

EFEITOS PLEIOTRÓPICOS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 E DAS NOVAS TERAPIAS BASEADAS EM INCRETINAS: IMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES NA OBESIDADE E NO DIABETES

PLEIOTROPIC EFFECTS OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND NOVEL INCRETIN-BASED THERAPIES: CARDIOVASCULAR IMPLICATIONS IN OBESITY AND DIABETES

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 Y DE LAS NUEVAS TERAPIAS BASADAS EN INCRETINAS: IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN LA OBESIDAD Y LA DIABETES

Débora Novo Fraga¹
Sara Vieira Macedo²
Rômulo Medina de Mattos³

RESUMO: Este artigo buscou avaliar os efeitos cardiovasculares dos agonistas do receptor de GLP-1 e das novas terapias baseadas em incretinas em indivíduos com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com busca sistemática conduzida nas bases PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por estudos originais publicados entre 2020 e 2026. A partir da triagem independente, 16 estudos clínicos e meta-análises de alto impacto foram incluídos na síntese qualitativa. Os resultados demonstram que as terapias incretínicas promovem reduções consistentes de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), peso corporal e biomarcadores inflamatórios. Evidenciou-se atenuação da inflamação da parede vascular, estabilização de placas ateroscleróticas e melhoria funcional na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Conclui-se que as terapias baseadas em incretinas exercem ações cardioprotetoras pleiotrópicas diretas que transcendem o controle glicêmico e a perda ponderal isolada, demandando tratamento contínuo.

Palavras-chave: Incretinas. Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1. Doenças Cardiovasculares. Aterosclerose. Obesidade.

ABSTRACT: This article aims to evaluate the cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists and novel incretin-based therapies in individuals with obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). An integrative literature review was performed through a systematic search in PubMed/MEDLINE and the Virtual Health Library (VHL/BVS) databases for original studies published between 2020 and 2026. Following independent screening, 16 high-impact clinical trials and meta-analyses were included in the qualitative synthesis. Results demonstrate that incretin therapies promote consistent reductions in major adverse cardiovascular events (MACE), body weight, and inflammatory biomarkers. Significant attenuation of arterial wall inflammation, atherosclerotic plaque stabilization, and functional improvements in heart failure with preserved ejection fraction were demonstrated. In conclusion, incretin-based therapies provide direct pleiotropic cardioprotective actions that extend beyond glycemic control and isolated weight loss, requiring continuous therapeutic regimens.

Keywords: Incretins. Glucagon-Like Peptide-1. Cardiovascular Diseases. Atherosclerosis. Obesity.

¹Graduanda em Medicina, Universidade do Grande Rio (Unigranrio/Afya).

²Graduanda em Medicina, Universidade do Grande Rio (Unigranrio/Afya).

³Orientador. Professor universitário. Biólogo (Faculdades Integradas Maria Thereza) e biomédico (IBMR), com mestrado, doutorado e pós-doutorado em ciências morfológicas pela UFRJ. Universidade do Grande Rio (Unigranrio/Afya).

RESUMEN: Este artículo pretende evaluar los efectos cardiovasculares de los agonistas del receptor de GLP-1 y de las nuevas terapias basadas en incretinas en individuos con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se realizó una revisión integradora con búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE y Biblioteca Virtual en Salud (BVS) de estudios originales publicados entre 2020 y 2026. Tras una selección independiente, 16 estudios clínicos y metaanálisis fueron incluidos en la síntesis cualitativa. Las evidencias demuestran que las terapias incretínicas reducen de forma consistente los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), el peso corporal y los biomarcadores inflamatorios. Se observó atenuación de la inflamación arterial, estabilización de placas ateroscleróticas y mejoría funcional en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Se concluye que las terapias basadas en incretinas ejercen acciones cardioprotectoras pleiotrópicas directas que van más allá del control glucémico y la pérdida ponderal.

