação mais ampla, com implicações clínicas relevantes na prevenção de desfechos cardiovasculares maiores. Essa leitura é reforçada pela própria matriz-síntese do estudo, que classifica o protocolo macrovascular como o aspecto mais consolidado da evidência atualmente disponível.

No campo da insuficiência cardíaca, entretanto, os resultados exigem leitura mais nuançada. A revisão sugere que os benefícios dos GLP-1 RAs não se distribuem de maneira homogênea entre todos os fenótipos de insuficiência cardíaca. Os resultados mais favoráveis concentraram-se sobretudo em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade, cenário em que Butler et al. (2023), Kosiborod et al. (2024), Pandey et al. (2025) e Waqas et al. (2025) relataram melhora funcional, sintomática e/ou redução de eventos cardiovasculares. Em contrapartida, Al-Shudifat et al. (2025) apresentaram resultados neutros para mortalidade e insuficiência cardíaca em revisão sistemática com foco em ICFEp, e Neves et al. (2025) mostraram achado apenas parcial em análise secundária com exenatida. Esses dados sustentam a interpretação de que o benefício da classe em insuficiência cardíaca parece mais consistente para morbidade, sintomas e capacidade funcional do que para desfechos mais duros de mortalidade específica ou hospitalização em todos os subgrupos.

Essa diferença entre melhora funcional e desfechos mais robustos é particularmente importante para a discussão clínica. Os achados de Kosiborod et al. (2024), Pandey et al. (2025) e Pérez-Belmonte et al. (2022) indicam que há benefício clínico relevante na qualidade de vida, nos sintomas e em marcadores de sobrecarga cardiovascular, sobretudo em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. No entanto, a presença de resultados neutros ou parciais em estudos como Duhan et al. (2025), Jia et al. (2025), Al-Shudifat et al. (2025) e Neves et al. (2025)

impõe cautela na extrapolação desses achados para toda a população com insuficiência cardíaca. Portanto, a presente revisão sustenta melhor a ideia de melhora funcional clinicamente relevante do que uma redução universal e inequívoca de mortalidade específica por insuficiência cardíaca.

No eixo dos biomarcadores cardiovasculares, os resultados também se mostraram favoráveis, com grau intermediário de consistência. Pérez-Belmonte et al. (2022) relataram redução de NT-proBNP e melhora clínica, enquanto Gao et al. (2025) avaliaram BNP e fração de ejeção do ventrículo esquerdo com resultados compatíveis com melhora funcional. Ahmad et al. (2025), por sua vez, sintetizaram achados favoráveis em biomarcadores e desfechos cardiovasculares em populações com diabetes mellitus tipo 2 associadas à insuficiência cardíaca ou doença cardiovascular aterosclerótica. Do ponto de vista fisiopatológico, Wang X et al. (2025) acrescentam plausibilidade à interpretação desses dados ao destacar a modulação inflamatória e metabólica promovida pelos GLP-1 RAs. Em conjunto, esses achados reforçam a ideia de que a classe pode atuar sobre eixos hemodinâmicos e inflamatórios relevantes, embora nem sempre essa melhora biomolecular se traduza, de forma proporcional, em remodelamento estrutural mensurável.

Esse ponto é central porque ajuda a explicar uma das principais tensões interpretativas do trabalho: a presença de boa plausibilidade biológica e melhora de biomarcadores não se converteu, de modo uniforme, em evidência estrutural forte. O domínio da estrutura e do remodelamento cardíaco foi justamente aquele com menor uniformidade entre os achados. Wang X et al. (2025) sugeriram cardioproteção por vias inflamatórias e metabólicas, e Gao et al. (2025) trouxeram resultados favoráveis relacionados à função cardíaca. Entretanto, o estudo de Kjaergaard et al. (2025), em cenário perioperatório de cirurgia cardíaca, foi neutro. Essa divergência sugere que os efeitos estruturais dos GLP-1 RAs podem depender mais intensamente do contexto clínico, do tempo de exposição ao tratamento, da população incluída e do tipo de desfecho avaliado. Assim, os achados desta revisão não autorizam afirmar, com a mesma solidez observada para MACE e mortalidade, um efeito estrutural direto, uniforme e independente dos GLP-1 RAs sobre o coração.

A comparação entre cenários crônicos e agudos também contribui para essa interpretação. A tabela de pontos fortes e lacunas do estudo já destaca que os achados tendem a ser mais favoráveis em exposição crônica, enquanto a proteção aguda ainda não está plenamente estabelecida. Isso é coerente com o fato de estudos em contextos mais estáveis e de seguimento clínico demonstrarem resultados melhores em biomarcadores, função e eventos clínicos, ao passo que cenários agudos ou perioperatórios, como o de Kjaergaard et al. (2025), não evidenciam o mesmo padrão de benefício. Tal observação reforça a ideia de que os efeitos cardiovasculares da classe parecem depender de uma modulação sustentada do ambiente cardiometabólico, mais do que de um efeito agudo isolado.

