Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Efeitos da semaglutida sobre desfechos cardiovasculares além da perda de peso em adultos com obesidade

Effects of semaglutide on cardiovascular outcomes beyond weight loss in obese adults

Efectos de la semaglutida sobre los resultados cardiovasculares más allá de la pérdida de peso en adultos obesos

Maria Eduarda Bernardes Souza[1], Maria Isabele Barros Garcia[2], Bianca Arnesi Cotrim[3], Rebecca Nunes Witeck[4], Amanda Caroline de Freitas[5], Schênia Carina Ornelas Silva[6], Joaquim da Silva Guimarães[2], Amanda Amaral Oliveira[2], Alana Queiroz Leão[2], Humberto Graner Moreira[7].

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos da semaglutida sobre os desfechos cardiovasculares em adultos com obesidade, independentemente de sua ação sobre a perda de peso. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada através das bases PubMed Central (PMC), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Periódico CAPES, usando os descritores em combinação com o termo booleano "AND": Semaglutid, Cardiovascular Diseases e Obesity. Foram encontrados 986 totais de artigos, filtrados conforme critérios de inclusão (idioma inglês; período de 2021 a 2026) e exclusão (artigos duplicados, resumos, fora do escopo). Dessa busca, foram selecionados 20 artigos para compor a pesquisa. **Resultados:** A semaglutida demonstrou benefícios consistentes em pacientes com obesidade, independente do controle glicêmico e da diabetes, incluindo perda de peso, melhora das limitações físicas, capacidade de exercício, redução de eventos cardiovasculares e renais, ação anti-inflamatória e cardiometabólica. O tratamento com semaglutida ainda apresentou perfil de segurança favorável quando comparado ao placebo. Esses benefícios, contudo, estão associados a um aumento do risco de efeitos gastrointestinais adversos e de doenças da vesícula biliar. **Considerações finais:** A semaglutida demonstra benefícios independentes do controle glicêmico, incluindo redução da inflamação, melhora de biomarcadores cardíacos e remodelação cardíaca favorável, sustentando seu potencial como terapia cardiometabólica.

Palavras-Chave: Adulto, Obesidade, Saúde vascular, Semaglutida.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of semaglutide on cardiovascular outcomes in obese adults, independent of its effect on weight loss. **Methods:** This is an integrative literature review conducted using the PubMed Central (PMC), Virtual Health Library (BVS), and CAPES Periodicals databases, using the descriptors in

[1] Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos – IMEPAC.
[2] Universidade Evangélica de Goiás- UniEVANGÉLICA, Anápolis – GO.
[3] Universidade Cidade De São Paulo - UNICID, São Paulo – SP.
[4] Universidade Anhembi Morumbi - UAM Mooca, São Paulo – SP.
[5] Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUC-PR, Curitiba – PR.
[6] Universidade de Rio Verde - UniRV, Goiânia – GO.
[7] Universidade Federal de Goiás - UFG, Goiânia – GO.

SUBMETIDO EM: 2/2026 | **ACEITO EM: 3/2026** | **PUBLICADO EM: 4/2026**

combination with the Boolean operator “AND”: Semaglutide, Cardiovascular Diseases, and Obesity. A total of 986 articles were found, filtered according to inclusion criteria (English language; period from 2021 to 2026) and exclusion criteria (duplicate articles, abstracts, out of scope). From this search, 20 articles were selected for the research. **Results:** Semaglutide demonstrated consistent benefits in obese patients, independent of glycemic control and diabetes, including weight loss, improvement in physical limitations, exercise capacity, reduction of cardiovascular and renal events, anti-inflammatory and cardiometabolic action. Treatment with semaglutide still showed a favorable safety profile when compared to placebo. However, these benefits are associated with an increased risk of adverse gastrointestinal effects and gallbladder disease. **Final considerations:** Semaglutide demonstrates benefits independent of glycemic control, including reduced inflammation, improved cardiac biomarkers, and favorable cardiac remodeling, supporting its potential as a cardiometabolic therapy.

Keywords: Adult, Obesity, Vascular health, Semaglutide.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos de la semaglutida en los resultados cardiovasculares en adultos obesos, independientemente de su efecto sobre la pérdida de peso. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica integradora utilizando las bases de datos PubMed Central (PMC), Virtual Health Library (BVS) y CAPES Periodicals, utilizando los descriptores en combinación con el operador booleano “AND”: Semaglutida, Enfermedades Cardiovasculares y Obesidad. Se encontraron 986 artículos, filtrados según los criterios de inclusión (idioma inglés; período de 2021 a 2026) y criterios de exclusión (artículos duplicados, resúmenes, fuera del alcance). De esta búsqueda, se seleccionaron 20 artículos para la investigación. **Resultados:** La semaglutida demostró beneficios consistentes en pacientes obesos, independientemente del control glucémico y la diabetes, incluyendo pérdida de peso, mejora en las limitaciones físicas, capacidad de ejercicio, reducción de eventos cardiovasculares y renales, acción antiinflamatoria y cardiometabólica. El tratamiento con semaglutida aún mostró un perfil de seguridad favorable en comparación con placebo. Sin embargo, estos beneficios se asocian con un mayor riesgo de efectos gastrointestinales adversos y enfermedad de la vesícula biliar. **Consideraciones finales:** La semaglutida demuestra beneficios independientemente del control glucémico, incluyendo reducción de la inflamación, mejora de los biomarcadores cardíacos y una remodelación cardíaca favorable, lo que respalda su potencial como terapia cardiometabólica.