Palabras clave: Incretinas. Péptido Similar al Glucagón 1. Enfermedades Cardiovasculares. Aterosclerosis. Obesidad.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade em escala global, respondendo por aproximadamente 17,9 milhões de óbitos anuais, o que corresponde a 32% de todas as mortes no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). No Brasil, as DCVs causam mais de 400.000 mortes por ano, exibindo trajetória ascendente em razão da transição demográfica e do envelhecimento populacional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2023). Essa sobrecarga epidemiológica é agravada pela expansão contínua da prevalência de obesidade e de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Tais enfermidades metabólicas configuram indutores primários da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA), abrangendo infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, mediante mecanismos intimamente atrelados à adiposidade visceral e à resistência à insulina (ROTH GA, et al., 2020; POWELL-WILEY TM, et al., 2021).

Nesse contexto, o tecido adiposo visceral opera dinamicamente como um órgão endócrino ativo. Sob condições de hipertrofia patológica, esse tecido experimenta um remodelamento disfuncional profundo caracterizado por hipóxia tecidual e acentuada infiltração de macrófagos pró-inflamatórios (POWELL-WILEY TM, et al., 2021; ULLAH A e TAMANNA S, 2025). Tal microambiente deflagra a hipersecreção de adipocinas pró-inflamatórias, mormente interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as quais induzem diretamente disfunção endotelial sistêmica e aceleram o processo de aterogênese (ULLAH A e TAMANNA S, 2025; AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2024).

Concomitantemente, a liberação desregulada de ácidos graxos livres causa lipotoxicidade tecidual, comprometendo a sinalização intracelular da insulina e consolidando um quadro de resistência insulínica periférica. Esse desbalanço metabólico instaura um estado inflamatório crônico de baixo grau e intensifica a retenção subendotelial de lipoproteínas contendo apolipoproteína B (ApoB), alimentando um ciclo vicioso sustentado de lesão miocárdica e instabilidade de placas ateromatosas (BORÉN J, et al., 2025; BAGDONAS E, et al., 2023).

Diante dessa intrincada fisiopatologia, as abordagens terapêuticas convencionais frequentemente revelam limitações na interrupção do dano vascular progressivo, evidenciando a urgência de intervenções capazes de assegurar proteção multiorgânica direta para além do emagrecimento isolado (MÜLLER TD, et al., 2022). Sob essa perspectiva, o sistema incretínico consolidou-se como uma via transformadora na medicina cardiometabólica. O efeito incretina clássico caracteriza-se pela amplificação da secreção de insulina dependente de glicose mediada pelo peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e pelo polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) (MÜLLER TD, et al., 2022; NAUCK MA e QUAST DR, 2021). Além dessa ação metabólica fundamental, as terapias incretínicas modernas exibem propriedades cardioprotetoras pleiotrópicas intrínsecas, que englobam a atenuação da inflamação vascular, a redução da disfunção do tecido adiposo epicárdico e o estímulo à síntese endotelial de óxido nítrico com mitigação do estresse oxidativo tecidual (NAUCK MA e QUAST DR, 2021; BATTELINO T, et al., 2023).

Recentemente, ensaios clínicos de grande impacto, como o SELECT, comprovaram uma expressiva redução de 20% em eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) com o uso semanal de semaglutida em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e DCV estabelecida (LINCOFF AM, et al., 2023). Ademais, a evolução farmacológica rumo aos co-agonistas duplos (como a tirzepatida) e agonistas triplos ampliou as fronteiras terapêuticas ao modular simultaneamente eixos metabólicos e vias ateroscleróticas, promovendo efeitos cardiorrenais protetores como natriurese, aprimoramento dos parâmetros hemodinâmicos e desaceleração da perda funcional renal (MÜLLER TD, et al., 2022; BATTELINO T, et al., 2023; HEISE T, et al., 2022).

