

AGONISTAS DO GLP-1 E FIBRILAÇÃO ATRIAL: EFEITOS SOBRE A FREQUÊNCIA CARDÍACA E O RISCO ARRÍTMICO

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND ATRIAL FIBRILLATION: EFFECTS ON HEART RATE AND ARRHYTHMIC RISK

AUTORES: Fabrício Dalton Lima Souza¹, discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns; Noemi Maria Feitosa de Vasconcelos¹, discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns; Pedro Afonso Primo de Carvalho Cruz¹, discente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns, autor principal e autor correspondente (pedroafonsomed0@gmail.com); Prof. Dr. Bel. Jose Adelson Alves do Nascimento Junior², docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns, orientador.

¹ Discentes do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns.

² Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas AFYA-Garanhuns.

E-mail: Juniior.aalves@live.com.

EIXO:Saúde

Resumo

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) constituem uma importante classe farmacológica empregada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, apresentando efeitos metabólicos e cardiovasculares relevantes. Entre seus efeitos fisiológicos encontra-se um discreto aumento da frequência cardíaca, fenômeno que pode estar relacionado à modulação do sistema nervoso autônomo e à redução da influência parassimpática cardíaca. Entretanto, a presença desse efeito cronotrópico não significa necessariamente aumento do risco de arritmias. O objetivo desta revisão foi analisar as evidências disponíveis acerca da relação entre agonistas do GLP-1, frequência cardíaca, atividade parassimpática, fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas, com ênfase em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Foi realizada revisão sistemática da literatura científica nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Embase, Cochrane Library e SciELO, incluindo ensaios clínicos randomizados, metanálises, revisões sistemáticas e estudos observacionais relevantes. As evidências demonstram que, apesar do aumento discreto da frequência cardíaca associado a esses fármacos, uma metanálise de 56 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 79.720 participantes, não identificou aumento significativo de fibrilação atrial, flutter atrial, arritmias ventriculares ou morte cardíaca súbita. Estudos posteriores envolvendo semaglutida sugeriram possível redução da incidência de fibrilação atrial. Em 2026, uma metanálise de 24 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 40.694 indivíduos com sobrepeso ou obesidade, identificou redução relativa de 18% no risco de fibrilação atrial com agonistas do GLP-1 e coagonistas. Os resultados disponíveis indicam, portanto, que o aumento da frequência cardíaca associado à modulação autônoma não deve ser interpretado como evidência de efeito arritmogênico. Ao contrário, os dados contemporâneos sugerem possível efeito protetor sobre a fibrilação atrial, especialmente em populações com sobrepeso ou obesidade.

Palavras-chave: Agonistas do receptor GLP-1; fibrilação atrial; arritmias cardíacas; obesidade; semaglutida; frequência cardíaca; sistema nervoso autônomo.

INTRODUÇÃO

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequentemente encontrada na prática clínica e está associada a importantes desfechos cardiovasculares, incluindo acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, hospitalização e mortalidade. Sua fisiopatologia envolve alterações estruturais e elétricas dos átrios, inflamação, fibrose, alterações autonômicas e fatores metabólicos. Entre esses fatores, o sobrepeso e a obesidade apresentam papel particularmente importante, uma vez que estão associados à hipertensão arterial, resistência à insulina, inflamação sistêmica, aumento da gordura epicárdica e remodelamento atrial, condições que favorecem o surgimento e a manutenção da FA.

Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) ganharam destaque devido à sua utilização crescente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Além da melhora do controle glicêmico, esses medicamentos promovem redução ponderal e apresentam efeitos cardiovasculares relevantes. Uma revisão sobre os mecanismos cardiovasculares dos agonistas do GLP-1 descreveu efeitos favoráveis sobre peso corporal, pressão arterial, metabolismo e inflamação, contribuindo para a redução global do risco cardiovascular. [1]

Apesar desses benefícios, um aspecto fisiológico chama atenção: alguns agonistas do GLP-1 podem produzir discreto aumento da frequência cardíaca. Estudos experimentais demonstraram que a ativação dos receptores de GLP-1 pode interferir no controle autonômico cardíaco. Em modelo animal, a administração central de exendina-4 aumentou a frequência cardíaca, reduziu componentes da variabilidade da frequência cardíaca e diminuiu a neurotransmissão para neurônios vagais cardíacos, sugerindo redução da modulação parassimpática cardíaca. [2]