Palabras clave: Adulto, Obesidad, Salud vascular, Semaglutida.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso configuram-se como desafios globais de saúde pública e, de forma consistente, associam-se ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV), arritmias e complicações renais, contribuindo significativamente para a morbimortalidade em escala mundial. Nesse sentido, evidências demonstram que a obesidade não atua apenas como fator de risco isolado para doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral, mas também influencia diretamente distúrbios do ritmo cardíaco, ampliando a complexidade do manejo clínico desses pacientes. Dessa forma, torna-se evidente a necessidade urgente de intervenções terapêuticas eficazes que sejam capazes de atuar simultaneamente no controle do peso corporal e na redução de desfechos cardiovasculares adversos (WU R, et al., 2025).

Em vista disso, a obesidade passou a ser reconhecida como uma doença crônica, multifatorial e heterogênea, com elevada prevalência na população adulta, especialmente em países desenvolvidos, onde afeta mais de dois quintos dos indivíduos. Além do impacto clínico, essa condição impõe elevados custos econômicos e sobrecarga expressiva aos sistemas de saúde. Diante desse cenário, a introdução dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) para o tratamento da obesidade emergiu como uma estratégia terapêutica promissora, oferecendo a possibilidade de mitigar não apenas os efeitos metabólicos da doença, mas também seus desfechos clínicos de longo prazo (HWANG J, et al., 2025).

Entre os GLP-1 RAs disponíveis, a semaglutida destaca-se como um análogo injetável de longa duração do GLP-1, inicialmente indicado para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, posteriormente, aprovado para o manejo da obesidade. Do ponto de vista fisiopatológico, seu mecanismo de ação envolve a estimulação da secreção de insulina dependente de glicose, a redução do apetite e a modulação da lipogênese em adipócitos, além da melhora da sensibilidade à insulina, mediadas pela ativação de receptores acoplados à proteína G expressos em diversos tecidos. Dessa maneira, diversos ensaios clínicos demonstraram que a semaglutida promove redução significativa do peso corporal e, concomitantemente, associa-se à diminuição do risco de acidente vascular cerebral e de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) (GARCÍA-VEGA D, et al., 2024).

Além dos efeitos relacionados à perda ponderal, evidências crescentes sugerem que os GLP-1 RAs exercem ações cardiovasculares diretas, independentes da redução do peso corporal. Nesse contexto, estudos experimentais demonstraram benefícios como a redução da pressão arterial, a melhora da função endotelial e o aumento da sobrevivência de cardiomiócitos por meio da inibição da apoptose, culminando em melhora do débito cardíaco regional e global após lesão miocárdica ou em cenários de insuficiência cardíaca. Em razão desses achados, as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2023 passaram a recomendar os GLP-1s como terapias preferenciais para redução do risco cardiovascular em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (HU E, et al., 2024).

Em consonância com esses achados, uma revisão sistemática e meta-análise conduzida por An P, et al. (2022) forneceu um panorama abrangente e atualizado, baseado em evidências, demonstrando que a semaglutida e outros agonistas do receptor de GLP-1 estão associados à melhora de fatores de risco cardiovascular e à redução de eventos clínicos cardiovasculares, reforçando a plausibilidade biológica e clínica desses efeitos.

Por fim, evidências clínicas recentes reforçam a relevância da semaglutida na redução de desfechos cardiovasculares em populações com sobrepeso ou obesidade. O estudo *Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity* (SELECT) demonstrou que a administração semanal de semaglutida 2,4 mg promoveu redução de até 17% do peso corporal e diminuição aproximada de 20% no risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, mesmo em indivíduos sem diabetes mellitus tipo 2. Em decorrência desses resultados, a *Food and Drug Administration* ampliou a indicação da semaglutida para incluir a redução do risco de MACE em adultos com obesidade ou sobrepeso e doença cardiovascular estabelecida (NANNA M, et al., 2025).

Apesar desses avanços, permanece a necessidade de compreender de forma integrada os efeitos cardiovasculares da semaglutida que transcendem a perda de peso, motivando o presente estudo, cujo objetivo é avaliar os efeitos da semaglutida sobre os desfechos cardiovasculares em adultos com obesidade, independentemente de sua ação sobre a perda de peso.

