

**IMPACTO DOS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 SOBRE OS DESFECHOS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 E
OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

**IMPACT OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS ON CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN
PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY: A LITERATURE
REVIEW.**

Ewerton Sisnando Araújo Amorim¹, Joyce Maria Brandão de Alencar¹, Claudjane Cavalcante dos Santos¹, Juliana
Lopes Coelho¹, Gabriel Monteiro Arnozo², Maria Júlia de Freitas Cavalcante¹.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya; 2. Professor do
curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Garanhuns - Afya.
mariafreitascav2022@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 constituem uma classe de medicamentos inicialmente desenvolvida para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, mas que demonstrou benefícios que transcendem o controle glicêmico, incluindo redução ponderal e proteção cardiovascular. A associação entre diabetes mellitus tipo 2, obesidade e elevado risco cardiovascular torna relevante a compreensão do papel desses agentes na modificação de desfechos cardiovasculares. **Objetivo:** Analisar o impacto dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 sobre os desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, considerando mecanismos de ação e evidências clínicas. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, utilizando descritores relacionados a agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1, desfechos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e obesidade. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, estudos de desfecho cardiovascular, meta-análises e revisões sistemáticas publicados entre 2019 e 2026. **Resultados:** Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 demonstraram redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular. Esses benefícios relacionam-se à melhora do controle glicêmico, redução ponderal, pressão arterial, inflamação e função endotelial. **Conclusão:** Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 representam importante estratégia no manejo cardiometabólico, com benefícios cardiovasculares relevantes em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e obesidade.

Palavras-chaves: Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Doenças Cardiovasculares. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. Avaliação de Resultados em Cuidados de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are medications initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus, but they have demonstrated benefits beyond glycemic control, including weight reduction and cardiovascular protection. The association between type 2 diabetes mellitus, obesity, and high cardiovascular risk highlights the importance of understanding the role of these agents in modifying cardiovascular outcomes. **Objective:** To analyze the impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, considering their mechanisms of action and clinical evidence. **Methods:** This is a narrative literature review conducted in the PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library databases, using descriptors related to glucagon-like peptide-1 receptor agonists, cardiovascular outcomes, type 2 diabetes mellitus, and obesity. Randomized clinical trials, cardiovascular outcome studies, meta-analyses, and systematic reviews published between 2019 and 2026 were selected. **Results:** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists demonstrated a reduction in the risk of major adverse cardiovascular events, including myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death. These benefits are associated with improved glycemic control, weight reduction, blood pressure, inflammation, and endothelial function. **Conclusion:** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists represent an important strategy in cardiometabolic management, providing relevant cardiovascular benefits in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Cardiovascular Diseases. Diabetes Mellitus, Type 2. Obesity. Outcome Assessment, Health Care.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade constituem uma dupla epidemia global, com impacto significativo sobre a morbimortalidade cardiovascular.^{1,2} Pacientes com DM2 apresentam maior risco de doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC).² A obesidade, por sua vez, atua como fator de risco independente e agravante do perfil metabólico, contribuindo para resistência insulínica, dislipidemia e inflamação crônica.³ Nesse contexto, estratégias terapêuticas que associem controle glicêmico, redução ponderal e proteção cardiovascular assumem relevância na prática clínica.

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento do DM2, mas demonstraram benefícios que ultrapassam o controle glicêmico.⁴ Esses agentes promovem secreção de insulina dependente de glicose, redução da liberação de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e aumento da saciedade, contribuindo para o controle metabólico e a redução ponderal. Estudos

de desfecho cardiovascular demonstraram redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) com agentes como liraglutida e semaglutida. O estudo SELECT também demonstrou benefício cardiovascular da semaglutida em indivíduos com obesidade ou sobrepeso e doença cardiovascular estabelecida, mesmo na ausência de diabetes.⁵

Apesar das evidências crescentes, permanecem questões quanto à magnitude dos benefícios entre os diferentes agentes e aos mecanismos cardiovasculares que independem da redução glicêmica e ponderal. Diante da elevada associação entre DM2, obesidade e risco cardiovascular, esta revisão teve como objetivo analisar o impacto dos agonistas do receptor GLP-1 sobre os desfechos cardiovasculares, considerando seus mecanismos de ação e principais evidências clínicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, conduzida a partir de buscas nas bases PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, no período de julho a agosto de 2026. Foram utilizados, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, os descritores: “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists”, “Cardiovascular Diseases”, “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Obesity”, “Outcome Assessment”, “Health Care”, “liraglutide”, “semaglutide”, “dulaglutide”, “exenatide”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de desfecho cardiovascular, meta-análises e revisões sistemáticas publicados entre 2019 e 2026, nos idiomas inglês, português e espanhol.