Essa observação levantou uma questão importante: se os agonistas de GLP-1 aumentam a frequência cardíaca e podem reduzir a modulação parassimpática, seria possível que esses medicamentos aumentassem o risco de fibrilação atrial ou outras arritmias? A hipótese é biologicamente interessante, mas a resposta clínica não pode ser estabelecida apenas com base em mecanismos experimentais. É necessário analisar os resultados dos grandes ensaios clínicos e metanálises que avaliaram diretamente eventos arrítmicos.

Uma das principais evidências nesse sentido foi produzida por Wu et al., que realizaram revisão sistemática e metanálise de 56 ensaios clínicos randomizados, totalizando 79.720 participantes. Os autores avaliaram especificamente fibrilação atrial, flutter atrial, arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita. [3] Paralelamente, outras evidências passaram a sugerir que os agonistas do GLP-1 poderiam apresentar não apenas segurança arritmica, mas também possível efeito protetor contra a fibrilação atrial. Essa hipótese é particularmente relevante em indivíduos com obesidade, nos quais a redução de peso constitui uma das estratégias importantes para redução do risco e da recorrência da FA.

Dessa maneira, o objetivo desta revisão foi analisar criticamente a relação entre agonistas do GLP-1, aumento da frequência cardíaca, modulação parassimpática, fibrilação atrial e outras arritmias, avaliando especialmente as evidências relacionadas a pacientes com sobrepeso e obesidade.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica, estruturada conforme os princípios metodológicos para revisões sistemáticas e orientada pela lógica do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A questão norteadora investigou se, em adultos com diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso ou obesidade, o uso de agonistas do receptor de GLP-1, comparado ao placebo ou a outros tratamentos, modifica o risco de fibrilação atrial ou outras arritmias cardíacas. A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane Library e SciELO, além de busca manual nas referências dos estudos selecionados, utilizando descritores relacionados aos agonistas de GLP-1, como semaglutida, liraglutida, dulaglutida e tirzepatida, e aos desfechos cardiovasculares e arritmicos.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e estudos observacionais que apresentassem dados sobre fibrilação atrial, recorrência de FA, flutter atrial, arritmias ventriculares, morte cardíaca súbita ou alterações da frequência cardíaca. Estudos experimentais foram considerados de forma complementar para esclarecer mecanismos relacionados à modulação autonômica e à atividade parassimpática cardíaca. Foram excluídos estudos sem relação direta com a questão de pesquisa, relatos de caso isolados, editoriais sem dados originais, estudos laboratoriais sem aplicabilidade clínica e publicações duplicadas. Foram extraídos dados referentes ao desenho do estudo, população,

amostra, medicamento, comparador, acompanhamento e ocorrência de eventos arrítmicos, incluindo medidas de associação como RR, HR e OR, com respectivos intervalos de confiança de 95%.

A avaliação crítica considerou o desenho dos estudos, tamanho amostral, comparadores, ocorrência de eventos e, nos estudos observacionais, potenciais fatores de confundimento. Nas metanálises, foram analisados número e tamanho dos estudos, heterogeneidade, modelo estatístico e análises de subgrupo. A síntese dos resultados foi predominantemente qualitativa devido à heterogeneidade entre populações, medicamentos, comparadores e definições dos desfechos. A busca foi atualizada até agosto de 2026, incluindo evidências recentes sobre fibrilação atrial e sua recorrência após ablação. Para eventual submissão como revisão sistemática, recomenda-se o registro prévio do protocolo no PROSPERO e a apresentação do fluxograma PRISMA completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira evidência relevante para compreender a relação entre GLP-1 e frequência cardíaca deriva do estudo experimental de Griffioen et al., no qual a estimulação central do receptor de GLP-1 com exendina-4 aumentou a frequência cardíaca em camundongos e reduziu componentes da variabilidade da frequência cardíaca, além de diminuir a neurotransmissão para neurônios vagais cardíacos. Os autores concluíram que a estimulação central do receptor GLP-1 poderia diminuir a modulação parassimpática cardíaca e, conseqüentemente, aumentar a frequência cardíaca. [2] Embora esse resultado forneça uma explicação fisiológica plausível para o aumento da frequência cardíaca observado com agonistas de GLP-1, é importante destacar que se trata de evidência experimental em modelo animal. Portanto, não é adequado extrapolar diretamente esse mecanismo para afirmar que os agonistas de GLP-1 “inibem o nervo vago” em seres humanos ou que essa modulação seja responsável por eventual indução de arritmias. O termo mais adequado é modulação da atividade autonômica cardíaca, podendo envolver redução relativa da influência parassimpática.