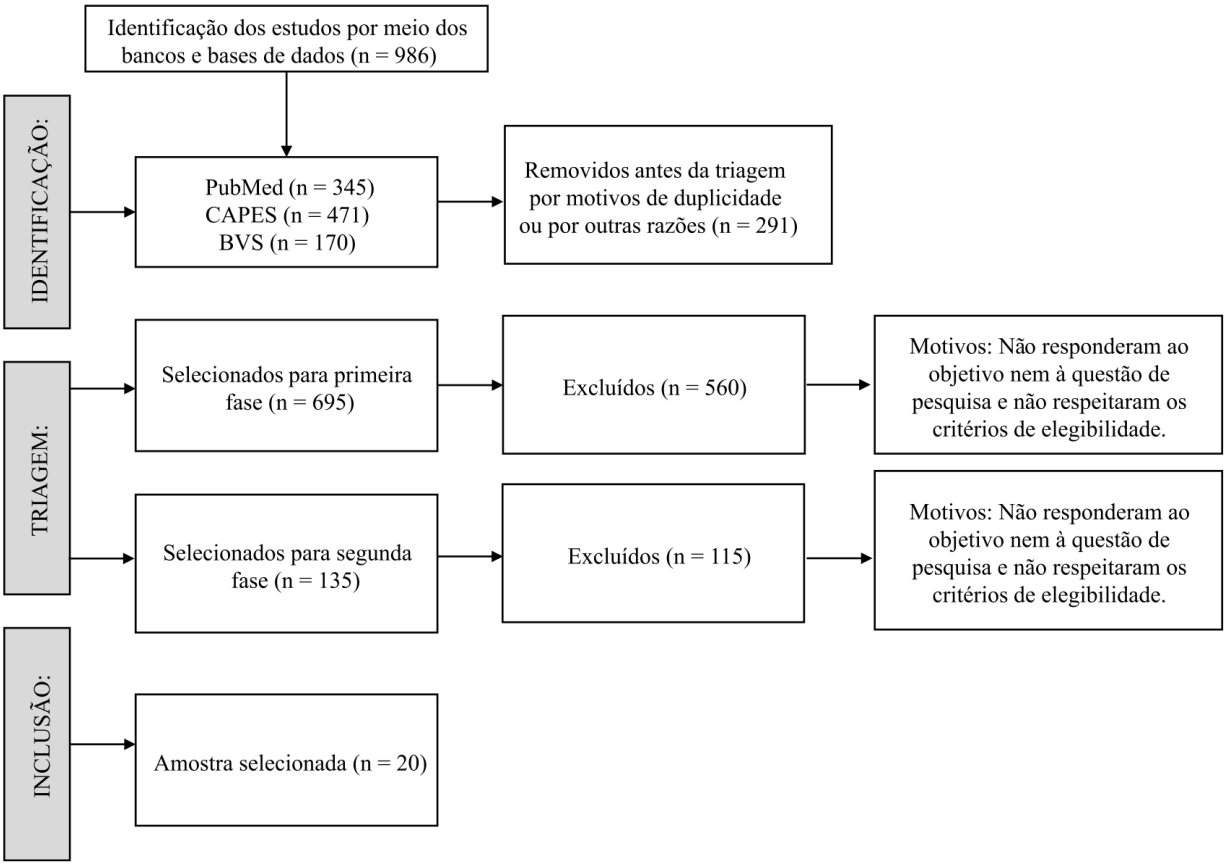
MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PICO, cujo acrônimo significa: Paciente ou Problema (P), Intervenção (I), Comparação (C), e “Outcomes” (O) – (desfecho), utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Em adultos com obesidade, o uso da semaglutida reduz a ocorrência de desfechos cardiovasculares quando comparado ao tratamento padrão ou placebo, independentemente da perda de peso?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população desta pesquisa refere-se a pessoas obesas que fazem uso da semaglutida, sendo o desfecho o impacto dessa medicação na saúde cardiovascular. As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC), Periódico CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Foram utilizados os descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Semaglutid, Cardiovascular Diseases e Obesity. Desta busca foram encontrados 345 artigos no PubMed, 471 artigos no Periódico CAPES e 170 artigos na BVS que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão

foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 2021 a 2026 que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, que não eram artigos de tese, doutorados e mamografias e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 20 artigos, levando em consideração a sua relevância ao tema. Essa busca foi representada de acordo com a **Figura 1**.

Figura 1 - Métodos utilizados para a busca e seleção de estudos a serem revisados



Fonte: Freitas A, et al., 2026.

RESULTADOS

Na presente revisão integrativa da literatura, analisou-se 20 artigos, dentre eles 13 ensaios clínicos randomizados, 3 análises secundárias de ensaios clínicos randomizados, 2 artigos originais e 2 revisões sistemáticas e meta-análise que atenderam aos critérios de inclusão preliminarmente estabelecidos e vão de encontro com o objetivo de pesquisa: avaliar os efeitos da semaglutida sobre os desfechos cardiovasculares em adultos com obesidade, independentemente de sua ação sobre a perda de peso. Para melhor compreensão dos resultados, foi construído o **Quadro 1** que apresenta os autores de cada artigo, seu desenho de estudo, seu respectivo título e seus principais achados.

Quadro 1 - Artigos incluídos na análise da Revisão Integrativa de Literatura, separados por autor/ano, desenho de estudo e principais achados.

