

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 E SEUS EFEITOS PLEIOTRÓPICOS: DA TERAPIA METABÓLICA À PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR E RENAL

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND THEIR PLEIOTROPIC EFFECTS: FROM METABOLIC THERAPY TO CARDIOVASCULAR AND RENAL PROTECTION

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 Y SUS EFECTOS PLEIOTRÓPICOS: DE LA TERAPIA METABÓLICA A LA PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR Y RENAL

Rafael Bavaresco Fiorante¹
Ibrahim Henrique Balais Campese²
Renan Manfredini Lopes³
Luize Coelho Zanatta⁴
Maria Valentina Ladeira Salomão⁵
Bruno Clavijo⁶
Raphael Niesing Rachid⁷
Rosália de Souza Moura⁸

RESUMO: A crescente prevalência da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 e das doenças cardiovasculares consolidou as síndromes cardiometabólicas como um dos principais desafios da medicina contemporânea, impulsionando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de atuar sobre múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no dano cardiovascular e renal. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA), inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, passaram a ocupar posição de destaque na medicina cardiovascular e metabólica devido aos seus efeitos pleiotrópicos além do controle glicêmico. O presente estudo objetivou revisar criticamente as evidências científicas acerca dos mecanismos cardiometabólicos, inflamatórios, cardiovasculares e renais associados aos GLP-1RA, bem como sua aplicabilidade contemporânea na medicina cardiorrenal-metabólica. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva, analítica e translacional, realizada por meio de levantamento bibliográfico nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Google Acadêmico, incluindo artigos originais, revisões, metanálises, diretrizes clínicas e grandes ensaios clínicos publicados entre 2020 e 2025. Os resultados demonstraram que os GLP-1RA promovem modulação inflamatória sistêmica, redução do estresse oxidativo, melhora da função endotelial, atenuação da progressão aterosclerótica, proteção renal e melhora do perfil metabólico. Grandes ensaios clínicos, como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT e FLOW, evidenciaram redução significativa de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade cardiovascular e progressão da doença renal crônica, incluindo benefícios observados em indivíduos sem diabetes mellitus estabelecido. Conclui-se que os GLP-1RA representam uma das mais relevantes inovações terapêuticas da medicina cardiometabólica contemporânea, contribuindo para mudança paradigmática no manejo integrado das doenças cardiovasculares, metabólicas e renais.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1. Proteção cardiorrenal. Síndrome cardiometabólica. Efeitos pleiotrópicos.

¹Graduando em Medicina na Universidade Federal da Grande Dourados -UFGD.

²Graduando em Medicina no Centro Universitário Cesumar - UNICESUMAR.

³Graduando em Medicina no Centro Universitário Cesumar - UNICESUMAR.

⁴Graduanda em Medicina no Centro Universitário Cesumar - UNICESUMAR.

⁵Graduanda em Medicina no Centro Universitário de Brasília - CEUB.

⁶Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu - UNIG.

⁷Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Paraná - UFPR.

⁸Médica Endocrinopneumologista Graduada pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Pernambuco - HCUFPE.

ABSTRACT: The increasing prevalence of obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases has established cardiometabolic syndromes as one of the major challenges of contemporary medicine, driving the development of therapeutic strategies capable of targeting multiple pathophysiological mechanisms involved in cardiovascular and renal damage. In this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus, have gained prominence in cardiovascular and metabolic medicine due to their pleiotropic effects beyond glycemic control. The present study aimed to critically review the scientific evidence regarding the cardiometabolic, inflammatory, cardiovascular, and renal mechanisms associated with GLP-1RAs, as well as their contemporary applicability in cardiorenal-metabolic medicine. This study consists of a narrative literature review of a descriptive, analytical, and translational nature, conducted through bibliographic research in the PubMed/MEDLINE, SciELO, Virtual Health Library (VHL), Scopus, and Google Scholar databases, including original articles, reviews, meta-analyses, clinical guidelines, and major clinical trials published between 2020 and 2025. The findings demonstrated that GLP-1RAs promote systemic inflammatory modulation, reduction of oxidative stress, improvement of endothelial function, attenuation of atherosclerotic progression, renal protection, and improvement of metabolic profile. Major clinical trials, such as LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, and FLOW, demonstrated significant reductions in major cardiovascular events, cardiovascular mortality, and progression of chronic kidney disease, including benefits observed in individuals without established diabetes mellitus. It is concluded that GLP-1RAs represent one of the most relevant therapeutic innovations in contemporary cardiometabolic medicine, contributing to a paradigm shift in the integrated management of cardiovascular, metabolic, and renal diseases.