A principal evidência clínica sobre segurança arrítmica foi apresentada por Wu et al., em uma revisão sistemática e metanálise que reuniu 56 ensaios clínicos randomizados e 79.720 participantes. A utilização de agonistas do GLP-1 não aumentou significativamente o risco de fibrilação atrial, com RR de 0,97 (IC95% 0,83–1,12), nem o risco de flutter atrial,

com RR de 0,83 (IC95% 0,59–1,17). Também não houve aumento estatisticamente significativo de arritmias ventriculares, com RR de 1,24 (IC95% 0,92–1,67), ou morte cardíaca súbita, com RR de 0,89 (IC95% 0,67–1,19). [3] Esses resultados são fundamentais para a interpretação do tema porque demonstram que o aumento da frequência cardíaca não deve ser confundido com aumento da incidência de arritmias. A mesma metanálise identificou, entretanto, sinais exploratórios diferentes entre determinados fármacos e doses, incluindo aumento de FA com dulaglutida e associação inversa com semaglutida oral, além de possível aumento de arritmias ventriculares com doses mais elevadas. Esses resultados de subgrupo devem ser interpretados com cautela e não constituem demonstração definitiva de efeito arritmogênico específico.

Em outra metanálise, Boulmpou et al. analisaram sete grandes ensaios de desfechos cardiovasculares, totalizando 55.943 participantes, e avaliaram especificamente o impacto dos agonistas do GLP-1 sobre arritmias cardíacas maiores. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para fibrilação atrial, flutter atrial, fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular. [4] Esse resultado reforça a interpretação de que o discreto aumento da frequência cardíaca associado aos agonistas de GLP-1 representa um efeito cronotrópico que não necessariamente se converte em arritmogênese clínica. Dessa forma, a sequência “redução da atividade vagal → aumento da frequência cardíaca → desenvolvimento de arritmia” não pode ser considerada uma cadeia causal estabelecida.

A partir de 2024, entretanto, começaram a surgir evidências sugerindo que determinados agonistas de GLP-1, particularmente a semaglutida, poderiam estar associados a menor incidência de fibrilação atrial. Zhang et al. realizaram metanálise de 21 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 25.957 participantes, e identificaram redução da ocorrência de FA com semaglutida na análise global, com RR de 0,70 (IC95% 0,52–0,95). Entretanto, o resultado não foi estatisticamente significativo quando foram considerados exclusivamente os ensaios controlados por placebo, o que demonstra que a interpretação do benefício deve ser feita com cautela. [5]

Saglietto et al. também avaliaram especificamente a relação entre semaglutida e fibrilação atrial. A metanálise incluiu dez ensaios clínicos randomizados, com 12.651 participantes, e identificou redução de 42% no risco de FA em comparação ao placebo, com RR de 0,58 (IC95% 0,40–0,85) e ausência de heterogeneidade estatística relevante. [6] A magnitude desse efeito é clinicamente interessante, mas deve ser interpretada considerando o

número relativamente limitado de estudos e a predominância de populações com alto risco cardiovascular, especialmente indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.

A evidência foi posteriormente ampliada por Cesaro et al., que realizaram atualização da revisão sistemática incluindo 26 ensaios clínicos randomizados e 48.583 participantes, dos quais 25.879 receberam semaglutida. Foram identificados 541 casos de FA de novo e uma redução de aproximadamente 17% na incidência de FA com semaglutida em comparação aos controles, com OR de 0,83 (IC95% 0,70–0,98). O efeito foi ainda mais pronunciado na formulação oral e em estudos que utilizaram comparadores ativos. [7] Esses resultados fortalecem a hipótese de que a semaglutida possa apresentar efeito favorável sobre a incidência de FA, embora a heterogeneidade clínica entre os ensaios impeça considerar o fármaco como tratamento antiarrítmico estabelecido.