N	Autores/ano	Principais achados
1	Borlaug B, et al. (2025)	Ensaio Clínico Randomizado. O tratamento com semaglutida reduziu o peso corporal. Em pacientes com ICpFE relacionada à obesidade, a redução da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) está mais fortemente associada ao excesso de adiposidade, congestão e inflamação. As melhorias mediadas pela semaglutida nos sintomas relacionados à IC, nas limitações físicas e na capacidade de exercício foram consistentes em todo o espectro da distância percorrida no TC6M basal, observadas já 20 semanas após o início do tratamento, precedendo a perda de peso máxima.
2	Butler J, et al. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado. Em pacientes com fração de ejeção preservada e obesidade, a semaglutida 2,4 mg melhorou os sintomas, as limitações físicas e a capacidade de exercício, além de reduzir a inflamação e o peso corporal de forma semelhante em todas as categorias de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.
3	Butler J, et al. (2024)	Ensaio Clínico Randomizado. Para os dois desfechos primários, a eficácia da semaglutida foi amplamente consistente em múltiplos subgrupos, incluindo aqueles definidos por idade, raça, sexo, IMC, pressão arterial sistólica, PCR basal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Foram relatados 161 eventos adversos graves no grupo da semaglutida, em comparação com 301 no grupo placebo.
4	Colhoun H, et al. (2024)	Artigo original. Indivíduos com sobrepeso e obesidade constituem uma população de alto risco para incidência e progressão do diabetes e suas complicações.
5	Deanfield J, et al. (2024)	Ensaio Clínico Randomizado. Grande população de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, sobrepeso ou obesidade e insuficiência cardíaca, pode se beneficiar do uso de semaglutida, sem a necessidade de estratificação prévia detalhada do risco cardiovascular. Perfil de segurança e as taxas de descontinuação da semaglutida foram semelhantes em pacientes com e sem histórico de insuficiência cardíaca e entre os subtipos de insuficiência cardíaca,
6	Deanfield J, et al. (2025)	Ensaio Clínico Randomizado. A semaglutida reduziu significativamente a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores em comparação com o placebo entre 17.604 pacientes inscritos no estudo SELECT, com benefícios consistentes em todas as categorias de peso basal e circunferência da cintura. No grupo da semaglutida, as análises de tendências lineares mostraram que menor peso corporal e circunferência da cintura basais estavam associados a menor incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores.
7	Galli M, et al. (2025)	Revisão sistemática e meta-análise. Os agonistas do receptor de GLP-1 reduzem a mortalidade e os eventos cardiovasculares adversos maiores em populações de alto risco, destacando benefícios que vão além do controle glicêmico. Esses benefícios, no entanto, acarretam riscos gastrointestinais e da vesícula biliar aumentados.
8	Kosiborod M, et al. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado. Em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade, o tratamento com semaglutida (2,4 mg) levou a maiores reduções nos sintomas e limitações físicas, maiores melhorias na capacidade de exercício e maior perda de peso em comparação com o placebo.
9	Kosiborod M, et al. (2024)	Ensaio Clínico Randomizado. Em pacientes com fração de ejeção preservada e obesidade, a semaglutida produziu melhorias significativas nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, limitações físicas, capacidade de exercício, inflamação, peso corporal e pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal, independentemente do estado de saúde basal.
10	Lincoff A, et al. (2023)	Ensaio Clínico Randomizado. Em pacientes com doença cardiovascular preexistente e sobrepeso ou obesidade, mas sem diabetes, a administração subcutânea semanal de semaglutida na dose de 2,4 mg foi superior ao placebo na redução da incidência de morte por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal, com um acompanhamento médio de 39,8 meses.

N	Autores/ano	Principais achados
11	Lingvay I, et al. (2022)	Ensaio Clínico Randomizado. Tratamento subcutâneo semanal com semaglutida 2,4mg demonstrou proporcionar perda de peso média significativa e sustentada de até 16% e melhorias significativas nos fatores de risco cardiovascular e eficácia cardiovascular comprovada com benefício em pacientes com diabetes e eventos CV prévios. Tendo impacto em tratamento e diretrizes para pessoas com obesidade.
12	Lingvay I, et al. (2024)	Ensaio Clínico Randomizado. Em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, mas sem diabetes, a semaglutida reduziu eventos cardiovasculares independentemente do nível basal de HbA1c ou da alteração nos níveis de HbA1c. Espera-se que a semaglutida confira benefícios cardiovasculares em indivíduos com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida que apresentem níveis glicêmicos normais
13	Liu L, et al. (2025)	Revisão sistemática e meta-análise. A tirzepatida apresentou o maior efeito na perda de peso, seguida pela semaglutida. A tirzepatida apresentou o efeito anti-hipertensivo mais forte tanto na pressão arterial sistólica quanto na diastólica, além da redução significativa de triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina e níveis de hemoglobina glicada. A semaglutida e a liraglutida reduziram o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores. No entanto, todos os três medicamentos foram associados a efeitos gastrintestinais adversos.
14	Lübker C, et al. (2025)	Análise secundária de ensaio clínico randomizado. A semaglutida foi associada a maiores reduções de risco e a estimativa de número necessário para tratar para a semaglutida foram mais baixas do que para o desfecho primário isoladamente.
15	Maretty L, et al. (2025)	Ensaio Clínico Randomizado. Diversas proteínas foram reguladas pela semaglutida mesmo após considerar as alterações no peso corporal e na HbA1c ao final do estudo, sugerindo efeitos da semaglutida no proteoma que vão além da perda de peso e da redução da glicemia. Revelou benefícios potenciais em assinaturas proteômicas específicas da doença, incluindo a regulação negativa de proteínas específicas associadas ao risco de doença cardiovascular, corroborando seus efeitos relatados na redução do risco cardiovascular e os potenciais oportunidades de reposicionamento de fármacos.
16	Schou M, et al. (2024)	Análise secundária de ensaio clínico randomizado. Menos pacientes tratados com semaglutida do que com placebo apresentaram piora e mais apresentaram melhora na classe funcional da NYHA em 52 semanas. A semaglutida melhorou consistentemente os sintomas relacionados à IC, as limitações físicas e a capacidade de exercício, além de reduzir o peso corporal e os biomarcadores de inflamação e congestão em todas as categorias da classe funcional da NYHA. As melhorias no estado de saúde mediadas pela semaglutida foram especialmente significativas em pacientes com classes funcionais III/IV da NYHA.
17	Shah S, et al. (2024)	Ensaio Clínico Randomizado. As características clínicas dos pacientes diferiram de acordo com o uso e o tipo de diurético na linha de base. No entanto, a maioria dos efeitos clínicos benéficos relacionados à insuficiência cardíaca e a segurança da semaglutida foram consistentes entre os grupos de diuréticos, com maior magnitude de melhora nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e nas limitações físicas em pacientes que utilizavam diuréticos de alça.
18	Solomon S, et al. (2024)	Artigo original. A semaglutida pareceu melhorar a remodelação cardíaca adversa em comparação com o placebo, sugerindo ainda que o tratamento com semaglutida pode ser modificador da doença em pacientes com ICpFE relacionada à obesidade.
19	Tang H, et al. (2025)	Ensaio Clínico Randomizado. Entre adultos com obesidade, mas sem diabetes, o uso de GLP-1RA foi associado à redução dos riscos cardiovasculares, renais, de mortalidade e de saúde mental em comparação com outros AOMs.
20	Verma S, et al. (2024)	Análise secundária de ensaio clínico randomizado. O tratamento com semaglutida levou a melhorias significativas nos sintomas relacionados à insuficiência cardíaca, limitações físicas e capacidade de exercício, bem como reduções no peso, PCR e NT-proBNP em pessoas com e sem fibrilação atrial e em todos os tipos de fibrilação atrial.