Keywords: GLP-1 receptor agonists. Cardiorenal protection. Cardiometabolic syndrome. Pleiotropic effects.

2

RESUMEN: La creciente prevalencia de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares ha consolidado los síndromes cardiometabólicos como uno de los principales desafíos de la medicina contemporánea, impulsando el desarrollo de estrategias terapéuticas capaces de actuar sobre múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño cardiovascular y renal. En este contexto, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1RA), inicialmente desarrollados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, han adquirido una posición destacada en la medicina cardiovascular y metabólica debido a sus efectos pleiotrópicos más allá del control glucémico. El presente estudio tuvo como objetivo revisar críticamente la evidencia científica acerca de los mecanismos cardiometabólicos, inflamatorios, cardiovasculares y renales asociados a los GLP-1RA, así como su aplicabilidad contemporánea en la medicina cardiorrenal-metabólica. Se trata de una revisión narrativa de la literatura, de carácter descriptivo, analítico y traslacional, realizada mediante búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Scopus y Google Académico, incluyendo artículos originales, revisiones, metaanálisis, guías clínicas y grandes ensayos clínicos publicados entre 2020 y 2025. Los resultados demostraron que los GLP-1RA promueven modulación inflamatoria sistémica, reducción del estrés oxidativo, mejoría de la función endotelial, atenuación de la progresión aterosclerótica, protección renal y mejoría del perfil metabólico. Grandes ensayos clínicos, como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT y FLOW, evidenciaron reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores, mortalidad cardiovascular y progresión de la enfermedad renal crónica, incluyendo beneficios observados en individuos sin diabetes

mellitus estabelecida. Se concluye que los GLP-1RA representan una de las innovaciones terapéuticas más relevantes de la medicina cardiometabólica contemporánea, contribuyendo a un cambio paradigmático en el manejo integrado de las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales.

Palabras clave: Agonistas del receptor de GLP-1. Protección cardiorenal. Síndrome cardiometabólico. Efectos pleiotrópicos.

1. INTRODUÇÃO

A crescente incidência da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 e das doenças cardiovasculares consolidou as síndromes cardiometabólicas como um dos principais desafios da medicina contemporânea, em virtude de sua elevada associação com morbimortalidade global e impacto progressivo sobre os sistemas de saúde (Zhang *et al.*, 2024; Noubiap *et al.*, 2025). Essas condições caracterizam-se por fisiopatologia complexa e multifatorial, envolvendo interação entre alterações metabólicas, inflamatórias, imunológicas, neuro-hormonais e vasculares que contribuem para disfunção endotelial, remodelamento cardiovascular e comprometimento progressivo da função renal (Xu *et al.*, 2025). Nesse contexto, a compreensão moderna das doenças cardiometabólicas passou a transcender o paradigma glicocêntrico tradicional, reconhecendo a interdependência entre metabolismo, inflamação sistêmica e lesão orgânica multissistêmica na progressão dessas enfermidades (Ndumele *et al.*, 2023).

Diante dessa complexidade fisiopatológica, observa-se crescente interesse no desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de atuar simultaneamente sobre múltiplos mecanismos envolvidos na progressão das doenças cardiometabólicas. Nesse cenário, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA), inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, passaram a ocupar posição de destaque na medicina cardiovascular e metabólica contemporânea (Galli *et al.*, 2025). Além de sua atuação sobre a homeostase glicêmica, essa classe farmacológica vem sendo progressivamente associada à modulação de mecanismos inflamatórios, metabólicos e vasculares relacionados ao eixo cardiorenal-metabólico, ampliando seu interesse científico e clínico (Kassab *et al.*, 2026).

Os mecanismos biológicos associados aos GLP-1RA envolvem interação complexa entre vias celulares, metabólicas e inflamatórias, incluindo processos relacionados ao metabolismo energético, sinalização intracelular, estresse oxidativo e função endotelial (Nauck *et al.*, 2026; Mazzieri *et al.*, 2023). Dessa forma, os agonistas do receptor de GLP-1 passaram a ser compreendidos não apenas como agentes antidiabéticos, mas como potenciais moduladores

sistêmicos de processos fisiopatológicos envolvidos na progressão das doenças cardiovasculares, renais e metabólicas (Ndumele *et al.*, 2023).