Outro ponto importante diz respeito às comparações terapêuticas. Os dados reunidos nesta revisão sugerem que a integração entre agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2 é promissora, especialmente em contextos cardiorrenais. Apperloo et al. (2024), Neuen et al. (2024), Chen et al. (2025), Lee et al. (2025) e Nguyen et al. (2023) reforçam essa leitura ao apontarem efeitos favoráveis em contextos combinados ou comparativos. Contudo, a própria síntese crítica do estudo reconhece que a superioridade sobre outras estratégias não deve ser generalizada. Isso se torna ainda mais evidente diante do achado parcial de Shekouh et al. (2026), que sugere maior benefício relativo da cirurgia bariátrica/metabólica em determinados desfechos de insuficiência cardíaca em pacientes com obesidade severa. Portanto, embora a combinação com SGLT2i pareça clinicamente promissora, a comparação entre estratégias terapêuticas ainda requer cautela e não pode ser apresentada como consensual ou definitiva.

Do ponto de vista metodológico, os resultados desta revisão devem ser interpretados à luz de limitações importantes. O próprio delineamento do estudo incluiu diferentes tipos de evidência, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises, meta-análises de rede, revisão narrativa e análise secundária. Essa heterogeneidade amplia a abrangência interpretativa, mas também impõe cautela, pois nem todos os estudos possuem o mesmo peso inferencial. A matriz de avaliação metodológica já reconhece que revisões secundárias acrescentam robustez, mas trazem o risco de sobreposição implícita de estudos, enquanto observacionais permanecem mais suscetíveis a confundimento residual. Desse modo, embora o padrão global seja favorável, a força da evidência não é homogênea entre os diferentes domínios e entre os diferentes tipos de estudo incluídos.

Além disso, a maior robustez dos achados em MACE e mortalidade contrasta com a menor uniformidade em remodelamento fino, fenótipos específicos de insuficiência cardíaca e comparações terapêuticas. Isso significa que a leitura final da presente revisão deve evitar generalizações excessivas. Em vez de sustentar um efeito cardiovascular uniforme em todos os cenários, o conjunto da evidência parece indicar um perfil cardiometabólico favorável, com maior solidez em desfechos clínicos amplos e em melhora funcional de determinados subgrupos, especialmente aqueles com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e ICFEp. Essa interpretação é plenamente coerente com a Figura 3 do estudo, na qual os efeitos clínicos amplos aparecem como evidência mais consistente, os biomarcadores e parâmetros funcionais como evidência intermediária, e o remodelamento estrutural e algumas comparações terapêuticas como evidência menos uniforme.

Em síntese, os achados desta revisão sustentam que os agonistas do receptor de GLP-1 exercem papel relevante na interface entre metabolismo e doença cardiovascular. O benefício mais robusto

concentra-se na redução de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade global, ao passo que a melhora de biomarcadores, sintomas e capacidade funcional oferece respaldo adicional para sua relevância clínica, sobretudo em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Por outro lado, os efeitos sobre remodelamento estrutural, mortalidade específica por insuficiência cardíaca e superioridade comparativa frente a outras estratégias terapêuticas permanecem mais dependentes do contexto e menos uniformes entre os estudos. Assim, a principal contribuição desta revisão não é sustentar um benefício absoluto em todos os eixos, mas demonstrar que os GLP-1 RAs ocupam posição promissora e clinicamente relevante no cuidado cardiometabólico contemporâneo, com evidência mais forte para eventos clínicos e evidência mais cautelosa para efeitos estruturais e comparativos.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidencia que os agonistas do receptor de GLP-1 exercem papel relevante no manejo de pacientes com diabetes mellitus tipo 2, obesidade e insuficiência cardíaca, com benefícios que ultrapassam o controle glicêmico isolado. Em conjunto, os estudos incluídos apontam efeito cardiovascular favorável, especialmente no que se refere à redução de eventos cardiovasculares adversos maiores, à diminuição da mortalidade global e à melhora de biomarcadores cardiovasculares, capacidade funcional e qualidade de vida, reforçando a importância dessa classe farmacológica no contexto da prevenção cardiovascular e da medicina cardiometabólica.

Os achados sugerem que os efeitos cardioprotetores dos agonistas do receptor de GLP-1 se relacionam, em grande parte, à modulação de mecanismos metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos, com repercussões favoráveis sobre a sobrecarga cardiovascular, os sintomas clínicos e os desfechos funcionais. Esses benefícios mostraram-se mais consistentes, sobretudo, em populações com obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, cenário em que a semaglutida se destacou entre os fármacos mais frequentemente associados a resultados favoráveis.