Fonte: Souza ME e Garcia I, 2026.

DISCUSSÃO

Fatores relacionados à melhora dos desfechos cardiovasculares e redução de eventos clínicos maiores

A análise dos estudos incluídos evidencia que a semaglutida exerce impacto significativo na redução de eventos cardiovasculares adversos maiores, sobretudo em indivíduos com obesidade e elevado risco cardiovascular, independentemente da presença de diabetes mellitus. Nesse cenário, o estudo SELECT, conduzido por Lincoff A, et al. (2023), configura-se como a principal referência deste subtópico, por se tratar do primeiro grande ensaio clínico randomizado desenhado especificamente para avaliar os desfechos cardiovasculares da semaglutida em uma população com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes, porém com doença cardiovascular estabelecida. No SELECT, a administração semanal de semaglutida na dose de 2,4 mg associou-se à redução significativa do desfecho composto de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), incluindo morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. Esses achados representam um marco relevante, ao ampliar o papel dos agonistas do receptor de GLP-1 para além do controle glicêmico, sugerindo um efeito cardioprotetor direto em uma população historicamente sub-representada em estudos prévios.

A robustez desses resultados é reforçada por análises subsequentes que exploraram a consistência do efeito da semaglutida em diferentes perfis clínicos. Lingvay I, et al. (2024) avaliaram a influência do controle glicêmico basal e das variações da hemoglobina glicada ao longo do seguimento, demonstrando que a redução do risco cardiovascular ocorreu de maneira semelhante, independentemente do status glicêmico inicial. Esse achado é particularmente relevante, pois sustenta que os benefícios cardiovasculares observados não dependem exclusivamente da melhora do controle glicêmico, fortalecendo a hipótese de mecanismos adicionais envolvidos na cardioproteção promovida pela semaglutida.

De forma complementar, Deanfield J, et al. (2024) analisaram participantes do SELECT com histórico prévio de insuficiência cardíaca, demonstrando que o efeito benéfico da semaglutida sobre os desfechos cardiovasculares se manteve mesmo nesse subgrupo de maior risco. Embora o estudo não tenha se concentrado em um fenótipo específico de insuficiência cardíaca, os resultados sugerem que a presença dessa condição não atenua o benefício global observado, reforçando a consistência dos efeitos da semaglutida em cenários clínicos mais complexos e heterogêneos. Outro aspecto amplamente discutido nos estudos refere-se ao papel da adiposidade e de sua redução na mediação dos benefícios cardiovasculares. Deanfield J, et al. (2025) exploraram a relação entre medidas de adiposidade basal, alterações corporais ao longo do tratamento e o risco de eventos cardiovasculares, observando que, embora a perda de peso contribua para o benefício clínico, ela não explica integralmente a redução de eventos. Esse achado converge com a interpretação de que a semaglutida exerce efeitos cardioprotetores que extrapolam a simples redução ponderal, possivelmente relacionados à melhora da inflamação sistêmica, da função endotelial e do perfil hemodinâmico.

A relevância clínica desses resultados é ainda reforçada pelas análises de impacto absoluto do tratamento. Lübker C, et al. (2025) estimaram o número necessário para tratar (NNT) com base nos dados do SELECT, permitindo a tradução da redução relativa de risco em medidas mais diretamente aplicáveis à prática clínica. Esse tipo de análise facilita a compreensão do benefício da semaglutida no contexto da prevenção secundária em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida, aproximando os achados da tomada de decisão clínica e de estratégias de saúde pública.

Ademais, meta-análises recentes contribuem para contextualizar esses resultados em um corpo mais amplo de evidências. Galli M, et al. (2025), ao avaliarem os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 sobre desfechos cardiovasculares, reforçam a associação dessa classe farmacológica com a redução de eventos cardiovasculares adversos maiores em populações de alto risco.

De modo semelhante, Liu L, et al. (2025) analisaram diferentes intervenções farmacológicas para obesidade e seus impactos cardiometabólicos, fornecendo um pano de fundo que sustenta a plausibilidade biológica e clínica dos achados observados com a semaglutida.

