

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 E INIBIDORES DE SGLT-2 ALÉM DO CONTROLE GLICÊMICO: BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES NO TRATAMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO-2

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND SGLT-2 INHIBITORS BEYOND GLYCEMIC CONTROL: CARDIOVASCULAR BENEFITS IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Maria Luiza Nery Coelho¹

Luiza Saldanha²

Helena Auad³

Maria Eduarda Castro⁴

Ramon Fraga⁵

RESUMO: Esse artigo buscou analisar de forma crítica a literatura atual acerca dos mecanismos de ação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RA) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose (iSGLT2) além do seu controle glicêmico no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), revisando seus benefícios cardiovasculares. Ambos os medicamentos se consolidaram como pilares no manejo glicêmico dos pacientes com DM2 abrangendo também as complicações dessa doença heterogênea. Foram descritos seus mecanismos de ação, analisando sua eficácia, sinergia terapêutica, bem como o impacto nas complicações mais prevalentes da doença. A busca foi realizada nas bases PubMed e DOAJ contemplando revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2018 e 2025, bem como na diretriz atual da Sociedade Brasileira de Diabetes. Os resultados mostram benefícios consistentes no controle da pressão arterial, redução da progressão aterosclerótica, redução do agravamento de insuficiência cardíaca (IC), e eventos cardiovasculares maiores (MACE) e proteção renal, aliado ao controle glicêmico. Essas evidências reforçam a necessidade de considerar tais medicamentos não só como hipoglicemiantes, mas como terapias integradas de proteção cardiovascular e renal no manejo da DM2 e suas complicações. Apesar dos efeitos promissores, a heterogeneidade dos estudos e a variabilidade de resposta entre pacientes destacam a necessidade de avaliação individualizada dos resultados.

2102

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 2. GLP-1. iSGLT2.

¹Medicina, Universidade de vassouras.

²Medicina, Universidade de vassouras.

³Medicina, Universidade de Vassouras.

⁴Medicina, Universidade de vassouras.

⁵Médico, professor da Universidade de vassouras.

ABSTRACT: This article aimed to critically analyze the current literature regarding the mechanisms of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2is), in addition to their glycemic control effects in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), reviewing their cardiovascular benefits. Both medications have become established as pillars in the glycemic management of patients with T2DM, also addressing the complications associated with this heterogeneous disease. Their mechanisms of action were described, analyzing their efficacy, therapeutic synergy, and impact on the most prevalent disease-related complications. The search was conducted in the PubMed and DOAJ databases, encompassing systematic reviews and meta-analyses published between 2018 and 2025, as well as the current guidelines from the Brazilian Diabetes Society. The results show consistent benefits in blood pressure control, reduction of atherosclerotic progression, mitigation of heart failure (HF) worsening, and major adverse cardiovascular events (MACE), along with renal protection, in addition to glycemic control. These findings reinforce the need to consider these medications not only as glucose-lowering agents but also as integrated therapies for cardiovascular and renal protection in the management of T2DM and its complications. Despite these promising effects, the heterogeneity of studies and variability in patient response highlight the need for individualized evaluation of outcomes.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus. GLP-1. iSGLT2.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) é uma condição metabólica crônica caracterizada pela resistência insulínica nos tecidos periféricos e pela falência progressiva da secreção pancreática de insulina, resultando em hiperglicemia persistente. Essa disfunção metabólica, ao longo do tempo, está associada ao desenvolvimento de múltiplas complicações micro e macrovasculares, como doença arterial coronariana, aterosclerose, retinopatia, neuropatia e doença renal crônica (DRC), que acometem cerca de 35% da população diabética e representam importante determinante de morbimortalidade (EINARSON et al., 2018).

2103

Embora o controle glicêmico seja elemento central no manejo da DM₂, ele se mostra insuficiente para prevenir desfechos cardiovasculares adversos, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas que transcendam a redução da glicemia. Nesse contexto, grandes ensaios clínicos cardiovasculares, como o LEADER (MARSO et al., 2016) e o EMPA-REG OUTCOME (ZINMAN et al., 2015), inauguraram uma mudança de perspectiva ao demonstrar que determinados fármacos não apenas garantem segurança glicêmica, mas também reduzem eventos cardiovasculares maiores (MACE), hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da DRC (NEAL et al., 2017; MARSO et al., 2016).