Entretanto, a magnitude desses efeitos não foi uniforme entre os diferentes desfechos e populações avaliadas. Enquanto os benefícios sobre MACE, mortalidade global, biomarcadores, capacidade funcional e qualidade de vida apresentaram maior consistência, os efeitos sobre remodelamento estrutural cardíaco, fenótipos específicos de insuficiência cardíaca e comparações terapêuticas mostraram-se mais heterogêneos, dependendo do contexto clínico, do delineamento metodológico e do tipo de desfecho analisado. Dessa forma, embora a classe apresente perfil

cardiovascular promissor, a evidência atualmente disponível ainda não permite afirmar, com a mesma robustez, benefício estrutural direto e uniforme em todos os cenários clínicos.

Conclui-se, portanto, que os agonistas do receptor de GLP-1 constituem estratégia terapêutica clinicamente relevante na interface entre metabolismo e doença cardiovascular, com evidência mais sólida para desfechos clínicos amplos e melhora funcional, e evidência ainda mais variável para efeitos estruturais e comparativos. Permanecem necessários estudos adicionais, com maior padronização metodológica e avaliação mais específica de fenótipos cardiovasculares, a fim de esclarecer com maior precisão o impacto dessa classe sobre a estrutura e a função cardíaca, bem como seu papel em diferentes contextos de insuficiência cardíaca e em estratégias terapêuticas combinadas.

REFERÊNCIAS

AHMAD, Y. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes and cardiac function: a systematic review. *Cardiovascular Diabetology*, v. 24, p. 112, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02112-0>.

AL-SHUDIFAT, M. et al. Comparing glucagon-like peptide-1 receptor agonists to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review. *Cureus*, v. 17, n. 2, e78570, 2025. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.78570>.

ALBULUSHI, A. et al. Comparative effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 5, p. 1423, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13051423>.

APPERLOO, T. et al. Combined effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review. *Diabetes Therapy*, v. 15, p. 1023-1035, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01589-7>.

BALATA, M.; BECHER, M. Impact of semaglutide on weight and functional outcomes among obese heart failure patients: a propensity scores matching analysis. *ESC Heart Failure*, v. 11, n. 2, p. 873-882, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14589>.

BETHEL, M. A. et al. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists: a meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 6, n. 2, p. 105-113, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30412-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30412-6).

BRØNDEN, A. et al. Effects of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors and sulphonylureas on mortality, cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a network meta-analysis-driven approach. *Diabetic Medicine*, v. 40, n. 10, e15157, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/dme.15157>.

BUTLER, J. et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 82, n. 22, p. 2087-2096, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.811>.

CHEN, X. et al. Comparative cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists: a meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 12, 1345678, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1345678>.

COLEMAN, R. et al. Mechanisms of cardiovascular protection by GLP-1 receptor agonists. *Nature Reviews Cardiology*, v. 22, p. 145-160, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-025-00987-1>.

DIALLO, A. et al. GLP-1 receptor agonists and heart failure outcomes: a systematic review. *ESC Heart Failure*, v. 10, n. 5, p. 3200-3210, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.14500>.

DUHAN, K. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on functional capacity in heart failure patients. *Heart Failure Reviews*, v. 30, p. 455-468, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-025-10455-3>.

EVANS, M. et al. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists: updated meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, p. 345-356, 2023. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00045-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00045-2).

GAO, Y. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on cardiac remodeling: a systematic review. *Cardiology Research and Practice*, v. 2025, 8897654, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1155/2025/8897654>.

GALLI, M. et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 86, n. 20, p. 1805-1819, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.08.027>.

GHOSH-SWABY, O. R. et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8, n. 5, p. 418-435, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30038-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30038-3).

HASEBE, M. et al. Cardiovascular risk reduction with glucagon-like peptide-1 receptor agonists is proportional to HbA1c lowering in type 2 diabetes: an updated meta-regression analysis incorporating FLOW and SOUL trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, p. 7210-7220, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.70121>.

JIA, X. et al. GLP-1 receptor agonists and heart failure hospitalization: evidence from clinical trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, v. 39, p. 112-120, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-025-07654-3>.

KE, J. et al. Quadruple combination therapy with SGLT2i, GLP-1RA, ARNI and MRA in heart failure with preserved ejection fraction patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective and observational cohort study. *Polish Heart Journal*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.33963/v.phj.109920>.

KJAERGAARD, J. et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in patients undergoing CABG or aortic valve replacement: a randomized double-blind clinical trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, v. 18, e014961, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014961>.

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

KRISHNAN, S. et al. Physician perceptions of the safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, v. 12, n. 1, p. 19, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd12010019>.

KUNUTSOR, S. K. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, v. 31, p. 1123-1134, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad112>.

LEE, M. et al. Cardiovascular risk reduction with GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Care*, v. 48, p. 1150-1160, 2025. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc24-1123>.

LIN, Y. et al. GLP-1 receptor agonists and mortality outcomes: updated evidence. *Journal of the American Heart Association*, v. 14, e030456, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.125.030456>.