Tang H, et al. (2025), por sua vez, sintetizaram evidências recentes sobre os efeitos cardiovasculares de terapias baseadas em GLP-1, reforçando a consistência dos resultados em diferentes desenhos de estudo. Por fim, Colhoun H, et al. (2024) ampliam a compreensão do impacto sistêmico da semaglutida ao demonstrar benefícios em desfechos renais entre participantes do SELECT. Embora esses desfechos não componham diretamente o MACE, sua relevância decorre do estreito vínculo entre doença renal crônica e risco cardiovascular, sugerindo que a semaglutida atua de maneira integrada na redução do risco cardiometabólico.

Em síntese, os estudos analisados demonstram de forma consistente que a semaglutida está associada à redução de eventos cardiovasculares adversos maiores e da mortalidade cardiovascular em indivíduos com obesidade e alto risco cardiovascular, com benefícios observados independentemente do status glicêmico basal. As análises de subgrupos e as evidências provenientes de meta-análises reforçam que esses efeitos extrapolam a simples perda de peso, sustentando o papel da semaglutida como uma intervenção cardiometabólica com impacto clínico relevante em desfechos cardiovasculares duros.

Fatores relacionados à melhora funcional, sintomas de insuficiência cardíaca e capacidade de exercício

Ao analisar os estudos incluídos, observa-se que um dos achados mais consistentes associados ao uso da semaglutida em pacientes com obesidade e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICpFE) refere-se à melhora clínica e funcional. Em especial, destacam-se os efeitos positivos sobre os sintomas de insuficiência cardíaca, as limitações físicas, a qualidade de vida e a capacidade de exercício. Dessa forma, diferentemente dos desfechos cardiovasculares clássicos, esse eixo de análise aborda diretamente aspectos percebidos pelo próprio paciente em seu cotidiano, o que, em vista disso, representa um dos pontos mais relevantes do conjunto de evidências disponíveis. Nesse contexto, o estudo STEP-HFpEF, conduzido por Kosiborod M, et al. (2023), constitui a principal base empírica desse subtópico. Nesse ensaio clínico, a semaglutida foi associada a uma melhora significativa dos sintomas de insuficiência cardíaca e das limitações físicas, avaliadas por instrumentos validados de status de saúde. Além disso, observou-se um ganho objetivo na capacidade funcional, mensurada por meio do teste de caminhada de seis minutos. Assim, esses achados reforçam que, em pacientes com ICpFE associada à obesidade, a intervenção com semaglutida ultrapassa o efeito da simples redução ponderal, promovendo impacto clínico direto sobre a funcionalidade e a qualidade de vida.

De maneira semelhante, resultados consistentes foram observados no estudo STEP-HFpEF DM, publicado por Kosiborod M, et al. (2024), o qual avaliou uma população ainda mais complexa, composta por pacientes com ICpFE, obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Nesse cenário de maior risco cardiometabólico, a semaglutida também demonstrou superioridade em relação ao placebo na melhora de sintomas e limitações físicas ao longo de 52 semanas. Portanto, a convergência entre os dois estudos sustenta a hipótese de que o benefício funcional da semaglutida não se restringe a subgrupos específicos, mas, em vista disso, estende-se a diferentes perfis clínicos dentro do espectro da ICpFE.

Um aspecto adicional de grande relevância diz respeito ao tempo de início da resposta clínica. Borlaug B, et al. (2025), ao realizarem uma análise mais detalhada da capacidade de exercício no programa STEP-HFpEF, demonstraram que a melhora funcional ocorre de forma relativamente precoce, sendo detectável antes mesmo da obtenção da perda ponderal máxima. Dessa maneira, esse achado sugere que parte dos benefícios da semaglutida pode estar relacionada a mecanismos fisiopatológicos adicionais, como redução da congestão, atenuação da inflamação sistêmica e melhora do desempenho hemodinâmico, e não exclusivamente à diminuição da adiposidade corporal.

Essa interpretação é reforçada pelas análises de Butler J, et al. (2023), que discutem os efeitos da semaglutida sobre sintomas, função física e marcadores associados ao estado inflamatório e metabólico em pacientes com ICpFE e obesidade. Segundo os autores, a melhora clínica observada ocorre em paralelo a alterações favoráveis em parâmetros biológicos relacionados à progressão da insuficiência cardíaca. Assim, em vista disso, amplia-se a compreensão dos mecanismos envolvidos, sugerindo que o benefício funcional percebido pelos pacientes resulta de um conjunto de efeitos sistêmicos, e não apenas da perda de peso.

No que se refere à gravidade clínica, Schou M, et al. (2024) avaliaram a evolução da classe funcional da New York Heart Association (NYHA) em pacientes tratados com semaglutida. Os resultados indicaram menor progressão da classe funcional e maior proporção de melhora clínica no grupo intervenção. Além disso, observou-se a manutenção dos ganhos em sintomas e capacidade funcional em diferentes classes de NYHA. Tais achados são particularmente relevantes, considerando que a ICpFE frequentemente cursa com limitação funcional persistente e dispõe de poucas opções terapêuticas capazes de modificar esse aspecto da doença.