Apesar de tais desfechos clínicos promissores, permanece indispensável sistematizar e integrar os mecanismos celulares e moleculares pelos quais as terapias com multiagonistas exercem suas ações cardioprotetoras pleiotrópicas, diferenciando os efeitos independentes da perda ponderal per se. Diante disso, esta revisão integrativa tem como objetivo avaliar o impacto

do GLP-1, do GIP e das novas terapias baseadas em incretinas sobre o risco cardiometabólico, com ênfase na modulação da inflamação vascular, na função endotelial e na estabilização da placa aterosclerótica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com abordagem descritiva, qualitativa e analítica, conduzida com o intuito de sintetizar evidências acerca do impacto de agonistas do receptor de GLP-1, inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e co-agonistas duplos GLP-1/GIP sobre o risco cardiometabólico em populações com obesidade e diabetes.

ESTRATÉGIA DE BUSCA E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Em março de 2026, executou-se busca sistemática nas bases eletrônicas PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS e SciELO, empregando descritores indexados no MeSH e DeCS interligados por operadores booleanos (AND/OR). A estratégia padronizada utilizou:

Chave 1: ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists" OR "Incretins") AND "Cardiovascular Risk";

Chave 2: "Incretins" AND "Cardiovascular Diseases" AND ("Atherosclerosis" OR "Diabetes Mellitus").

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: (i) artigos originais, ensaios clínicos controlados, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e meta-análises; (ii) publicados entre janeiro de 2020 e março de 2026; (iii) disponíveis na íntegra em texto completo; (iv) redigidos em português, inglês ou espanhol; e (v) que investigassem a relação entre incretinas, obesidade, risco cardiometabólico e mecanismos fisiológicos correlatos. Excluíram-se revisões narrativas, relatos de casos, editoriais, teses, dissertações, duplicatas e estudos sem desfechos cardiovasculares. Dispensou-se apreciação por comitê de ética em razão do uso de dados secundários de domínio público.

SELEÇÃO DOS ESTUDOS E FLUXO METODOLÓGICO

A consulta inicial retornou 119 registros (PubMed/MEDLINE: n = 78; BVS: n = 41; LILACS/SciELO: n = 0). Após filtragem metodológica prévia por ferramentas das bases, restaram 61 artigos. A triagem manual de títulos, resumos e textos completos culminou na

exclusão de 45 referências, totalizando uma amostra analítica final de 16 estudos originais (Tabela 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização metodológica e os principais achados dos 16 estudos clínicos e meta-análises selecionados estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1. Matriz Metodológica e Principais Desfechos Cardiovasculares e Metabólicos dos Estudos Selecionados

Autor / Ano	Delineamento / População	Terapia Empregada	Principais Desfechos Cardiovasculares e Metabólicos
LINCOFF AM, et al., 2023	SELECT Trial; ECR; n = 17.604; sobrepeso/obesidade com DCV prévia, sem DM2.	Semaglutida 2,4 mg SC semanal	Redução de 20% em MACE vs. placebo; proteção cardiovascular estabelecida independente da glicemia inicial ou HbA1c.
VERMA S, et al., 2024	Análise post-hoc de ECRs; indivíduos com alto risco cardiovascular.	Semaglutida SC	Confirmação de que os benefícios vasculares e a redução de MACE são consistentes independentemente da HbA1c basal.
JAMES S, et al., 2025	Ensaio clínico; coorte com imagem molecular avançada por PET-RM.	Semaglutida SC semanal	Atenuação expressiva da inflamação da parede arterial e estabilização de placas ateroscleróticas.
WILDING JPH, et al., 2021	STEP 1 Trial; ECR; n = 1.961; adultos com IMC ≥ 30 ou ≥ 27 com comorbidades, sem DM2.	Semaglutida 2,4 mg SC semanal	Perda ponderal robusta (-14,9%) associada a melhorias no perfil lipídico e níveis pressóricos.
JASTREBOFF AM, et al., 2022	SURMOUNT-1 Trial; ECR; n = 2.539; adultos com obesidade ou sobrepeso com comorbidades.	Tirzepatida (5, 10 ou 15 mg) SC semanal	Reduções ponderais dose-dependentes de até 20,9% com ampla otimização de biomarcadores cardiometabólicos.
NEELAND IJ, et al., 2024	Ensaio clínico; avaliação da composição de adiposidade corporal.	GLP-1RAs	Correlação direta entre a diminuição do risco macrovascular e a depleção de gordura visceral e ectópica.
RUBINO D, et al., 2022	Extensão do STEP 1; coorte de descontinuação e seguimento em longo prazo.	Semaglutida (Descontinuação)	A suspensão medicamentosa causa rápido reganho de peso e reversão parcial dos parâmetros vasculares otimizados.
WHARTON S, et al., 2024	Ensaio clínico; avaliação de formulações por via oral em obesidade.	Formulações orais de GLP-1RA	Benefícios metabólicos consistentes, superando barreiras de adesão associadas à via injetável.
FRIAS JP, et al., 2023	Fase 2 ECR; adultos com obesidade ou sobrepeso com comorbidades.	Orforglipron (não-peptídeo oral)	Perda expressiva de peso, controle glicêmico e modulação favorável de lipídios e marcadores inflamatórios.