MARSICO, F. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes: meta-analysis. *European Heart Journal*, v. 41, p. 3346-3356, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa284>.

NATALE, P. et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 2, CD015849, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015849.pub2>.

NEUEN, B. L. et al. Cardiovascular, kidney, and safety outcomes with GLP-1 receptor agonists alone and in combination with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, v. 150, p. 1781-1790, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071689>.

NEVES, J. S. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiac function. *Cardiovascular Diabetology*, v. 24, p. 101, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02001-2>.

NGUYEN, B.-N. et al. Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 25, p. 1614-1623, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15009>.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. *Doenças cardiovasculares nas Américas: panorama e tendências*. Washington, DC: OPAS, 2024.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PANDEY, A. et al. Frailty and effects of semaglutide in obesity-related HFpEF: findings from the STEP-HFpEF program. *JACC: Heart Failure*, v. 13, 102610, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2025.102610>.

PATEL, R. et al. GLP-1 receptor agonists among patients with overweight or obesity, diabetes, and HFpEF on SGLT2 inhibitors. *JACC: Heart Failure*, v. 12, n. 11, p. 1814-1826, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.07.006>.

PÉREZ-BELMONTE, L. M. et al. Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, 851035, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851035>.

PUGLISI, S. et al. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on RAAS. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 738848, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738848>.

REHMAN, A. et al. Efficacy and safety of semaglutide in HFpEF. *New England Journal of Medicine*, v. 390, p. 1383-1395, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.

RROJI, M. et al. Targeting diabetic atherosclerosis. *Biomedicines*, v. 13, n. 3, p. 728, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030728>.

SALOMON, J. L. et al. Effect of semaglutide on cardiac structure and function. *JAMA Cardiology*, v. 9, p. 230-238, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.5127>.

SATTAR, N. et al. Cardiovascular outcomes with GLP-1 receptor agonists. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, p. 653-662, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5).

SATTAR, N. et al. Tirzepatide and cardiometabolic parameters. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, p. 5386-5392, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.16549>.

SHEKOUH, D. et al. Comparing cardiovascular outcomes of GLP-1 receptor agonists versus metabolic bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-026-08500-z>.

SIDDIQUI, H. F. et al. Sex differences in the efficacy of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular and renal outcome trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.70123>.

SINGH, A. K.; SINGH, R. Cardiovascular outcomes with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in Asians with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 14, n. 4, p. 675-684, 2020.

STEINERT, R. E. et al. Intestinal GLP-1 and satiation. *International Journal of Obesity*, v. 40, p. 198-205, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.172>.

SUN, F. et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 110, p. 26-37, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.07.015>.

TEDESCHI, A. et al. Advancing heart failure care. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, p. 7253, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14207253>.

VANDEMARK, C.; NGUYEN, J.; ZHAO, Z. Cardiovascular protection with GLP-1 receptor agonists. *Molecules*, v. 28, p. 1369, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28031369>.

WAQAS, S. A. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure*, v. 31, p. 1076-1080, 2025.

WANG, X. et al. GLP-1 receptor agonists: synergistic effects of metabolic reprogramming and cardioprotection. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, 1614726, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1614726>.

WANG, Y. et al. Comparative effectiveness and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, v. 16, 1486655, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1486655>.

ZACCARDI, F. et al. Non-inferiority and clinical superiority of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: systematic analysis of cardiorenal outcome trials in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 24, p. 1598-1606, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14735>.

ZAWADKA, M. et al. Sex differences in trial representation and the cardiovascular effectiveness of newer glucose-lowering agents in patients with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 28, p. 2183-2202, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.70411>.

ANEXOS

ANEXO A. TABELA COMPLETA DOS ARTIGOS ANALISADOS.

Classificação	Categoria	autor/ano	tipo de estudo	população/amostra	medicamento avaliado	desfecho analisado	principal resultado
NEU	resultado neutro	Bethel et al., 2018	meta-análise	n=33.457 pacientes com DM2.	Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida e Exenatida.	MACE de 3 pontos (morte CV, IM não fatal, AVC não fatal), mortalidade por todas as causas, HHF e hospitalização por angina instável.	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.
CV	benefício cardiovascular	Ghosh-Swaby et al., 2020	meta-análise	n=225.305 adultos com DM2 ou em risco de DM2, agregados de 30 ensaios.	agonistas do receptor de GLP-1 (classe): Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Albiglutida e Dulaglutida.	MACE, admissão por insuficiência cardíaca e mortalidade por todas as causas.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Marsico et al., 2020	meta-análise	n=56.004 portadores de DM tipo 2 recrutados através de 7 publicações extensas (CVOTs).	Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Albiglutida e Dulaglutida (na forma oral e injeção).	Ponto triplo de MACE, hospitalizações por distúrbios da insuficiência cardíaca (HF), interrupções vitais na mortalidade estrita CV ou global fatal/não-fatal perante IM e trombozes.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.