Por fim, a consistência dos efeitos foi explorada em análises de subgrupos. Verma S, et al. (2024) investigaram possíveis diferenças relacionadas ao sexo e observaram que, apesar de variações na magnitude da perda de peso, os benefícios em sintomas, limitações físicas e capacidade funcional foram semelhantes entre homens e mulheres. De forma complementar, Butler J, et al. (2024), em uma análise agrupada dos estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM, demonstraram que a melhora clínica associada à semaglutida foi amplamente consistente entre diferentes perfis demográficos e clínicos. Dessa forma, esses achados reforçam a robustez dos resultados e sustentam a generalização dos benefícios funcionais da semaglutida em pacientes com ICpFE associada à obesidade.

Fatores relacionados aos mecanismos fisiopatológicos, inflamação, remodelação cardíaca e efeitos independentes da perda de peso

A compreensão dos benefícios cardiovasculares da semaglutida para além da perda ponderal exige a análise de mecanismos fisiopatológicos centrais associados à obesidade, tais como inflamação sistêmica, congestão, disfunção miocárdica e remodelação cardíaca. Evidências crescentes indicam que a obesidade contribui para a progressão da doença cardiovascular não apenas pelo acúmulo de adiposidade, mas também por meio de vias inflamatórias, metabólicas e hemodinâmicas complexas. Nesse sentido, os efeitos observados com a semaglutida sugerem uma atuação direta sobre esses processos, o que, em vista disso, amplia a compreensão do seu impacto cardiovascular. Borlaug B, et al. (2025) demonstraram que, em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICpFE) relacionada à obesidade, as melhorias nos sintomas, nas limitações físicas e na capacidade de exercício ocorreram de forma relativamente precoce após o início do tratamento com semaglutida, precedendo a perda de peso máxima. Além disso, tais benefícios mostraram-se mais fortemente associados à redução da congestão e da inflamação sistêmica do que ao emagrecimento isolado.

De maneira convergente, Butler J, et al. (2023) observaram melhora consistente dos sintomas, da capacidade funcional e de marcadores inflamatórios em diferentes categorias de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, reforçando, dessa forma, a hipótese de que a semaglutida atua sobre mecanismos fisiopatológicos independentes da redução ponderal. Essa interpretação é adicionalmente sustentada por análises que exploram o papel da congestão e do manejo volêmico.

Shah S, et al. (2024), ao avaliarem pacientes estratificados de acordo com o uso e o tipo de diurético na linha de base, demonstraram que, embora as características clínicas variem entre os grupos, a maioria dos efeitos clínicos benéficos relacionados à insuficiência cardíaca e a segurança da semaglutida foram consistentes independentemente do regime diurético. Notavelmente, a magnitude da melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca e das limitações físicas foi maior entre pacientes em uso de diuréticos de alça, sugerindo que a semaglutida pode potencializar a melhora clínica em contextos de maior congestão basal, reforçando seu efeito fisiopatológico direto sobre o estado volêmico e funcional.

De forma complementar, Kosiborod M, et al. (2024) demonstraram reduções significativas da proteína C-reativa e do NT-proBNP em indivíduos com ICpFE e obesidade, independentemente do estado de saúde basal, sugerindo melhora da inflamação sistêmica, da congestão e do estresse miocárdico. Resultados semelhantes foram observados por Verma S, et al. (2024), que evidenciaram benefícios clínicos, redução inflamatória e melhora funcional tanto em pacientes com e sem fibrilação atrial, independentemente do tipo de arritmia. Assim, em vista disso, esses achados indicam que os efeitos cardiovasculares da semaglutida não dependem do perfil elétrico ou metabólico basal, sustentando a noção de uma atuação direta sobre vias fisiopatológicas fundamentais da insuficiência cardíaca.

No âmbito estrutural e molecular, evidências adicionais apontam para um possível efeito modificador da doença. Solomon S, et al. (2024) demonstraram que a semaglutida foi capaz de atenuar a remodelação cardíaca adversa em pacientes com ICpFE relacionada à obesidade, evidenciada pela menor progressão da dilatação do átrio esquerdo, pela atenuação do aumento das dimensões do ventrículo direito e pela melhora de parâmetros ecocardiográficos de função diastólica, como as relações E/A e E/e'. Dessa forma, esses achados sugerem um impacto direto da semaglutida sobre a estrutura e a função cardíaca. De maneira complementar, Maretty L, et al. (2025), por meio de análise proteômica, identificaram a modulação de proteínas associadas ao risco cardiovascular, à inflamação e à remodelação tecidual, mesmo após ajuste para alterações no peso corporal e nos níveis de hemoglobina glicada. Esses resultados evidenciam mecanismos pleiotrópicos diretos da semaglutida e fornecem sustentação biológica aos benefícios clínicos observados.

Corroborando a independência desses efeitos em relação ao perfil metabólico, Lingvay I, et al. (2022) já haviam demonstrado, em ensaio clínico randomizado, que o tratamento subcutâneo semanal com semaglutida 2,4 mg promove perda de peso média significativa e sustentada, associada a melhorias relevantes nos fatores de risco cardiovascular e eficácia cardiovascular comprovada, inclusive em pacientes com diabetes e eventos cardiovasculares prévios. Esses achados tiveram impacto direto na consolidação do papel da semaglutida no manejo da obesidade e na formulação de diretrizes, reforçando que seus benefícios cardiovasculares extrapolam a simples redução ponderal.