Entre essas classes, destacam-se os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) e os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT₂), que vêm consolidando seu papel na cardioproteção e na nefroproteção em pacientes com DM₂. Contudo, as evidências sugerem que os efeitos dessas terapias não são uniformes, variando de acordo com o perfil clínico e o risco cardiovascular do paciente. Essa heterogeneidade reforça a importância de uma abordagem individualizada, na qual a escolha do agente terapêutico considere não apenas o controle glicêmico, mas também o impacto nos desfechos cardiovasculares e renais (LIN et al., 2025).

Apesar do crescente corpo de evidências sobre os efeitos pleiotrópicos de GLP-1 RAs e iSGLT₂, ainda existem lacunas quanto à magnitude e à aplicabilidade clínica de seus benefícios cardiovasculares e renais em diferentes subgrupos de pacientes com DM₂. Uma síntese crítica desses dados é essencial para orientar decisões terapêuticas individualizadas, apoiar a prática clínica e identificar áreas que necessitam de investigação futura. Esta revisão narrativa tem como objetivo analisar e sintetizar os mecanismos de ação, os efeitos cardiovasculares e renais, bem como a relevância clínica dos agonistas do receptor de GLP-1 e dos inibidores de SGLT₂ no manejo de pacientes com diabetes tipo 2, destacando evidências recentes de ensaios clínicos e meta-análises.

2104

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica sobre os efeitos cardiovasculares dos GLP-1 RAs e ISGLT₂ em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed e DOAJ. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados multicêntricos que avaliaram desfechos cardiovasculares e renais em pacientes com DM₂, como os estudos EMPA-REG OUTCOME e LEADER, ambos classificados como nível 1 de evidência. Também foram consideradas meta-análises e revisões sistemáticas, contemplando artigos publicados entre 2018 e 2025. Os dados extraídos foram organizados de acordo com o tipo de fármaco, mecanismo de ação, eficácia cardiovascular e evidências clínicas relatadas. Esta abordagem permitiu uma síntese ampla dos benefícios cardiovasculares, discutindo tanto os efeitos metabólicos quanto os pleiotrópicos desses medicamentos.

RESULTADOS

A literatura analisada confirma a eficácia da terapia combinada dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) e dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (iSGLT₂) no manejo glicêmico do diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) e de suas complicações, incluindo infarto agudo do miocárdio, dislipidemias, hospitalização por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crônica (DRC). Esses achados reforçam a relevância de uma abordagem terapêutica que vá além do simples controle glicêmico, abrangendo também a proteção cardiovascular e renal.

Agonistas do Receptor de GLP-1 e Desfechos Cardiovasculares

Os agonistas do receptor de GLP-1, além de seu reconhecido impacto na redução ponderal e no controle glicêmico, apresentam efeitos pleiotrópicos de grande relevância clínica, especialmente no contexto da cardioproteção. Um dos principais mecanismos observados é a ação protetora sobre o endotélio vascular, mediada pela redução da produção de espécies reativas de oxigênio e consequente diminuição do estresse oxidativo, o que contribui para a preservação da função endotelial e da homeostase vascular (BATTISTONI et al., 2025).

Revisões recentes demonstram que o uso de GLP-1 RAs melhora o fluxo sanguíneo, a perfusão microvascular e a função endotelial, fatores que estão intimamente associados à redução de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em até 15%, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (MULLUR et al., 2024). Esses efeitos se somam à capacidade desses fármacos de reduzir a pressão arterial sistólica (1 a 5 mmHg em média) e os níveis de triglicerídeos pós-prandiais, parâmetros diretamente relacionados a comorbidades de alta prevalência entre indivíduos com DM₂ (KUNUTSOR et al., 2024).

Além disso, a melhora da variabilidade glicêmica e da sensibilidade à insulina reforça a ação vascular protetora. Quando associados aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, os GLP-1 RAs atuam tanto na prevenção da formação de novas placas ateroscleróticas quanto na estabilização de lesões pré-existentes (ALBULUSHI et al., 2024). Além disso, a melhora da variabilidade glicêmica e da sensibilidade à insulina reforça a ação vascular protetora. Quando associados aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, os GLP-1 RAs atuam tanto na prevenção da formação de novas placas ateroscleróticas quanto na estabilização de lesões pré-existentes (ALBULUSHI et al., 2024). Essa amplitude de efeitos abre espaço para uma

compreensão mais integrada da cardioproteção no contexto do diabetes, o que leva à reflexão da ação de outras classes que podem complementar, em destaque, os ISGLT₂.