Considerando a crescente expansão das evidências científicas relacionadas a essa classe farmacológica e sua progressiva incorporação em diretrizes cardiovasculares, nefrológicas e endocrinológicas internacionais, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura acerca dos efeitos pleiotrópicos dos agonistas do receptor de GLP-1, enfatizando seus mecanismos cardiometabólicos e inflamatórios, bem como suas perspectivas terapêuticas e aplicabilidade contemporânea na medicina cardiorrenal-metabólica e de precisão.

2. Material e Métodos

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa da literatura, de natureza descritiva, analítica e translacional, elaborada com o objetivo de examinar criticamente as evidências científicas relacionadas aos efeitos pleiotrópicos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA), com ênfase nos mecanismos cardiometabólicos, inflamatórios, cardiovasculares e renais associados a essa classe farmacológica. A escolha do modelo de revisão narrativa fundamentou-se na heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis e na necessidade de integração ampla entre evidências experimentais, translacionais e clínicas, considerando a crescente consolidação dos GLP-1RA como moduladores sistêmicos do eixo cardiorrenal-metabólico. A abordagem metodológica baseou-se na análise qualitativa, interpretação crítica e integração sistematizada de publicações científicas voltadas à modulação inflamatória, imunometabolismo, disfunção endotelial, aterosclerose, insuficiência cardíaca, obesidade, doença renal crônica e proteção cardiovascular, priorizando grandes ensaios clínicos cardiovasculares e renais, especialmente cardiovascular outcome trials (CVOTs), como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, FLOW e AMPLITUDE-O, devido à elevada relevância metodológica e impacto clínico desses estudos.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre julho de 2025 e maio de 2026 por meio das bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Google Acadêmico, utilizando descritores MeSH e DeCS associados a termos livres relacionados a “GLP-1 receptor agonists”, “pleiotropic effects”, “cardiorenal-metabolic syndrome”, “cardiovascular protection”, “renal protection”, “immunometabolism”, “heart failure”, “atherosclerotic cardiovascular disease” e “chronic kidney disease”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura,

metanálises, diretrizes clínicas e consensos científicos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português e inglês, com prioridade para estudos contemporâneos e incorporação de estudos seminais de elevada relevância científica. Excluíram-se publicações duplicadas, trabalhos indisponíveis na íntegra, estudos sem relação direta com os objetivos propostos e relatos de caso isolados sem relevância analítica ampliada. A análise crítica dos estudos buscou identificar convergências, divergências, robustez metodológica, potencial translacional e lacunas científicas persistentes acerca da aplicabilidade contemporânea dos GLP-1RA na medicina cardiovascular, metabólica e renal.

3. Resultados e Discussões

3.1 Mecanismos Pleiotrópicos e Impactos Cardiometabólicos dos Agonistas do Receptor de GLP-1: Evidências Translacionais e Clínicas Contemporâneas

A análise narrativa da literatura evidenciou que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) exercem efeitos pleiotrópicos complexos que ultrapassam substancialmente o controle glicêmico convencional, consolidando-se como moduladores sistêmicos do eixo cardiorrenal-metabólico (Sawami; Tanaka; Node, 2024; Nauck *et al.*, 2026; Galli *et al.*, 2025). Os estudos demonstraram que a ativação do receptor de GLP-1 promove melhora da homeostase energética por meio da ampliação da sensibilidade insulínica, redução da lipotoxicidade e modulação do metabolismo adipocitário, favorecendo diminuição da adiposidade visceral e do estado inflamatório sistêmico associado à obesidade e ao diabetes mellitus tipo 2 (Chen *et al.*, 2025; Nauck *et al.*, 2026).