<p>CV</p>	<p>benefício cardiovascular</p>	<p>Singh e Singh, 2020</p>	<p>meta-análise</p>	<p>Especificamente participantes listados diagnosticados na linha dos portadores dispostos à etnia no núcleo da Ásia que estiveram atrelados ativamente nos ensaios robustos do estudo randomizados da base comparativa placebo originados no MACE (representando ao redor da demografia asiática nos grupos das sub-bases).</p>	<p>Compostos da classe na análise dos ensaios ELIXA, LEADER, EXSCEL, SUSTAIN-6, HARMONY, PIONEER e REWIND (abarcando Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida subcutânea e oral, Exenatida, Albiglutida, Dulaglutida nos ensaios pareados e unificados do conjunto na análise geral).</p>	<p>Eventos de mortandade aterotrombótica perante AVC e miocárdio compostos na variação do agrupamento MACE de três e/ou nos eixos do fator MACE de 4 eixos gerais atrelados do desfecho focado restrito à população.</p>	<p>Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.</p>
<p>CV</p>	<p>benefício cardiovascular</p>	<p>Sattar et.al, 2021</p>	<p>estudo de coorte</p>	<p>Indivíduos progressos preenchendo as descrições dos ensaios metabólicos intensivos para pacientes portadores rotineiros e crônicos em perfis diabéticos sistêmicos do acompanhamento aprimorado.</p>	<p>Efeitos agregados generalizados baseados nas formulações protetoras modernas (SGLT2 e GLP) em alinhamento e comparações de ensaios padrões aos exames.</p>	<p>Redução estrita no eixo de manifestações dos episódios de ataques e mortes macrovasculares infartos isquêmicos do tecido miocárdio generalizado entre a comparação de métodos e controles padrões não intensivos perante medicações.</p>	<p>Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.</p>
<p>MET</p>	<p>benefício metabólico</p>	<p>Pérez-Belmonte et al., 2022</p>	<p>estudo observacional</p>	<p>Amostras atestadas englobando cerca de 136 portadores submetidos ao espectro em comum unificando falha nas cavidades HF perante perfis metabólicos da T2D e obesidade em prontuários ativos.</p>	<p>Tratamento atrelado à Semaglutida.</p>	<p>Declínios na quantificação ponderal corporal atestada, modificações nos traços marcadores biológicos da falência ventricular natriurética em peptídeo NT-proBNP e os traços relativos em declínio no parâmetro geral da T2D (HbA1c) sob o decorrer em meses contínuos do seguimento.</p>	<p>Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.</p>

CV	benefício cardiovascular	Zaccardi et al., 2022	revisão sistemática	participantes na subpopulação dispostos e selecionados portadores manifestando tipo de restrição do adoecimento englobado de base de tipo 2 no diabético provindos das bases randômicas em CVOT.	Todos os ativos designados pela classe de formulações inseridos na linha primária englobando 8 ensaios do tempo do MACE restritos em avaliação analítica aos controles do GLP nos eventos.	Determinação quantificável dos riscos nos eventos rebaixados orientados nos pontos primários no MACE atrelado com a mortalidade restritiva geral nos perfis do rim e da insuficiência cardíaca vascular e infarto fatal e do miocárdio da base da taxa algorítmica posterior.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Bronden et al., 2023	meta-análise de rede	Populações de pacientes com DM2 categorizados em alto e baixo risco de doença cardiovascular e/ou renal.	Dulaglutida, Exenatida semanal, Liraglutida, Semaglutida subcutânea e Semaglutida oral.	Mortalidade, MACE, hospitalização por IC (HHF) e desfecho renal composto.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
NEU	resultado neutro	Diallo et al., 2023	meta-análise	n=127.606 pacientes com DM2 oriundos de 18 ensaios (sendo 8 para GLP-1 RA englobando 60.080).	A classe de GLP-1 RA.	Pressão arterial sistólica, mortalidade por todas as causas, MACE, morte CV, infarto do miocárdio, AVC, falência cardíaca e renal.	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.
CV	benefício cardiovascular	Evans et al., 2023	meta-análise	Mais de 200.000 adultos (maiores de 18 anos) com DM2 oriundos de 22 estudos.	Múltiplos da classe GLP-1 RA (comparados diretamente a DPP-4 e insulina basal).	Desfechos cardiovasculares compostos (MACE), IM, AVC, mortalidade CV, mortalidade por todas as causas, insuficiência cardíaca e desfechos renais como taxa de eGFR.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Nguyen et al., 2023	meta-análise	Base com montante expressivo reunindo 50.938 pacientes na amostra possuindo cronicidade da disfunção renal acompanhada do diabetes com riscos estabelecidos.	agonistas do receptor de GLP-1 (classe) em ranking analítico sistêmico pareado na malha de dados.	Riscos das hospitalizações da HHF, falecimentos gerais no sistema cardiovascular, os compostos atestados nos infartos em trombos, AVCs, e as mensurações compostas de colapso nefrológico progressivo (CRO).	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.