Inibidores de SGLT₂ Além do Controle Glicêmico

Os inibidores de SGLT₂, embora inicialmente desenvolvidos com foco na redução da glicemia por meio da inibição da recuperação renal de glicose, demonstraram benefícios adicionais e independentes do controle glicêmico. Entre esses, destacam-se os efeitos nefroprotetores e cardioprotetores, fundamentais em pacientes diabéticos com risco elevado de complicações. A nefroproteção proporcionada por essa classe está associada à restauração do feedback túbulo-glomerular, redução da pressão intraglomerular e diminuição da hiperfiltração, além de mecanismos anti-inflamatórios e antifibróticos (ZINMAN et al., 2015).

Ensaios clínicos recentes (ZHENG; SUN, 2025) evidenciaram aumento da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em pacientes diabéticos de alto risco cardiovascular, bem como redução da progressão da DRC. No campo cardiovascular, os iSGLT₂ se destacam pela eficácia na prevenção e no tratamento da insuficiência cardíaca, com reduções significativas nas hospitalizações e mortalidade cardiovascular. A dapagliflozina, em particular, mostrou melhora da fração de ejeção ventricular esquerda e da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (DAHAL et al.; ALBULUSHI et al., 2025). Esses resultados, embora distintos dos mecanismos mostrados pelos GLP-1 RA, direciona à uma sinergia terapêutica promissora no manejo da DM₂. 2106

Comparação e Sinergia Terapêutica

Os GLP-1 RAs e os iSGLT₂ apresentam perfis de ação complementares. Enquanto os primeiros exercem maior impacto na prevenção de eventos macrovasculares, como infarto e AVC, os segundos demonstram superioridade na proteção renal e no tratamento da insuficiência cardíaca. Uma meta-análise comparativa mostrou reduções semelhantes no risco de MACE (12% para GLP-1 RAs e 11% para iSGLT₂), reforçando que ambas as classes contribuem de forma significativa para a redução da morbimortalidade associada ao DM₂ (SAWAMI et al., 2024).

A possível sinergia entre essas classes, embora ainda em estudo, representa uma das estratégias mais promissoras no manejo do diabetes tipo 2. A combinação terapêutica individualizada pode, portanto, abranger tanto as complicações microvasculares quanto as

macrovasculares, promovendo um tratamento mais abrangente e fisiopatologicamente coerente. Esse entendimento leva naturalmente à discussão sobre como as diretrizes clínicas têm incorporado essa abordagem combinada.

Recomendações e Diretrizes Clínicas

Atualmente, as principais diretrizes nacionais e internacionais, incluindo a da Associação Brasileira de Diabetes (2025), reconhecem o potencial terapêutico da combinação entre GLP-1 RAs e iSGLT₂. Essa associação é especialmente indicada para pacientes com DM₂ que apresentam risco cardiovascular alto ou muito alto, sobrepeso ou obesidade, e níveis de HbA_{1c} acima de 7,5%. Embora faltem ensaios clínicos especificamente desenhados para avaliar o efeito aditivo direto dessa combinação, as evidências disponíveis sustentam sua utilização em modelos de tratamento personalizados. Assim, a integração dessas terapias representa um avanço no manejo moderno do DM₂, unindo controle metabólico rigoroso e proteção sistêmica de órgãos-alvo

Tabela 1: resultados clínicos da terapia com GLP-1 RA e ISGLT₂ em pacientes com DM₂

Classes medicamentosas	Desfechos clínicos	Resultados encontrados
GLP-1 RA	Melhora da função metabólica e proteção vascular	Redução 10–15% MACE Redução 1–5 mmHg PA Redução triglicerídeos pós-prandiais
ISGLT ₂	Redução da hospitalização por IC e progressão de DRC	Redução em 30–35% de hospitalização por IC Redução em 15–20% de morte cardiovascular Redução do declínio da TFGe

Fonte: elaborada pelos próprios autores (2025)