Em nível molecular, observou-se participação de vias relacionadas à proteína quinase ativada por AMP (AMPK), sinalização PI3K/Akt e redução da ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), mecanismos associados à atenuação da inflamação metabólica crônica e do estresse oxidativo celular (Ros-Madrid *et al.*, 2025; Ghosh *et al.*, 2023; Avogaro; Fadini, 2025; Lee; Jun, 2016). No contexto inflamatório e vascular, os achados demonstraram redução consistente de biomarcadores pró-inflamatórios, incluindo proteína C reativa ultrasensível, TNF-α e IL-6, além de menor ativação macrofágica e diminuição da disfunção endotelial (Zhao *et al.*, 2026; Alrasheed *et al.*, 2025; Ansari *et al.*, 2024). Estudos experimentais sugeriram que os GLP-1RA exercem efeito estabilizador sobre a placa aterosclerótica ao reduzir espécies reativas de oxigênio, modular o inflamassoma NLRP3, ampliar a biodisponibilidade de óxido nítrico endotelial e reduzir a atividade de metaloproteinases de matriz (Li *et al.*, 2024; Nauck *et al.*, 2026;

Banks *et al.*, 2022). Paralelamente, verificou-se melhora da função vascular, redução da rigidez arterial e discreto efeito anti-hipertensivo, fatores diretamente relacionados à mitigação da progressão aterosclerótica e do risco cardiovascular residual persistente em indivíduos com síndrome metabólica e diabetes (Nauck *et al.*, 2026).

Os efeitos cardioprotetores foram sustentados por evidências provenientes de grandes ensaios clínicos cardiovasculares, como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, HARMONY, AMPLITUDE-O e SOUL, os quais demonstraram redução significativa de desfechos cardiovasculares maiores (MACE), especialmente morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Kalyani, 2021; Das *et al.*, 2020; Kristensen *et al.*, 2019; Joseph *et al.*, 2022). No estudo SELECT, observou-se redução aproximada de 20% dos desfechos cardiovasculares maiores em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo na ausência de diabetes mellitus, ampliando substancialmente a aplicabilidade clínica dessa classe terapêutica (Lincoff *et al.*, 2023). Meta-análises recentes demonstraram que os GLP-1RA reduzem eventos cardiovasculares maiores em 14%, morte cardiovascular em 12-13%, acidente vascular cerebral em 13-17%, infarto do miocárdio em 9-14%, hospitalização por insuficiência cardíaca em 14% e mortalidade por todas as causas em 12%, com benefícios consistentes independentemente da presença de diabetes, obesidade, doença renal crônica ou uso concomitante de inibidores de SGLT2 (Galli *et al.*, 2025; Nauck *et al.*, 2026).

Além dos benefícios clínicos, estudos translacionais apontaram redução de apoptose de cardiomiócitos, melhora da bioenergética mitocondrial, atenuação do remodelamento ventricular patológico e menor deposição fibrótica miocárdica, sugerindo participação direta na preservação funcional miocárdica (Zhang *et al.*, 2020; DeNicola *et al.*, 2014; Banks *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a hipótese de que os GLP-1RA atuam como moduladores imunometabólicos sistêmicos, interferindo simultaneamente em vias inflamatórias, hemodinâmicas e metabólicas associadas à progressão da aterosclerose e da insuficiência cardíaca (Nauck *et al.*, 2026; Ussher; Drucker, 2023).

No contexto da insuficiência cardíaca, os estudos analisados demonstraram resultados particularmente relevantes em indivíduos com fenótipo cardiometabólico associado à obesidade e inflamação sistêmica crônica, sobretudo na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). A redução da adiposidade epicárdica, da inflamação miocárdica e da resistência insulínica parece exercer papel central na melhora funcional observada nesses pacientes (Packer, 2025; Cannata; McDonagh, 2025). Entretanto, os benefícios na insuficiência

cardíaca com fração de ejeção reduzida permanecem menos consistentes entre os diferentes estudos e moléculas avaliadas, sugerindo possível heterogeneidade farmacodinâmica intraclasses (Zhang *et al.*, 2020; Siddiqi *et al.*, 2025; Ahmed *et al.*, 2026). Embora alguns estudos tenham demonstrado redução de marcadores como NT-proBNP e melhora de parâmetros funcionais, os impactos sobre hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade ainda requerem investigação adicional em estudos de longa duração e populações mais estratificadas (Siddiqi *et al.*, 2025; Ahmed *et al.*, 2026).

