

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 VERSUS INIBIDORES DE SGLT2 NO DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO CARDIOMETABÓLICA E CLÍNICA

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS VS SGLT2 INHIBITORS IN TYPE 2 DIABETES: A COMPREHENSIVE CARDIOMETABOLIC AND CLINICAL REVIEW

Isaías Aquino Rangel¹, Guilherme Tadeu Souza Batista², Marcus Vinicius Infante¹, Maria Eduarda Laia Milanesi¹, Stênio Alves Leite de Andrade³, Amanda Luiza Antunes de Oliveira Santos¹.

1. Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade São Lucas Afya, Porto Velho, RO, Brasil; E-mail: lamandaluizaantunes@gmail.com
2. Médico da comunidade externa;
3. Professor do curso de Medicina da Faculdade São Lucas Afya.

Eixo Temático: 01 - Saúde

RESUMO

Introdução: O diabetes mellitus tipo 2 constitui importante problema de saúde pública e está associado a complicações cardiovasculares, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 apresentam benefícios que ultrapassam o controle glicêmico. **Objetivo:** Comparar os principais efeitos cardiovasculares e renais dessas classes terapêuticas no manejo do diabetes mellitus tipo 2, identificando suas diferenças e possíveis complementaridades. **Método:** Foi realizada revisão sistemática da literatura nas bases PubMed e Scopus, incluindo estudos publicados entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024. Foram considerados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises envolvendo adultos com diabetes mellitus tipo 2 e avaliando desfechos cardiovasculares, renais ou relacionados à insuficiência cardíaca. **Resultados:** Ambas as classes demonstraram benefícios cardiovasculares. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 apresentaram maior destaque na redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, enquanto os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 apresentaram resultados mais consistentes na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e na proteção renal. **Conclusão:** Os achados evidenciam efeitos distintos e potencialmente complementares entre as classes, reforçando a necessidade de individualização da terapia conforme o perfil cardiovascular e renal de cada paciente.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Agonistas do Receptor de GLP-1; Inibidores de SGLT2;

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus represents an important public health problem and is associated with cardiovascular complications, heart failure, and chronic kidney disease. In this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors provide benefits beyond glycemic control. **Objective:** To compare the main cardiovascular and renal effects of these therapeutic classes in the management of type 2 diabetes mellitus, identifying their differences and potential complementary effects. **Methods:** A

systematic literature review was conducted using the PubMed and Scopus databases, including studies published between January 2015 and December 2024. Randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses involving adults with type 2 diabetes mellitus and evaluating cardiovascular, renal, or heart failure outcomes were considered. **Results:** Both therapeutic classes demonstrated cardiovascular benefits. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists showed greater effects on the reduction of atherosclerotic cardiovascular events, whereas sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors demonstrated more consistent results in reducing hospitalizations for heart failure and providing renal protection. **Conclusion:** The findings demonstrate distinct and potentially complementary effects between the therapeutic classes, reinforcing the importance of individualized treatment according to each patient's cardiovascular and renal profile.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus; GLP-1 Receptor Agonists; SGLT2 Inhibitors.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constitui uma das principais doenças crônicas não transmissíveis e importante problema de saúde pública, estando associado a complicações cardiovasculares, insuficiência cardíaca e doença renal crônica, que contribuem significativamente para a morbimortalidade. Nesse contexto, o tratamento do DM2 passou a incorporar, além do controle glicêmico, estratégias voltadas à redução do risco cardiovascular e à proteção renal.^{1, 8, 10}

Entre as classes terapêuticas que contribuíram para essa mudança destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2). Os agonistas de GLP-1 atuam sobre o sistema incretínico, estimulando a secreção de insulina dependente da glicose, reduzindo o glucagon e aumentando a saciedade, apresentando benefícios metabólicos e cardiovasculares.¹⁻³ Já os inibidores de SGLT2 atuam no túbulo proximal renal, reduzindo a reabsorção de glicose e sódio e promovendo efeitos cardiovasculares e renais relevantes, especialmente na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica.⁴⁻⁸

Ensaios clínicos demonstraram benefícios cardiovasculares com liraglutida, semaglutida e dulaglutida, enquanto estudos com empagliflozina, canagliflozina e dapagliflozina evidenciaram importantes efeitos cardiovasculares, renais e relacionados à insuficiência cardíaca.¹⁻⁸ Evidências comparativas sugerem que essas classes apresentam efeitos distintos e potencialmente complementares, com maior destaque dos agonistas de GLP-1 para eventos cardiovasculares ateroscleróticos e dos inibidores de SGLT2 para insuficiência cardíaca e proteção renal.^{9, 10}

Diante disso, esta revisão teve como objetivo comparar os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 quanto aos seus principais efeitos cardiovasculares e renais

no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, identificando diferenças e possíveis complementaridades entre as duas classes terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida conforme as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), com o objetivo de comparar os efeitos cardiovasculares, renais e metabólicos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

Foi realizada busca sistemática nas bases PubMed e Scopus, contemplando estudos publicados entre 2015 e 2024, utilizando termos relacionados às classes terapêuticas e ao diabetes mellitus tipo 2, combinados pelos operadores AND e OR. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises com desfechos cardiovasculares, renais ou metabólicos. Foram excluídos estudos com diabetes mellitus tipo 1, população pediátrica, modelos animais, editoriais e trabalhos sem desfechos clínicos relevantes.