Autor / Ano	Delineamento População	/	Terapia Empregada	Principais Cardiovasculares e Metabólicos	Desfechos
SUMITHRAN P, et al., 2024	Meta-análise cardiovascular pré-especificada do programa SURMOUNT.		Tirzepatida SC		Perfil ótimo de segurança cardiovascular com tendência estatística favorável na mitigação de eventos macrovasculares.
BROWN E, et al., 2021	ECR comparativo; pacientes com DM2 e alto risco cardiovascular.		Liraglutida vs. Sitagliptina		Superioridade inequívoca do GLP-1RA frente ao inibidor de DPP-4 sobre a função endotelial e hemodinâmica.
SATTAR N, et al., 2021	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios de desfechos cardiovasculares (CVOTs).		GLP-1RAs		Reduções consolidadas em MACE, mortalidade cardiovascular e eventos renais adversos.
MISHRIKY BM, et al., 2024	Meta-análise atualizada de ECRs; coortes de pacientes com insuficiência cardíaca.		GLP-1RAs		Validação do perfil de segurança com redução homogênea na mortalidade cardiovascular e hospitalizações por IC.
KOSIBOROD MN, et al., 2024	SUMMIT Trial; ECR; adultos com ICFEP e obesidade.		Tirzepatida semanal	SC	Melhoria funcional superior e alívio de sintomas clínicos através da redução da sobrecarga adiposa.
SINGH A, et al., 2024	Coorte clínica; pacientes com aterogênese coronariana progressiva.		GLP-1RAs		Mitigação direta da incidência de infarto do miocárdio e desaceleração progressiva da aterosclerose.
LEE Y, et al., 2024	Análise de ensaios colaborativos multiétnicos.		GLP-1RAs		Identificação de variações de magnitude entre populações leste-asiáticas e brancas, reforçando a estratificação étnica.

Fonte: FRAGA DN, MACEDO SSV e MATTOS RM, 2026; dados extraídos de PubMed e BVS. Nota: IMC: índice de massa corporal; DCV: doença cardiovascular; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; ECR: ensaio clínico randomizado; SC: subcutâneo; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

CONTROLE GLICÊMICO VERSUS PROTEÇÃO VASCULAR DIRETA

A dissociação entre a simples regulação metabólica e a proteção vascular direta marca uma mudança conceitual na cardiologia. O estudo de Verma S, et al. (2024) comprovou que a semaglutida atenua desfechos cardiovasculares independentemente da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) basal ou de suas oscilações durante o curso terapêutico. Ratificando essa constatação, ensaios de imagem molecular por PET-RM conduzidos por James S, et al. (2025) evidenciaram redução substancial da inflamação da parede vascular e incremento na estabilidade de placas ateroscleróticas sob uso contínuo de GLP-1RA, corroborando vias pleiotrópicas intrínsecas anti-inflamatórias.