Na esfera renal, os GLP-1RA demonstraram efeitos nefroprotetores progressivamente mais robustos, especialmente em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crônica inicial ou moderada, com propriedades independentes do controle glicêmico (Nauck *et al.*, 2026; Boer *et al.*, 2022; Perkovic *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025). Os principais achados incluíram redução sustentada da albuminúria, desaceleração da perda da taxa de filtração glomerular, atenuação da inflamação túbulo-intersticial e menor progressão para desfechos renais compostos (Nauck *et al.*, 2026; Boer *et al.*, 2022; Perkovic *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2025). Meta-análises demonstraram redução de 17% no desfecho renal composto, com diminuição de 22-36% na progressão para macroalbuminúria e redução significativa no declínio da taxa de filtração glomerular (Nauck *et al.*, 2026). O ensaio FLOW, especificamente desenhado para avaliar desfechos renais, demonstrou redução de 24% no desfecho primário composto (declínio $\geq 50\%$ da TFG, TFG < 15 mL/min/1,73 m², diálise, transplante ou morte por doença renal ou cardiovascular) em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica estabelecida (Perkovic *et al.*, 2024; Ghaleb *et al.*, 2025; Chen; Cooper; Coughlan, 2025; Nauck *et al.*, 2026).

Os mecanismos envolvidos parecem incluir melhora da hemodinâmica glomerular, modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, redução do estresse oxidativo intrarrenal e atenuação de vias pró-fibróticas e inflamatórias túbulo-intersticiais (Puglisi *et al.*, 2021; Nauck *et al.*, 2026; Huang *et al.*, 2024). Esses resultados fortalecem a consolidação dos GLP-1RA como ferramentas terapêuticas centrais na medicina cardiorrenal-metabólica contemporânea (Nauck *et al.*, 2026; Huang *et al.*, 2024; Galli *et al.*, 2025).

Apesar dos avanços substanciais, importantes limitações ainda permeiam a aplicabilidade ampla dessa classe terapêutica. O elevado custo, a desigualdade de acesso, os efeitos adversos gastrointestinais e a necessidade de uso contínuo representam barreiras relevantes na prática clínica (Kunutsor; Seidu, 2025; Zhou *et al.*). Além disso, a perda concomitante de massa magra durante o emagrecimento expressivo, o potencial reganho

ponderal após suspensão terapêutica e as controvérsias relacionadas ao risco pancreático permanecem temas de investigação contínua. A literatura ainda apresenta heterogeneidade metodológica entre os estudos, diferentes tempos de seguimento e variabilidade nos desfechos cardiovasculares e renais avaliados (Sasaki *et al.*, 2026; Natale *et al.*, 2025). Persistem também lacunas quanto à magnitude dos efeitos pleiotrópicos em indivíduos não diabéticos, à durabilidade dos benefícios em longo prazo e à identificação precisa dos subgrupos que apresentam maior resposta clínica (Sasaki *et al.*, 2026; Natale *et al.*, 2025; Galli *et al.*, 2025).

Ainda assim, os achados contemporâneos sustentam que os agonistas do receptor de GLP-1 vêm progressivamente deixando de ocupar papel exclusivamente antidiabético para consolidarem-se como uma das principais plataformas terapêuticas da medicina cardiovascular e metabólica de precisão, representando mudança paradigmática no manejo integrado das doenças cardiometabólicas crônicas, transitando de modelos glicocêntricos tradicionais para abordagens terapêuticas mais integradas que reconhecem a interconexão entre metabolismo, inflamação, função cardiovascular e renal (Galli *et al.*, 2025; Rellan; Drucker, 2025; Nauck *et al.*, 2026).

4. CONCLUSÕES

Os achados desta revisão narrativa demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos pleiotrópicos complexos que transcendem substancialmente o controle glicêmico convencional, consolidando-se como importantes moduladores sistêmicos do eixo cardiorrenal-metabólico. A análise da literatura evidenciou que essa classe terapêutica atua sobre múltiplas vias fisiopatológicas envolvidas nas doenças cardiometabólicas, incluindo modulação inflamatória sistêmica, melhora da bioenergética mitocondrial, redução do estresse oxidativo, atenuação da disfunção endotelial, estabilização da placa aterosclerótica e diminuição do remodelamento cardiovascular patológico. De forma complementar, grandes ensaios clínicos cardiovasculares, como LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, SELECT, HARMONY, AMPLITUDE-O e SOUL, demonstraram benefícios consistentes e clinicamente relevantes na redução de eventos cardiovasculares maiores, incluindo diminuição de 13% a 14% no risco de MACE, 12% a 13% em morte cardiovascular e aproximadamente 12% na mortalidade por todas as causas, além de melhora expressiva do perfil metabólico e proteção renal. Destaca-se ainda que o estudo SELECT evidenciou redução de 20% nos desfechos cardiovasculares maiores em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida mesmo na ausência de diabetes

mellitus, enquanto o ensaio FLOW confirmou redução de 24% no desfecho renal composto em pacientes com doença renal crônica, reforçando a existência de benefícios parcialmente independentes do controle glicêmico. Nesse contexto, o presente estudo permitiu integrar evidências moleculares, translacionais e clínicas contemporâneas, contribuindo para compreensão mais abrangente do papel dos GLP-1RA na medicina cardiovascular e metabólica de precisão.