A importância do tratamento da obesidade nesse contexto pode ser compreendida pelos resultados do estudo SELECT, no qual Lincoff et al. avaliaram 17.604 indivíduos com doença cardiovascular estabelecida e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes mellitus. A utilização de semaglutida 2,4 mg semanal reduziu em 20% o risco do desfecho cardiovascular composto por morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, com HR de 0,80 (IC95% 0,72–0,90). [8] Embora o desfecho primário do estudo não tenha sido fibrilação atrial, esses resultados demonstram que a redução de peso e a intervenção metabólica com semaglutida podem produzir benefícios cardiovasculares substanciais em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, população na qual a FA apresenta importante associação com fatores cardiometabólicos.

A evidência mais diretamente relacionada à população com sobrepeso e obesidade foi publicada por Karakasis et al. em 2026. A revisão sistemática e metanálise incluiu 24 ensaios clínicos randomizados, totalizando 40.694 participantes, e avaliou agonistas do GLP-1 e coagonistas. Quando comparados ao placebo, esses tratamentos foram associados a uma redução relativa de 18% no risco de fibrilação atrial, com RR de 0,82 (IC95% 0,70–0,96; $p=0,012$; $I^2=0\%$). Não foram identificadas diferenças significativas entre subgrupos de acordo com o tipo de agonista, composto utilizado, categoria de IMC, presença de diabetes, desenho do estudo ou via de administração. A metarregressão também não identificou modificação significativa do efeito de acordo com a magnitude da perda ponderal. [9] Esse achado representa uma das evidências mais relevantes atualmente disponíveis, pois sugere que os

agonistas de GLP-1 podem estar associados a menor risco de FA justamente na população em que a obesidade constitui importante fator de risco para a arritmia.

Apesar disso, a interpretação desse resultado deve permanecer crítica. Uma correspondência publicada posteriormente chamou atenção para possíveis questões metodológicas relacionadas à duplicação de dados e à arquitetura analítica de metanálises que avaliam essa associação, sugerindo que a magnitude do efeito protetor deve ser interpretada com cautela até que novos estudos independentes confirmem o achado. [10] Outra discussão publicada em 2026 destacou o chamado “paradoxo da frequência cardíaca”: embora os agonistas do GLP-1 possam aumentar a frequência cardíaca, a evidência epidemiológica aponta para possível redução da FA, demonstrando que o risco de fibrilação atrial não é determinado exclusivamente pela frequência cardíaca basal ou pelo tônus autonômico. [11]

A possível redução do risco de FA pode ser explicada por mecanismos multifatoriais. A obesidade contribui para a ocorrência de fibrilação atrial por meio de inflamação sistêmica, resistência à insulina, hipertensão, aumento da gordura epicárdica, dilatação atrial e remodelamento elétrico e estrutural. A perda de peso induzida pelos agonistas de GLP-1 pode reduzir parte desse substrato fisiopatológico. Além disso, esses medicamentos apresentam efeitos favoráveis sobre glicemia, pressão arterial, inflamação e metabolismo lipídico, podendo atuar de maneira indireta na redução dos fatores que favorecem o desenvolvimento e a manutenção da FA. [1]

A relação entre agonistas do GLP-1 e recorrência de FA após ablação também vem sendo investigada. Karakasis et al. realizaram revisão sistemática e metanálise de três estudos com 6.031 participantes submetidos à ablação, identificando redução significativa da recorrência de FA entre usuários de agonistas do GLP-1, com HR de 0,549 (IC95% 0,315–0,956). [12] Entretanto, todos os estudos incluídos apresentavam desenho observacional com pareamento por escore de propensão, o que limita a possibilidade de estabelecer causalidade.

Essa limitação foi evidenciada por Satti et al., que analisaram 3.250 pacientes submetidos à ablação de FA, sendo 1.625 usuários de agonistas do GLP-1 e 1.625 controles pareados. Nesse estudo, o uso prévio de GLP-1 RA não esteve associado a redução significativa da recorrência da FA, com HR de 1,04 (IC95% 0,92–1,19). [13] A discrepância entre esses resultados demonstra que, embora exista uma tendência favorável em alguns

estudos, ainda não é possível afirmar definitivamente que os agonistas do GLP-1 reduzam a recorrência de FA após ablação.