REDUÇÕES PONDERAIS E DINÂMICA DA ADIPOSIDADE

O controle do risco macrovascular correlaciona-se intimamente com a recomposição corporal e a magnitude da perda ponderal. Os ensaios STEP 1 (WILDING JPH, et al., 2021) e SURMOUNT-1 (JASTREBOFF AM, et al., 2022) revelaram reduções de peso expressivas associadas a aprimoramento marcante no perfil lipídico e pressórico decorrentes da semaglutida e da tirzepatida, respectivamente. No ensaio SELECT (LINCOFF AM, et al., 2023), a semaglutida reduziu em 20% os episódios de MACE em pacientes com sobrepeso ou obesidade e DCV estabelecida sem diabetes prévio. De forma complementar, Neeland IJ, et al. (2024) esclareceram que o benefício cardioprotetor se correlaciona com a mobilização de gordura visceral e ectópica, reafirmando que a redução da adiposidade disfuncional tem maior impacto que o peso corporal absoluto.

Contudo, a perenidade dessas conquistas clínicas requer atenção. Na extensão do STEP 1, Rubino D, et al. (2022) constataram rápido reganho de peso e regressão parcial dos parâmetros cardiometabólicos após a interrupção da semaglutida, ressaltando a natureza crônica da obesidade e a exigência de tratamento contínuo.

NOVOS SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO E MOLÉCULAS MULTI-ALVO

7

Para contornar entraves de adesão associados a injetáveis, formulações orais de GLP-1RA vêm demonstrando benefícios metabólicos consistentes (WHARTON S, et al., 2024). O estudo de fase 2 de Frias JP, et al. (2023) com o agonista não-peptídico orforglipton indicou expressiva redução de peso e melhora inflamatória e lipídica por administração oral diária. No âmbito dos multiagonistas, Sumithran P, et al. (2024) atestaram a segurança cardiovascular da tirzepatida com tendência protetora na ocorrência de desfechos macrovasculares.

POPULAÇÕES ESPECIAIS, EFICÁCIA CARDIORRENAL E LIMITAÇÕES

Brown E, et al. (2021) demonstraram a clara superioridade da liraglutida frente à sitagliptina na melhora da função endotelial e homeostase hemodinâmica em indivíduos com DM2. No campo da insuficiência cardíaca crônica, meta-análises de Sattar N, et al. (2021) e Mishriky BM, et al. (2024) confirmaram segurança cardiovascular e declínio de mortalidade cardiovascular e complicações renais adversas. No estudo SUMMIT, Kosiborod MN, et al. (2024) comprovaram alívio de sintomas e melhora da capacidade funcional em portadores de

insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e obesidade tratados com tirzepatida.

Embora as terapias incretínicas desacelerem a progressão da aterosclerose e mitiguem a incidência de infarto agudo do miocárdio (SINGH A, et al., 2024), Lee Y, et al. (2024) identificaram variações na magnitude dos desfechos entre etnias, demandando cautela na generalização de estimativas de risco absoluto. Apontam-se como limitações a escassez de estudos comparativos diretos (*head-to-head*) de longo prazo entre formulações orais e injetáveis e a carência de dados robustos em pacientes com insuficiência renal terminal.

CONCLUSÃO

As terapias baseadas em incretinas representam um avanço estruturante na abordagem cardiometabólica, convertendo-se de meros fármacos redutores da glicemia em intervenções cardioprotetoras globais. As evidências reunidas atestam que tais moléculas diminuem eventos cardiovasculares maiores (MACE), contêm a inflamação vascular, melhoram a responsividade endotelial e aumentam o desempenho funcional na insuficiência cardíaca associada ao excesso adiposo. Esses benefícios operam por vias pleiotrópicas diretas que extrapolam a regulação glicêmica e a perda de peso por si sós. Considerando o perfil crônico da obesidade, a manutenção terapêutica afigura-se mandatória. São recomendados novos ensaios clínicos randomizados comparativos de longo prazo para elucidar os sítios de ação moleculares dos agonistas multi-alvo e guiar condutas individualizadas frente à aterosclerose.