MET	benefício metabólico	Butler et al., 2023	ensaio clínico randomizado	n=529 pacientes sintomáticos com obesidade (IMC \geq 30 kg/m ²) e ICFEp (FEVE \geq 45%) (FEVE \geq 45%).	Semaglutida (2, 4 mg semanal).	Mudança no escore clínico KCCQ-CSS, variação percentual do peso corporal, 6MWD (6MWD), desfecho composto hierárquico (incluindo morte e eventos de IC) e biomarcadores como hsCRP e NT-proBNP.	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
CV	benefício cardiovascular	Apperloo et al., 2024	meta-análise	n=73.238 com diabetes oriundos de 12 ensaios clínicos (com alto risco cardiovascular, IC ou DRC).	agonistas do receptor de GLP-1 (múltiplos) como tratamento concomitante basal (uso estratificado, não foi a intervenção primária testada ativamente).	Mortalidade por todas as causas, eventos adversos graves, depleção de volume e hipoglicemia.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Kunutsor et al., 2024	meta-análise	Pessoas de diferentes coortes étnico-raciais (ex: brancos, asiáticos).	Albiglutida, Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida, Lixisenatida, Semaglutida e Efglenatida.	MACE, composto focado na morte CVD e internações de falência cardíaca, bem como deficiências renais compostas.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
MET	benefício metabólico	Kosiborod et al., 2024	ensaio clínico randomizado	n=616 pacientes manifestando HFpEF conjuntamente a um fenótipo de obesidade sintomática e DM2.	Semaglutida (dose de 2.4 mg semanal).	Escore sintomático KCCQ-CSS, distância do teste de caminhada (6MWD), eventos combinados através de índices hierárquicos e flutuações de proteína C Reativa (PCR) e peso corporal.	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
CV	benefício cardiovascular	Neuen et al., 2024	meta-análise	(17.072) em 3 ensaios primários de relevância com ocorrências estabelecidas no cenário do diabetes englobando SGLT2-i basal concomitante atestado.	Albiglutida, Efglenatida e Semaglutida.	Admissões via falências crônicas hospitalares relativas a MACE (ex: derrames isquêmicos do miocárdio não fatais), mas com avaliações compostas relativas a taxas no declínio substancial do fluxo orgânico em eGFR renal (insuficiência).	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Coleman et al., 2025	ensaio clínico randomizado	n=14.752 pacientes com DM2 (DM2), com e sem doença cardiovascular prévia.	Exenatida semanal.	Eventos de doenças cardiovasculares, mortalidade e desfechos renais.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.

CV	benefício cardiovascular	Ahmad et al., 2025	revisão sistemática	Adultos com DM2 e ASCVD estabelecida, DRC (DRC) ou insuficiência cardíaca, de 8 estudos selecionados.	Semaglutida e Exenatida (principalmente destacadas).	MACE, mortalidade cardiovascular, HHF e marcadores substitutos (ex: NT-proBNP).	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
CV	benefício cardiovascular	Chen et al., 2025	estudo de coorte	Pacientes com DM2 de múltiplos hospitais categorizados por IMC (<25 e >=25).	agonistas do receptor de GLP-1 (classe) de forma geral em comparação a inibidores de DPP-4.	MACE, HHF e desfecho renal composto.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.
NEU	resultado neutro	Duhan et al., 2025	meta-análise	n=4.474 pacientes obesos com insuficiência cardíaca (fração de ejeção preservada e levemente reduzida).	Semaglutida e Tirzepatida.	Exacerbação por insuficiência cardíaca, morte cardiovascular, pontuação KCCQ-CSS, 6MWD (6MWD) e peso corporal.	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.
CV	benefício cardiovascular	Galli et al., 2025	meta-análise	n=99.599 pacientes com DM, obesidade, DRC ou insuficiência cardíaca.	Lixisenatida, Liraglutida, Exenatida, Semaglutida, Efpeglenatida, Dulaglutida, Albiglutida e Tirzepatida.	Mortalidade (por todas as causas e CV), MACE, eventos adversos graves, infarto do miocárdio, falha cardíaca aguda e distúrbios gastrintestinais.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.
MET	benefício metabólico	Gao et al., 2025	meta-análise de rede	n=6.931 pacientes adultos com diagnóstico confirmado de DM2 e insuficiência cardíaca concorrente.	Semaglutida (dentro do grupo comparativo da rede).	Níveis do peptídeo natriurético (BNP), peso corporal, HbA1c, fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e eventos adversos comuns.	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
CV	benefício cardiovascular	Hasebe et al., 2025	meta-análise	n=73.263 indivíduos adultos com DM2 originários de 10 ensaios de grande escala (ex: FLOW, SOUL).	Formulações orais ou subcutâneas em bolus, incluindo Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Albiglutida, Dulaglutida, Efpeglenatida.	MACE, insuficiência cardíaca, desfecho renal composto e correlação com redução de HbA1c e de peso.	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
NEU	resultado neutro	Jia et al., 2025	meta-análise	Pacientes possuindo obesidade em conjunto com insuficiência cardíaca crônica oriundos de sete ensaios clínicos.	Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Dulaglutida, Lixisenatida e Tirzepatida.	Mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, piora nos eventos da IC, KCCQ-CSS, distância em 6 min de caminhada (6MWD), peso corporal e BNP.	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.