RESULTADOS

3.1. Mecanismos de ação e efeitos cardiovasculares dos GLP-1 RAs

Os agonistas do receptor GLP-1 atuam em diferentes tecidos, incluindo pâncreas, sistema nervoso central, coração, vasos sanguíneos e rins.⁶ Seus efeitos cardiovasculares são considerados pleiotrópicos e não se restringem ao controle glicêmico e à redução ponderal.⁷ Estudos demonstram redução da pressão arterial, melhora do perfil lipídico e diminuição de marcadores inflamatórios.⁷ Também são descritos efeitos sobre a função endotelial e a disponibilidade de óxido nítrico, além de modulação de mediadores inflamatórios.^{6,8} Dessa forma, os benefícios cardiovasculares parecem resultar da combinação de efeitos metabólicos, hemodinâmicos e anti-inflamatórios.

3.2. Evidências clínicas dos estudos de desfecho cardiovascular

A eficácia cardiovascular dos GLP-1 RAs foi demonstrada em diferentes estudos de desfecho. O estudo LEADER demonstrou que a liraglutida reduziu significativamente o risco de MACE em pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular. O SUSTAIN-6, por sua vez, demonstrou redução de 26% no risco de MACE com semaglutida subcutânea. A dulaglutida também apresentou redução de eventos cardiovasculares no estudo REWIND.⁹

Uma revisão sistemática e meta-análise de 21 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 99.599 pacientes, demonstrou redução de 13% no risco de MACE, 13% na mortalidade cardiovascular e 15% na ocorrência de infarto do miocárdio com o uso de GLP-1 RAs.¹⁰ A análise também identificou redução de 15% em eventos relacionados à insuficiência cardíaca.¹⁰

Embora compartilhem mecanismos de ação, os agentes apresentam diferenças quanto à magnitude dos benefícios cardiovasculares. Liraglutida, semaglutida e dulaglutida demonstraram redução significativa de MACE, enquanto exenatida e lixisenatida demonstraram segurança cardiovascular, sem superioridade estatística para o desfecho primário.¹⁰

O estudo SELECT ampliou as evidências sobre a semaglutida ao demonstrar redução de aproximadamente 20% no risco de MACE em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo na ausência de diabetes.⁵ Esses resultados reforçam o potencial cardiovascular da classe em diferentes perfis de risco cardiometabólico.

3.3. Segurança e tolerabilidade

Os eventos adversos mais frequentes dos GLP-1 RAs são gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos, diarreia e constipação. A meta-análise demonstrou aumento de eventos gastrointestinais e de distúrbios da vesícula biliar, enquanto não foram observadas diferenças significativas para pancreatite ou neoplasias.¹⁰ Esses achados reforçam a necessidade de considerar a tolerabilidade individual durante a escolha e titulação do tratamento.

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor GLP-1 constituem uma classe terapêutica de relevância no manejo do DM2 e da obesidade, apresentando benefícios cardiovasculares consistentes em estudos de desfecho e meta-análises. As evidências indicam redução de MACE, infarto do miocárdio e morte cardiovascular, associada a efeitos sobre controle glicêmico, peso corporal, pressão arterial, inflamação e função endotelial. O estudo SELECT também demonstrou benefício cardiovascular da semaglutida em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo sem diabetes.

Dessa forma, os GLP-1 RAs representam importante estratégia no manejo cardiometabólico, devendo sua utilização considerar o perfil de risco cardiovascular, os objetivos metabólicos e a tolerabilidade individual. A continuidade das pesquisas poderá esclarecer os mecanismos cardiovasculares independentes da perda ponderal e do controle glicêmico e ampliar o conhecimento sobre o uso desses agentes em diferentes populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(9):525-39. doi: 10.1038/s41574-022-00690-7.
- 2.Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203-34. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6.
- 3.Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(21):e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- 4.Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- 5.Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
- 6.Zarei M, Hajiani Y. GLP-1 receptor agonists as multisystem therapies: from glycemic control to cardiorenal, neuroimmune, and metabolic disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2026;18(1):45. doi: 10.1186/s13098-026-02196-y.
- 7.Turkistani Y. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a review from a cardiovascular perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1535134. doi: 10.3389/fcvm.2025.1535134.

8. Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 receptor agonists for the reduction of atherosclerotic cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Circulation*. 2022;146(24):1882-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059595.
9. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
10. Galli M, Benenati S, Laudani C, Simeone B, Sarto G, Ortega-Paz L, et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(20):1805-19. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.027.