2107

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão evidenciam que a combinação de agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1 RAs) e inibidores do SGLT₂ (iSGLT₂) representa uma estratégia promissora no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM₂), sobretudo em pacientes com risco cardiovascular elevado. Embora ambos os grupos farmacológicos reduzam eventos cardiovasculares maiores (MACE) de forma semelhante, apresentam perfis de ação distintos e complementares. A evidência disponível sugere efeito aditivo da terapia combinada, ampliando a cobertura sobre

complicações macro e microvasculares do DM₂. No entanto, a ausência de ensaios clínicos randomizados especificamente desenhados para avaliar a associação limita a força das conclusões atuais. Ainda assim, diretrizes recentes já recomendam a combinação em pacientes com HbA_{1c} acima de 7,5%, sobrepeso/obesidade e risco cardiovascular alto. Do ponto de vista prático, a associação farmacológica possibilita uma redução simultânea de eventos aterotrombóticos, hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal crônica, constituindo uma abordagem terapêutica abrangente demandada pela heterogeneidade do DM₂. Além disso, o perfil de ação complementar dessas drogas permite atingir metas metabólicas com menor necessidade de escalonamento precoce para insulina, o que pode favorecer adesão, reduzir episódios de hipoglicemias e melhorar a qualidade de vida. Sobre a perspectiva social, esses benefícios clínicos traduzem-se em redução das taxas de hospitalização e incapacidade laboral, diminuindo custos diretos e indiretos relacionados ao sistema de saúde.

CONCLUSÃO

A combinação de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) e inibidores do SGLT₂ (iSGLT₂) representa um avanço significativo no manejo do diabetes mellitus tipo 2, ao oferecer benefícios que ultrapassam o controle glicêmico e abrangem a prevenção de eventos cardiovasculares e renais. As evidências disponíveis, majoritariamente provenientes de ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, sustentam a eficácia isolada dessas classes, enquanto dados observacionais e meta-análises apontam para um efeito complementar quando utilizadas em conjunto.

2108

Do ponto de vista clínico, a associação terapêutica favorece a redução de hospitalizações, melhora a qualidade de vida e contribui para a adoção de um modelo de cuidado integrado e personalizado. Entretanto, o impacto imediato dessa estratégia também envolve dimensões sociais, uma vez que sua adoção pode reduzir custos indiretos relacionados à morbimortalidade e à incapacidade laboral, mas ao mesmo tempo enfrenta barreiras de acesso decorrentes do alto custo e da desigualdade na distribuição de recursos em saúde.

Nesse cenário, torna-se essencial que futuros ensaios clínicos randomizados explorem de forma mais específica a eficácia da combinação terapêutica, ao mesmo tempo em que análises de custo-efetividade e políticas de incorporação em sistemas de saúde sejam desenvolvidas para ampliar o acesso. Assim, a integração entre evidência científica robusta, prática clínica individualizada e estratégias de saúde pública sustentáveis será determinante

para consolidar o papel desses agentes como pilar no tratamento do DM₂ e de suas complicações.

REFERÊNCIA:S

ALBULUSHI, A. et al. Efeitos comparativos de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 e inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada em pacientes diabéticos: uma meta-análise. *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, n. 1, p. 324, 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIABETES. Manejo da terapia antidiabética no DM₂. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/manejo-da-terapia-antidiabetica-no-dm2-2/>. Acesso em: 30 set. 2025.

BATTISTONI, A.; PIRAS, L.; TARTAGLIA, N.; CARRANO, F. M.; DE VITIS, C.; BARBATO, E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the endothelium: molecular and clinical insights into cardiovascular protection. *Frontiers in Medicine*, Lausanne, v. 12, 2025.

CHEN, J. Y. et al. Resultados renais e cardiovasculares entre pacientes com DRC que recebem agonistas do receptor de GLP-1: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 85, n. 5, p. 555-569.e1, 2025.

DAHAL, K. et al. Eficácia e resultados da dapagliflozina na nefropatia diabética: uma revisão sistemática e meta-análise. *Medicine (Baltimore)*, v. 104, n. 27, e43171, 2025.

2109

DOUMANI, G.; THEOFILIS, P.; TSIMIHODIMOS, V.; KALAITZIDIS, R. G. Agonistas do receptor GLP-1 e doença renal diabética: um carregador de jogo em campo? *Life (Basel)*, v. 14, n. 11, 2024.