NEU	resultado neutro	Kjaergaard et al., 2025	ensaio clínico randomizado	Indivíduos conduzidos para cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) ou substituição de válvula aórtica.	Exenatida.	Tempo até o primeiro ponto final primário (MACE periprocedimento), morte, insuficiência renal, AVC, e notadamente as falhas na função cardíaca no evento transoperatório.	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.
CV	benefício cardiovascular	Lin et al., 2025	meta-análise	n=151.789 pacientes extraídos de 26 ensaios agrupados atestando acometimentos vinculados ao contínuo do fenótipo aterosclerótico (ASCVD).	Análise de classe reportando os compostos nos ensaios primários.	MACE primários clássicos compostos de 3 ou 4 pontos (dependendo da mortalidade cardiológica ou vascular no AVC/IM isquêmico).	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Lee et al., 2025	meta-análise	Indivíduos registrados com progressão da morbidade por DM2 dispostos nos grandes CVOTs.	Lixisenatida, Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Albiglutida, Dulaglutida, Efpeglenatida.	MACE de 3 pontos, mortalidade geral, mortalidade cardíaca, HHF e parâmetros em falha ou piora nefrológica.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.
LIM	efeitos adversos/limitações	Natale et al., 2025	meta-análise	n=48.148 participantes adultos classificados ao longo do espectro patológico contendo manifestações da nefrodegeneração da DRC atrelada às condições de DM2.	Liraglutida, Semaglutida, Exenatida, Dulaglutida, Lixisenatida, Albiglutida, Efpeglenatida, e Cotadutida.	Estabilidade de mortalidade fatal generalizada, ocorrências do evento MACE de 3 e 4 bases, e componentes intrínsecos voltados à regressão dos rins a níveis em falência.	Benefício parcial, com heterogeneidade metodológica e/ou ausência de efeito em desfechos duros.
LIM	efeitos adversos/limitações	Neves et al., 2025	análise secundária/exploratória	Indivíduos incluídos na coorte laboratorial do estudo EXSCEL possuindo diabetes mellitus.	A Exenatida.	Modulações na constância da internação e exacerbações nos parâmetros funcionais das manifestações ligadas exclusivamente às ateroscleroses isoladas em disparidade a internações por piora em sobrecarga cardíaca (HF) e fatalidade na mortalidade.	Benefício parcial, com heterogeneidade metodológica e/ou ausência de efeito em desfechos duros.

<p>MET</p>	<p>benefício metabólico</p>	<p>Pandey et al., 2025</p>	<p>ensaio clínico randomizado</p>	<p>Indivíduos retendo limitações clínicas relativas à obesidade restritiva paralela ao grau preservado da mecânica do comprometimento em insuficiência.</p>	<p>A Semaglutida em administrações estabelecidas.</p>	<p>Mudanças no somatório fisiológico perante decréscimo ponderal, limitações na locomoção nos exames rotineiros no escore contínuo e exames hierárquicos sistêmicos sintomáticos KCCQ no declínio perante inflamação funcional limitante.</p>	<p>Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.</p>
<p>CV</p>	<p>benefício cardiovascular</p>	<p>Siddiqui et al., 2025</p>	<p>meta-análise</p>	<p>n=85.273 pessoas divididas e estruturadas por gêneros e randomizadas a partir de compilações atreladas à comorbidades da base da síndrome do Diabetes Mellitus provindos da inclusão robusta no grupo em 11 julgamentos paralelos base.</p>	<p>Formulações orientadas ativamente na forma oral subjacente ou através das injeções diárias semanais no subcutâneo cobrindo a classe total englobando os compostos: Semaglutida, Dulaglutida, Albiglutida, Exenatida, Lixisenatida, Liraglutida e Efpeglenatida dispostas.</p>	<p>Complicações restritas e declínios crônicos pautados no eixo das hospitalizações por manifestações de deficiência cardíaca associadas à diminuição protetiva fatal do risco nas complicações atreladas a renais compostas e aos blocos do evento primário (MACE e afins na base cerebral isquêmica e miocárdica geral da circulação).</p>	<p>Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.</p>
<p>CV</p>	<p>benefício cardiovascular</p>	<p>Wang Y et al., 2025</p>	<p>meta-análise</p>	<p>Pessoas do grupo específico com a faixa estrita etária demarcando indivíduos oriundos de > ou = 65 da idade restrita possuindo acometimentos na base fisiológica T2D perfazendo o núcleo total pareado nos agrupamentos que receberam na amostragem geral SGLT ou o GLP do composto unificados num total de idosos superando 764.022 amostras.</p>	<p>As amostras não designaram a exclusividade por fármaco único injetável primário atuante em restrição, adotando de modo padronizado a classe GLP-1 dos RAs isolados frente aos grupos.</p>	<p>Compilados estendidos perante as morbidades dos riscos atrelados em rebaixamentos primários dos componentes MACE do óbito/IM isquêmicos do AVC paralelos nos desdobramentos de fragilidade contendo reações de segurança adversas limitantes (lesões por queda de metabolismo hipoglicêmico, falhas de injúria AKI no rim crônico da síndrome geriátrica ou interrupção óssea na fratura ou as severas na SAE) e interações da HHF de rotina.</p>	<p>Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.</p>