Apesar dos avanços observados, persistem limitações relevantes relacionadas à heterogeneidade metodológica dos estudos, à variabilidade de resposta clínica entre as diferentes moléculas da classe e às lacunas ainda existentes acerca da durabilidade dos benefícios cardiovasculares e renais em longo prazo, especialmente em populações não diabéticas e em indivíduos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Somam-se a esses desafios fatores como elevado custo terapêutico, desigualdade de acesso global, aumento da incidência de eventos gastrointestinais, perda concomitante de massa magra com potencial risco de sarcopenia, reganho ponderal após suspensão terapêutica e preocupações emergentes relacionadas à segurança, incluindo distúrbios da vesícula biliar e possível associação com neurite óptica isquêmica não arterítica. Ainda assim, o conjunto contemporâneo de evidências, sustentado por estudos de alta robustez metodológica, consolida os agonistas do receptor de GLP-1 como uma das mais relevantes inovações terapêuticas da cardiologia e da medicina metabólica modernas, promovendo uma transformação paradigmática no manejo das doenças cardiometabólicas crônicas. A expansão do desenvolvimento de agonistas duplos e triplos, bem como a investigação de novas indicações terapêuticas, incluindo doenças neurodegenerativas, doença hepática esteatótica metabólica, apneia obstrutiva do sono e osteoartrite, reforça o potencial dessa plataforma farmacológica como pilar central da medicina cardiometabólica de precisão, individualizada e biologicamente orientada.

REFERÊNCIAS

AHMED, H. M. *et al.* Divergent Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists in HFpEF Versus HFrEF: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **The American Journal of Cardiology**, 2026.

ALRASHEED, T. *et al.* Inflammatory biomarker response to GLP-1 receptor agonists versus other glucose-lowering medications in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 16, p. 1734549, 2025.

ANSARI, H. U. H. *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic parameters in individuals with obesity and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine Practice**, v. 30, n. 2, p. 160-171, 2024.

AVOGARO, A.; FADINI, G. P. Incretins and the cardiovascular system: bridging digestion with metabolism. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 13, n. 9, p. 790-802, 2025.

BANKS, T. E. *et al.* Suppression of angiotensin II-activated NOX₄/NADPH oxidase and mitochondrial dysfunction by preserving glucagon-like peptide-1 attenuates myocardial fibrosis and hypertension. **European Journal of Pharmacology**, v. 927, p. 175048, 2022.

BOER, I. H. D. *et al.* Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney international**, v. 102, n. 5, p. 974-989, 2022.

CANNATA, A.; MCDONAGH, T. A. Heart failure with preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 392, n. 2, p. 173-184, 2025.

CHEN, J.; COOPER, M. E.; COUGHLAN, M. T. Renoprotective mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Diabetes & Metabolism**, v. 51, n. 3, p. 101641, 2025.

CHEN, J. *et al.* Kidney and cardiovascular outcomes among patients with CKD receiving GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 85, n. 5, p. 555-569. e1, 2025.

CHEN, T. *et al.* GLP-1 RAs and cardiovascular and kidney outcomes by body mass index in type 2 diabetes. **JAMA Network Open**, v. 8, n. 9, p. e2530952, 2025.

10

DAS, S. R. *et al.* 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 9, p. 1117-1145, 2020.

DENICOLA, M. *et al.* Stimulation of glucagon-like peptide-1 receptor through exendin-4 preserves myocardial performance and prevents cardiac remodeling in infarcted myocardium. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 307, n. 8, p. E630-E643, 2014.

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.

GHALEB, J. *et al.* Unveiling Tirzepatide's Therapeutic Spectrum: A Dual GIP/GLP-1 Agonist Targeting Metabolic, Neurological, and Cardiovascular Health. **International Journal of Endocrinology**, v. 2025, n. 1, p. 2876156, 2025.