Adicionalmente, Lingvay I, et al. (2024) demonstraram que a redução de eventos cardiovasculares ocorreu independentemente dos níveis basais e das variações da HbA1c ao longo do acompanhamento, enquanto Deanfield J, et al. (2025) observaram benefícios consistentes em diferentes categorias de peso basal e circunferência abdominal. Por fim, Lübker C, et al. (2025) evidenciaram que a ampliação dos desfechos cardiovasculares analisados reduziu a estimativa do número necessário para tratar, indicando benefícios clínicos além do desfecho primário isolado. Em conjunto, esses dados sustentam que os efeitos cardiovasculares da semaglutida envolvem ações anti-inflamatórias, redução da congestão, melhora de biomarcadores cardíacos, modulação proteômica e atenuação da remodelação cardíaca, configurando efeitos cardiovasculares diretos e amplamente independentes da perda de peso e do controle glicêmico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa demonstra de forma consistente que a semaglutida exerce efeitos cardiovasculares e clínicos relevantes em adultos com obesidade, os quais extrapolam sua ação sobre a perda de peso e o controle glicêmico. As evidências analisadas indicam redução significativa de eventos cardiovasculares adversos maiores, incluindo infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal e mortalidade cardiovascular, independentemente da presença de diabetes mellitus, além de melhora precoce e sustentada dos sintomas, da capacidade funcional e da qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade. Esses benefícios mostram-se consistentes entre diferentes perfis demográficos e clínicos e estão fortemente associados a mecanismos fisiopatológicos centrais, como atenuação da inflamação sistêmica, redução da congestão e do estresse miocárdico, melhora de biomarcadores cardíacos, modulação proteômica e impacto favorável sobre a remodelação cardíaca, independentemente da magnitude da perda ponderal. Dessa forma, os achados sustentam que a semaglutida atua como uma intervenção cardiometabólica de amplo espectro, com potencial efeito modificador da doença cardiovascular, ampliando o paradigma terapêutico da obesidade.

REFERÊNCIAS

1. AN P, et al. Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk. Journal of the American College of Cardiology, 2022; 80(24): 2269–2285.
2. BORLAUG B, et al. Semaglutide and exercise function in obesity-related HFpEF: Insights from the STEP-HFpEF Program. JACC. Heart Failure, 2025; 13(11): 102660.

3. BUTLER J, et al. Semaglutide in patients with obesity and heart failure across mildly reduced or preserved ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology, 2023; 82(22): 2087–2096.
4. BUTLER J, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet, 2024; 403(10437): 1635–1648.
5. COLHOUN H, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. Nature Medicine, 2024; 30(7): 2058–2066.
6. DEANFIELD J, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet, 2024; 404(10454): 773–786.
7. DEANFIELD J, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial. Lancet, 2025; 406(10516): 2257–2268.
8. 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, 2025; 86(20): 1805–1819.
9. GARCÍA-VEGA D, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network. Cardiovascular Diabetology, 2024; 23(1): 1.
10. HU E, et al. A review and meta-analysis of the safety and efficacy of using glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2024; 60(3): 357.
11. HWANG J, et al. Lifetime health effects and cost-effectiveness of tirzepatide and semaglutide in US adults. JAMA Health Forum, 2025; 6(3): e245586.
12. KOSIBOROD M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. The New England Journal of Medicine, 2023; 389(12): 1069–1084.
13. KOSIBOROD M, et al. Effects of semaglutide on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity: A prespecified analysis of the STEP-HFpEF trial. Circulation, 2024; 149(3): 204–216.
14. LINCOFF A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. The New England Journal of Medicine, 2023; 389(24): 2221–2232.
15. LINGVAY I, et al. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. Obesity (Silver Spring, Md.), 2022; 31(1): 111–122.
16. LINGVAY I, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in People With Overweight or obesity but without diabetes in SELECT. Diabetes Care, 2024; 47(8): 1360–1369.
17. LIU L, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine, 2025; 79(103020): 103020.
18. LÜBKER C, et al. The composite number needed to treat for semaglutide in populations with overweight or obesity and established cardiovascular disease without diabetes. Advances in Therapy, 2025; 42(5): 2513–2525.
19. MARETTY L, et al. Proteomic changes upon treatment with semaglutide in individuals with obesity. Nature Medicine, 2025; 31(1): 267–277.
20. NANNA M, et al. Population-level impact of semaglutide 2.4 mg in patients with obesity or overweight and cardiovascular disease: A modelling study based on the SELECT trial. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2025; 27(6): 3442–3452.
21. SCHOU M, et al. Semaglutide and NYHA functional class in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: The STEP-HFpEF program. Journal of the American College of Cardiology, 2024; 84(3): 247–257.
22. SHAH S, et al. Semaglutide and diuretic use in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF-DM trials. European Heart Journal, 2024; 45(35): 3254–3269.
23. SOLOMON S, et al. Effect of semaglutide on cardiac structure and function in patients with obesity-related heart failure. Journal of the American College of Cardiology, 2024; 84 (17): 1587–1602.
24. TANG H, et al. Cardiovascular and kidney outcomes of GLP-1 receptor agonists in adults with obesity: A target trial emulation study. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2025; 27(11): 6527–6536.
25. VERMA S, et al. Atrial fibrillation and semaglutide effects in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction. Journal of the American College of Cardiology, 2024; 84(17): 1603–1614.
26. WU R, et al. Effect of semaglutide on arrhythmic, major cardiovascular, and renal outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Medical Research, 2025; 30(1): 835.