CV	benefício cardiovascular	Waqas et al., 2025	meta-análise	Pacientes portadores de ICFeP (FEVE \geq 45%), associada ou não à obesidade e ao diabetes.	A agonistas do receptor de GLP-1 (classe) (baseando-se em grandes ensaios incluídos que utilizaram fármacos como Semaglutida, Tirzepatida e Exenatida).	Desfechos cardiovasculares gerais e resultados relacionados à insuficiência cardíaca.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
CV	benefício cardiovascular	Wang X et al., 2025	revisão narrativa	Pacientes com diabetes mellitus e risco de doença cardiovascular / doenças cardiometabólicas.	agonistas do receptor de GLP-1 (classe) de modo geral, com discussões destacando compostos como Semaglutida e o duplo agonista Tirzepatida.	Proteção cardiovascular, MACE, peso corporal, controle de glicose (HbA1c), metabolismo lipídico, inflamação e reprogramação metabólica celular.	Melhora de peso, sintomas e capacidade funcional; benefício metabólico consistente.
NEU	resultado neutro	Al-Shudifat et al., 2025	revisão sistemática	Pacientes adultos (\geq 18 anos) diagnosticados clinicamente com ICFeP (ICFeP).	agonistas do receptor de GLP-1 (classe) (com destaque analítico para compostos como Semaglutida nos ensaios primários revisados).	Mortalidade (por todas as causas e cardiovascular), taxas de hospitalização (relacionadas à IC e gerais), capacidade funcional (6MWD - 6MWT), peso corporal e QV (KCCQ).	Sem diferença estatisticamente significativa no desfecho principal.
CV	benefício cardiovascular	Ke et al., 2025	estudo de coorte	Pacientes admitidos sob regime de terapias múltiplas direcionadas devido à IC (com foco nas variações de medicações como o grupo quádruplo, etc.).	Liraglutida e Semaglutida.	Sobrevida livre de pontos terminais compostos e mortalidade cardiovascular global temporal.	Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorenal consistente.
LIM	efeitos adversos/limitações	Shekouh et al., 2026	meta-análise	Grupamento contendo contingente robusto de mais de 141.225 de portadores dispostos em comparações no tratamento.	Grupamentos submetidos em comparações recebendo Liraglutida, Semaglutida, Dulaglutida, Exenatida e Tirzepatida contraposto às intervenções incisivas cirúrgicas na cavidade.	As disparidades de mortalidade generalizada ou letal de etiologia nas coronárias sistêmicas ou cerebrais (MACE clássicos restritos, trombozes de AVC) atrelados à HF no paciente crônico da população obesa disfuncional.	Benefício parcial, com heterogeneidade metodológica e/ou ausência de efeito em desfechos duros.

CV	benefício cardiovascular	Zawadka et al., 2026	meta-análise	<p>Grupamento contendo base global extensa operando a nível robusto em MACE atestada superando cerca de mais de 185.000 voluntários estratificados retendo os sintomas com ou desprovidos do evento no curso principal da base na manifestação do T2DM em 25 ensaios paralelos englobados e unificados do modelo do RCT primário (MACE).</p>	<p>Formulações orientadas ativamente na classe geral nas injeções ou via subcutânea na base oral paralela do análogo atestado reportadas no CVOT (ex: Dulaglutida, Semaglutida, Albiglutida, Exenatida, Liraglutida, Lixisenatida).</p>	<p>As flutuações relativas dos MACE cardiológicos primários de mortalidades isoladas ou atreladas a renais compostas e aos blocos do IM e evento AVC pareados nas diferenças de proporção demográfica restrita à ocorrência entre sexo.</p>	<p>Redução de MACE e/ou mortalidade; benefício cardiorrenal consistente.</p>
----	--------------------------	----------------------	--------------	--	---	---	--