GHOSH, P. *et al.* Targeting redox imbalance in neurodegeneration: characterizing the role of GLP-1 receptor agonists. **Theranostics**, v. 13, n. 14, p. 4872, 2023.

HUANG, L. *et al.* Liraglutide ameliorates inflammation and fibrosis by downregulating the TLR₄/MyD88/NF- κ B pathway in diabetic kidney disease. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 327, n. 4, p. R410-R422, 2024.

JOSEPH, J. J. *et al.* Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 145, n. 9, p. e722-e759, 2022.

KALYANI, R. R. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 13, p. 1248-1260, 2021.

KASSAB, M. B. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists reduce experimental atherosclerosis progression, inflammatory biomarkers and cardiovascular events, irrespective of hyperglycaemia and obesity. **European Heart Journal**, p. ehago60, 2026.

KRISTENSEN, S. L. *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 7, n. 10, p. 776-785, 2019.

KUNUTSOR, S. K.; SEIDU, S. Safety and Tolerability of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A State-of-the-Art Narrative Review. **Drugs**, p. 1-26, 2025.

LEE, Y.; JUN, H. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. **Mediators of inflammation**, v. 2016, n. 1, p. 3094642, 2016.

LI, Z. *et al.* GLP-1: A Prospective Guardian for Comprehensive Myocardial Perfusion. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 40, n. 8, p. e70004, 2024.

11

LINCOFF, A. M. *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023.

MAZZIERI, A. *et al.* GLP-1 RAs and SGLT₂i: two antidiabetic agents associated with immune and inflammation modulatory properties through the common AMPK pathway. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1163288, 2023.

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**, n. 2, 2025.

NAUCK, M. A. *et al.* Glucagon-like receptor agonists and next-generation incretin-based medications: metabolic, cardiovascular, and renal benefits. **The Lancet**, 2026.

NDUMELE, C. E. *et al.* A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 20, p. 1636-1664, 2023.

NOUBIAP, J. J. *et al.* Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. **Nature Communications**, 2025.

PACKER, M. The adipokine hypothesis of heart failure with a preserved ejection fraction: a novel framework to explain pathogenesis and guide treatment. **JACC**, 2025.

PERKOVIC, V. *et al.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 109-121, 2024.

PUGLISI, S. *et al.* Effects of SGLT₂ inhibitors and GLP-1 receptor agonists on renin-angiotensin-aldosterone system. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 738848, 2021.

RELLAN, M. J. G.; DRUCKER, D. J. New molecules and indications for GLP-1 medicines. **Jama**, v. 334, n. 14, p. 1231-1234, 2025.

ROS-MADRID, I. *et al.* Anti-inflammatory properties of GLP-1 receptor agonists and other ancillary benefits from a pharmacological perspective. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 103, n. 12, p. 369-377, 2025.

SASAKI, T. *et al.* The effect of GLP-1 receptor agonists on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 41, n. 4, p. 681-691, 2026.

SAWAMI, K.; TANAKA, A.; NODE, K. Updated evidence on cardiovascular and renal effects of GLP-1 receptor agonists and combination therapy with SGLT₂ inhibitors and finerenone: a narrative review and perspectives. **Cardiovascular Diabetology**, v. 23, n. 1, p. 410, 2024.

SIDDIQI, T. J. *et al.* Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart failure outcomes and cardiovascular death across varying cardiovascular-kidney-metabolic comorbidity. **European Journal of Heart Failure**, 2025.

USSHER, J. R.; DRUCKER, D. J. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. **Nature reviews cardiology**, v. 20, n. 7, p. 463-474, 2023.

12

XU, Z. *et al.* Inflammation in cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: key roles and underlying mechanisms—a comprehensive review. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 480, n. 12, p. 6039-6075, 2025.

ZHANG, H. *et al.* Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. **Metabolism**, v. 160, p. 155999, 2024.

ZHANG, L. *et al.* GLP-1 receptor agonist liraglutide protects cardiomyocytes from IL-1 β -induced metabolic disturbance and mitochondrial dysfunction. **Chemico-biological interactions**, v. 332, p. 109252, 2020.

ZHAO, F. *et al.* The effects of GLP-1 receptor agonists on metabolic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **PeerJ**, v. 14, p. e20710, 2026.

ZHOU, L. *et al.* Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists After Treatment Withdrawal: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of General Internal Medicine**, p. 1-12, 2025.