EINARSON, T. R.; ACS, A.; LUDWIG, C.; PANTON, U. H. Prevalência de doenças cardiovasculares no diabetes tipo 2: uma revisão sistemática da literatura sobre evidências científicas de todo o mundo no período de 2007 a 2017. *Cardiovascular Diabetology*, v. 17, n. 1, p. 83, 2018.

FISHKIN, A. et al. Resultados renais com agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon versus outros agentes redutores de glicose em pessoas com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise de dados do mundo real. *Diabetes & Metabolism Research and Reviews*, v. 41, n. 5, e70066, 2025.

GAO, H. et al. Avaliação de três mecanismos de ação (inibidores de SGLT₂, agonistas do receptor de GLP-1 e sulfonilureias) no tratamento de diabetes tipo 2 com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática e meta-análise de rede de ECRs. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 16, 1562815, 2025.

HAMED, K. et al. Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1): explorando seu impacto no diabetes, obesidade e saúde cardiovascular por meio de uma revisão abrangente da literatura. *Cureus*, v. 16, n. 9, e68390, 2024.

KUNUTSOR, S. K.; SEIDU, B. S.; SEIDU, S. Eficácia cardiovascular de novos agentes redutores de glicose, com e sem terapia hipolipemiantre basal em diabetes tipo 2: uma meta-análise sistemática de ensaios clínicos sobre desfechos cardiovasculares e evidências do mundo real. *Primary Care Diabetes*, v. 18, n. 6, p. 589-598, 2024.

KUNUTSOR, S. K. et al. Benefícios cardiovasculares e renais de SGLT-2is e GLP-1RAs de acordo com a pressão arterial basal em diabetes tipo 2: uma meta-análise sistemática de ensaios clínicos sobre desfechos cardiovasculares. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, v. 58, n. 1, p. 2418086, 2024.

LIN, Y. M. et al. Eficácia cardiovascular comparativa de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 e inibidores do cotransportador sódio-glicose-2 em fenótipos de doença cardiovascular aterosclerótica: uma revisão sistemática e meta-análise. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*, v. 11, n. 2, p. 174-189, 2025.

MARSO, S. P.; DANIELS, G. H.; BROWN-FRANDSEN, K.; et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 311-322, 2016.

MOHAMED, A. J. et al. Efeito dos agonistas do receptor de GLP-1 nas funções renais e na nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂): uma revisão sistemática e meta-análise. *Cureus*, v. 16, n. 10, e71739, 2024.

MULLUR, N. et al. Terapias baseadas em agonistas do receptor de GLP-1 e risco cardiovascular: uma revisão dos mecanismos. *Journal of Endocrinology*, v. 263, n. 1, 2024.

2110

RAZA, F. A. et al. Efeito dos agonistas do receptor GLP-1 no peso e nos resultados cardiovasculares: uma revisão. *Medicine (Baltimore)*, v. 103, n. 44, e40364, 2024.

SAWAMI, K.; TANAKA, A.; NODE, K. Evidências atualizadas sobre os efeitos cardiovasculares e renais dos agonistas do receptor GLP-1 e da terapia combinada com inibidores de SGLT₂ e finerenona: uma revisão narrativa e perspectivas. *Cardiovascular Diabetology*, v. 23, n. 1, p. 410, 2024.

WAQAS, S. A. et al. Eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção levemente reduzida ou preservada: uma revisão sistemática e meta-análise. *Journal of Cardiac Failure*, v. 31, n. 7, p. 1076-1080, 2025.

ZHU, J. J.; WILDING, J. P. H.; GU, X. S. Combinação de agonistas do receptor GLP-1 e inibidores de SGLT-2 para prevenção de doenças cardiovasculares em diabetes tipo 2: uma revisão sistemática com múltiplas metaregressões de rede. *World Journal of Diabetes*, v. 15, n. 10, p. 2135-2146, 2024.

ZHENG, Y.; SUN, J. Efeito a longo prazo dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 nas funções renais: uma revisão sistemática e meta-análise. *Medicine (Baltimore)*, v. 104, n. 7, e41422, 2025.

ZINMAN, B.; WANNER, C.; LACHIN, J. M.; et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117-2128, 2015.