A seleção ocorreu por análise de títulos e resumos, seguida da avaliação dos textos completos. Foram extraídas informações sobre população, intervenção, comparador e principais desfechos, incluindo eventos cardiovasculares, insuficiência cardíaca, progressão da doença renal, hemoglobina glicada e peso corporal. Devido à heterogeneidade dos estudos, não foi realizada metanálise quantitativa, sendo os resultados apresentados por síntese qualitativa e comparativa.

RESULTADOS

A análise dos estudos selecionados demonstrou benefícios cardiovasculares, renais e relacionados à insuficiência cardíaca tanto para os agonistas do receptor de GLP-1 quanto para os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), embora com diferentes padrões de efeito. Os achados foram organizados em três categorias principais: desfechos cardiovasculares, desfechos renais e insuficiência cardíaca, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Principais estudos e evidências sobre agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT2 no diabetes mellitus tipo 2.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Principais achados
Marso et al., 2016¹ – LEADER	Ensaio clínico randomizado	DM2 + alto risco cardiovascular	Liraglutida	Redução de eventos cardiovasculares maiores e mortalidade cardiovascular
Marso et al., 2016² – SUSTAIN-6	Ensaio clínico randomizado	DM2 + alto risco cardiovascular	Semaglutida	Redução de eventos cardiovasculares maiores
Gerstein et al., 2019³ – REWIND	Ensaio clínico randomizado	Diabetes mellitus 2	Dulaglutida	Redução de eventos cardiovasculares maiores
Zinman et al., 2015⁴ – EMPA-REG OUTCOME	Ensaio clínico randomizado	DM 2 + doença cardiovascular estabelecida	Empagliflozina	Redução da mortalidade cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca
Neal et al., 2017⁵ – CANVAS	Ensaio clínico randomizado	DM2 + risco cardiovascular elevado	Canagliflozina	Redução de eventos cardiovasculares maiores
Perkovic et al., 2019⁶ – CREDENCE	Ensaio clínico randomizado	DM2 + doença renal crônica	Canagliflozina	Redução da progressão da doença renal e de eventos cardiovasculares
McMurray et al., 2019⁷ – DAPA-HF	Ensaio clínico randomizado	Insuficiência cardíaca	Dapagliflozina	Redução de piora da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular
Heerspink et al., 2020⁸ – DAPA-CKD	Ensaio clínico randomizado	Doença renal crônica	Dapagliflozina	Redução da progressão da doença renal
Zelniker et al., 2019⁹	Metanálise	Diabetes mellitus 2	GLP-1 RA; SGLT2i	GLP-1 RA redução de eventos ateroscleróticos; SGLT2i maior benefício em insuficiência cardíaca

				e desfechos renais
Palmer et al., 2021¹⁰	Revisão sistemática e metanálise em rede	DM2	GLP-1 RA; SGLT2i	Benefícios clínicos para ambas as classes, com diferenças nos efeitos cardiovasculares e renais

Fonte: autoria própria, 2026.

Abreviações: GLP-1 RA, agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1; SGLT2i, inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2. DM2, Diabetes mellitus 2.

Os agonistas do receptor de GLP-1 demonstraram benefícios cardiovasculares nos estudos LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND, com redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.¹⁻³ Entre os inibidores de SGLT2, EMPA-REG OUTCOME e CANVAS também evidenciaram redução de eventos cardiovasculares, com destaque para a redução da mortalidade cardiovascular com empagliflozina.^{4,5}

Nos desfechos renais, os inibidores de SGLT2 apresentaram resultados consistentes. O CREDENCE demonstrou redução da progressão da doença renal em pacientes com DM2 e doença renal crônica, enquanto o DAPA-CKD confirmou benefícios da dapagliflozina sobre a progressão da doença renal.^{6,8} Em relação à insuficiência cardíaca, EMPA-REG OUTCOME e DAPA-HF demonstraram redução de hospitalizações e de eventos relacionados à piora da condição.^{4,7}

Na comparação entre as classes, a metanálise de Zelniker et al. identificou maior benefício dos agonistas de GLP-1 sobre eventos cardiovasculares ateroscleróticos, enquanto os inibidores de SGLT2 apresentaram maior efeito sobre insuficiência cardíaca e desfechos renais.⁹ Esses resultados foram corroborados pela revisão sistemática e metanálise em rede de Palmer et al., que demonstrou benefícios cardiovasculares e renais para ambas as classes, porém com diferentes padrões de efeito.¹⁰

CONCLUSÃO

As evidências analisadas demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 apresentam benefícios relevantes e distintos no manejo do diabetes mellitus tipo 2. Os agonistas de GLP-1 destacaram-se principalmente pela redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, enquanto os inibidores de SGLT2 apresentaram efeitos mais consistentes sobre insuficiência cardíaca e proteção renal.¹⁻¹⁰ Esses achados contribuem para o conhecimento científico ao reforçar que a escolha terapêutica no DM2 deve considerar não apenas o controle glicêmico, mas também o perfil cardiovascular e renal do paciente.

Na prática clínica, os resultados apoiam uma abordagem individualizada e centrada nas características e necessidades de cada paciente, considerando a presença de doença cardiovascular, insuficiência cardíaca ou doença renal crônica. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos e a limitada disponibilidade de comparações diretas entre as classes evidenciam a necessidade de futuras pesquisas, especialmente ensaios clínicos comparativos, para esclarecer quais pacientes podem obter maior benefício de cada estratégia e avaliar o potencial da utilização combinada dessas terapias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
2. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
3. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). *Lancet*. 2019;394:121-130.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (CANVAS). *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
6. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy (CREDENCE). *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
8. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-1446.
9. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes. *Lancet*. 2019;393:31-39.
10. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021;372:m4573.