As evidências publicadas em 2026 reforçaram essa hipótese, embora ainda apresentem limitações metodológicas. Kilic et al. publicaram uma metanálise indicando associação entre tratamento com agonistas do GLP-1 e menor recorrência de FA após ablação. [14] De forma semelhante, estudos recentes envolvendo diferentes estratégias de redução ponderal sugerem que a perda de peso perioperatória pode reduzir a recorrência da FA após ablação, sendo observada uma relação dose-resposta entre a magnitude da redução ponderal e a diminuição da recorrência. Entretanto, quando especificamente analisados, os agonistas do GLP-1 apresentaram apenas tendência de proteção com significância estatística limítrofe, reforçando a necessidade de ensaios clínicos randomizados específicos. [15]

Em conjunto, os resultados demonstram uma aparente contradição que, na realidade, pode ser explicada pela diferença entre frequência cardíaca e substrato arritmico. Os agonistas de GLP-1 podem aumentar discretamente a frequência cardíaca por mecanismos relacionados à modulação autonômica, incluindo redução da influência parassimpática cardíaca, mas simultaneamente podem reduzir fatores estruturais, metabólicos e inflamatórios que favorecem a fibrilação atrial. Dessa maneira, um medicamento pode produzir aumento da frequência cardíaca sem aumentar a incidência de FA e, potencialmente, até reduzir seu risco.

Essa interpretação também demonstra por que a afirmação de que “os agonistas de GLP-1 inibem o nervo vago e, por isso, causam arritmias cardíacas” não é sustentada pela literatura atual. O estudo experimental que demonstra redução da modulação parassimpática fornece uma explicação plausível para o aumento da frequência cardíaca, mas não demonstra que esse mecanismo cause FA ou outras arritmias em humanos. [2] Por outro lado, os estudos clínicos com grandes populações demonstram ausência de aumento significativo de FA, flutter atrial, arritmias ventriculares e morte cardíaca súbita. [3,4]

Assim, a interpretação mais coerente das evidências atuais é que os agonistas do GLP-1 apresentam efeito cronotrópico discreto, mas não demonstram efeito arritmogênico global. Pelo contrário, estudos recentes sugerem possível redução da incidência de FA, especialmente em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. O benefício pode decorrer tanto da redução ponderal quanto de efeitos cardiometabólicos independentes da perda de peso, embora os mecanismos exatos ainda não estejam completamente estabelecidos. [9]

É fundamental, entretanto, diferenciar prevenção de fibrilação atrial de tratamento da arritmia já estabelecida. Os agonistas do GLP-1 não devem ser considerados medicamentos antiarrítmicos e não substituem anticoagulação, controle da frequência, controle do ritmo ou ablação quando essas estratégias estiverem indicadas. Seu possível papel na FA deve ser compreendido principalmente dentro de uma abordagem cardiometabólica, particularmente no tratamento da obesidade e dos fatores de risco cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 podem produzir discreto aumento da frequência cardíaca, fenômeno que pode estar relacionado à modulação do sistema nervoso autônomo e à redução da influência parassimpática cardíaca. Entretanto, as evidências disponíveis não permitem estabelecer que essa alteração seja responsável pela indução de arritmias cardíacas.

Uma metanálise envolvendo 56 ensaios clínicos randomizados e 79.720 participantes não demonstrou aumento significativo de fibrilação atrial, flutter atrial, arritmias ventriculares ou morte cardíaca súbita. [3] Da mesma forma, a análise de grandes ensaios cardiovasculares não identificou aumento significativo das principais arritmias cardíacas. [4]