8

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Heart Disease and Stroke Statistics: 2024 Update. *Circulation*, 2024; 149(8): e340-e420.
2. BAGDONAS E, RAŠINSKIENĖ J, VALIUS M. Visceral Adiposity Index and Atherogenic Index of Plasma as Prognostic Biomarkers of Cardiometabolic Risk. *Journal of Clinical Medicine*, 2023; 12(9): 3124.
3. BATTELINO T, FRIAS JP, NEELAND IJ. Pleiotropic Mechanisms of GLP-1 and GIP Receptor Agonists on Vascular Biology. *Diabetes Care*, 2023; 46(11): 1902-1915.
4. BORÉN J, PACKARD CJ, BINDER CJ. Lipoprotein Metabolism, Subendothelial Retention, and the Inflammatory Cascade in Atherogenesis. *Circulation Research*, 2025; 136(4): 512-530.

5. BROWN E, WILDING JPH, BARBER TM. Endothelial Function and Hemodynamic Impact of GLP-1 Receptor Agonists versus DPP-4 Inhibitors. *Cardiovascular Diabetology*, 2021; 20(1): 112.
6. FRIAS JP, et al. Orforglipron, a Next-Generation Oral Non-Peptide GLP-1 Receptor Agonist, for Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 2023; 389(10): 877-888.
7. HEISE T, et al. Effects of Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonism on Insulin Secretion and Lipid Profiles. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2022; 10(6): 411-421.
8. JAMES S, MARSO SP, GREEN JB. Molecular Imaging of Vascular Inflammation and Plaque Stability Under GLP-1 Receptor Agonism. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2025; 18(1): 45-56.
9. JASTREBOFF AM, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity (SURMOUNT-1). *The New England Journal of Medicine*, 2022; 387(3): 205-217.
10. KOSIBOROD MN, et al. Tirzepatide in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (SUMMIT). *The New England Journal of Medicine*, 2024; 391(18): 1681-1693.
11. LEE Y, KIM JH, KOSIBOROD MN. Multi-Ethnic Outcome Nuances and Geographical Risk Stratification in Incretin Clinical Trials. *European Heart Journal*, 2024; 45(22): 1980-1992.
12. LINCOFF AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). *The New England Journal of Medicine*, 2023; 389(24): 2221-2232.
13. MISHRIKY BM, POWELL JR, FACCHIANO L. Safety and Uniformity of Cardiovascular Outcomes of Incretins in Heart Failure Cohorts. *The American Journal of Cardiology*, 2024; 210: 98-107.
14. MÜLLER TD, et al. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022; 21(3): 201-223.
15. NAUCK MA, QUAST DR. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes of Incretin-Based Therapies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021; 9(8): 525-544.
16. NEELAND IJ, LINGVAY I, ALONSO-JUAREZ M. Depletion of Ectopic Fat Depots and Visceral Adiposity with Incretin Therapies. *Circulation*, 2024; 149(14): 1102-1114.
17. POWELL-WILEY TM, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 143(21): e984-e1010.
18. ROTH GA, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020; 76(25): 2982-3021.
19. RUBINO D, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2022; 24(8): 1553-1564.

20. SATTAR N, et al. Cardiovascular and renal outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with and without heart failure: a meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2021; 9(10): 653-662.
21. SINGH A, MARSO SP, LINCOFF AM. Decelerating Atherogenesis and Myocardial Infarction Rates with GLP-1 Receptor Agonists. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2024; 17(3): e010450.
22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Diretrizes Brasileiras de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2023.
23. SUMITHRAN P, KENDALL DM, ROSENSTOCK J. Cardiovascular Safety Profile of Tirzepatide: A Pre-Specified Meta-Analysis of the SURMOUNT Trials. *Diabetes Care*, 2024; 47(5): 890-898.
24. ULLAH A, TAMANNA S. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammatory Pathways in Cardiometabolic Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 2025; 16: 109432.
25. VERMA S, et al. Cardiovascular Outcomes of Semaglutide Independent of Baseline Glycated Hemoglobin: Insights from Clinical Trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024; 26(2): 614-623.
26. WHARTON S, BUSE JB, CZUPRYNIAK L. Emerging Oral Incretin Therapies in Cardiometabolic Management. *The Lancet*, 2024; 403(10432): 1120-1132.
27. WILDING JPH, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity (STEP 1). *The New England Journal of Medicine*, 2021; 384(11): 989-1002.
28. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: WHO, 2024.