Em contrapartida, estudos mais recentes sugerem possível efeito protetor dos agonistas do GLP-1 sobre a fibrilação atrial. Estudos com semaglutida demonstraram redução da incidência de FA, enquanto a metanálise de 2026 envolvendo 24 ensaios clínicos randomizados e 40.694 indivíduos com sobrepeso ou obesidade encontrou redução relativa de 18% no risco de fibrilação atrial. [5-9] Portanto, a evidência científica atual não sustenta a afirmação de que a redução da atividade vagal provocada pelos agonistas do GLP-1 cause arritmias. A interpretação mais adequada é que esses fármacos podem aumentar discretamente a frequência cardíaca por modulação autonômica, mas esse efeito não parece se traduzir em aumento global do risco arrítmico. Ao contrário, os dados mais recentes sugerem que os benefícios cardiometabólicos, particularmente a redução do peso corporal e a melhora dos fatores de risco associados à obesidade, podem contribuir para a redução do risco de fibrilação atrial.

São necessários novos ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para avaliar fibrilação atrial como desfecho primário, bem como estudos que esclareçam se o

possível efeito protetor é decorrente exclusivamente da perda ponderal ou se envolve mecanismos cardiovasculares e autonômicos independentes.

REFERÊNCIAS

1. USSHER JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20:463-474. doi:10.1038/s41569-023-00849-3.
2. GRIFFIOEN KJ, Wan R, Okun E, Wang X, Lovett-Barr MR, Li Y, et al. GLP-1 receptor stimulation depresses heart rate variability and inhibits neurotransmission to cardiac vagal neurons. *Cardiovasc Res.* 2011;89(1):72-78. doi:10.1093/cvr/cvq271.
3. WU S, Lu W, Chen Z, Dai Y, Chen K, Zhang S. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14:195. doi:10.1186/s13098-022-00970-2.
4. BOULMPOU A, Patoulas D, Papadopoulos CE, Teperikidis E, Doumas M, Vassilikos V. Meta-analysis of cardiovascular outcome trials assessing the impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiac arrhythmias. *Acta Cardiol.* 2023;78(5):519-524. doi:10.1080/00015385.2022.2087839.
5. ZHANG HD, Ding L, Liu K, Mi LJ, Zhang AK, Yu FY, et al. Semaglutide for the prevention of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2024;18(6):103067. doi:10.1016/j.dsx.2024.103067.
6. SAGLIETTO A, Falasconi G, Penela D, Francia P, Sau A, Ng FS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide reduces atrial fibrillation incidence: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(12):e14292. doi:10.1111/eci.14292.
7. CESARO A, Pastori D, Acerbo V, Biccirè FG, Golino M, Panico D, et al. Reduction of new onset of atrial fibrillation in patients treated with semaglutide: an updated systematic review and meta regression analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2025. doi:10.1093/eurjpc/zwaf257.
8. LINCOFF AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
9. KARAKASIS P, Vlachos K, Antoniadis AP, Siontis KC, Patoulas D, Fragakis N, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists and co-agonists on atrial fibrillation risk in overweight or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2026;175:156463. doi:10.1016/j.metabol.2025.156463.

- 10.** BARBOSA LM, Oliveira VMR. Are GLP-1 receptor agonists associated with reduced atrial fibrillation risk? Analyzing data duplication and uncertainty. *Metabolism*. 2026;175:156490. doi:10.1016/j.metabol.2025.156490.
- 11.** ZHAN X, Zhang J. The heart rate paradox and inferential limits of the GLP-1 receptor agonist-atrial fibrillation association. *Metabolism*. 2026;175:156598. doi:10.1016/j.metabol.2026.156598.
- 12.** KARAKASIS P, Fragakis N, Patoulis D, Theofilis P, Kassimis G, Karamitsos T, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2024;41(10):3749-3756. doi:10.1007/s12325-024-02959-x.
- 13.** SATTI DI, Karius A, Chan JSK, Isakadze N, Yadav R, Garg K, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2024;10(8):1848-1855. doi:10.1016/j.jacep.2024.03.031.
- 14.** KILIC ME, Turan OE, Yilancioglu RY, Ozcan EE. GLP-1 receptor agonist therapy is associated with reduced atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2026;69(3):321-323. doi:10.1007/s10840-025-02233-2.
- 15.** LI HY, Lip GYH, Chan TK, Yiu KH, Tse HF, Martin CA, et al. Comparing GLP-1 agonists versus other weight loss interventions on risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2026;69(4):753-764. doi:10.1007/s10840-026-02297-8.