

Eficácia e segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2: uma umbrella review.

Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in reducing cardiovascular events and mortality in patients with obesity and type 2 Diabetes Mellitus: an umbrella review.

Juliana Oliveira de Toledo¹
Caio Bruno Magalhães Ferreira²
Carlos Paulo da Silva³
Fernanda de David⁴
Laís Cândido de Castro⁵
Marcella Teodoro Vilarino⁶
Marcelo Dias Zani⁷
Matheus Sousa Ferreira⁸
Thamyres Kryssia Bastos Teles⁹
Andressa de Souza Nogueira¹⁰

RESUMO

Introdução: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (arGLP-1) apresentam benefícios cardiometabólicos além do controle glicêmico, mas a rápida expansão de meta-análises produz sobreposição relevante de ensaios clínicos. **Objetivo:** sintetizar criticamente evidências de

¹ Universidade Brasil (UB).

² UNESULBAHIA.

³ UNESULBAHIA.

⁴ UNESULBAHIA.

⁵ UNESULBAHIA.

⁶ UNESULBAHIA.

⁷ Afya Faculdade de Ciências Médicas.

⁸ UNESULBAHIA.

⁹ Universidade Central do Paraguai (UCP).

¹⁰ Centro de Ensino Unificado do Distrito Federal (UDF).

meta-análises de ensaios clínicos randomizados sobre eventos cardiovasculares e mortalidade em adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e/ou sobrepeso ou obesidade. Métodos: umbrella review com busca realizada entre fevereiro e maio de 2026 em PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews e SciELO, considerando publicações em português e inglês. Cinco meta-análises puderam ser identificadas e reproduzidas de modo inequívoco na documentação disponível. Devido à sobreposição de ensaios primários, não foi realizada nova meta-análise nem soma dos tamanhos amostrais das revisões. Resultados: nas meta-análises com DM2, as estimativas para MACE variaram de 0,86 a 0,87 e para mortalidade por todas as causas de 0,87 a 0,88, conforme a medida de associação empregada. Em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, Stefanou et al. relataram OR 0,79 (IC95% 0,71-0,89) para MACE e OR 0,80 (IC95% 0,70-0,92) para mortalidade por todas as causas. Conclusão: as meta-análises verificadas mostram direção de efeito consistente a favor dos arGLP-1 para MACE e mortalidade, embora a magnitude varie segundo população, ensaios incluídos e medida de associação. A interpretação deve considerar a sobreposição entre revisões e as limitações de rastreabilidade da documentação original.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. Eventos Cardiovasculares Maiores. Mortalidade. Umbrella Review.

ABSTRACT

Background: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) provide cardiometabolic benefits beyond glycemic control, but the rapid expansion of meta-analyses has created substantial overlap of primary trials. Objective: To critically synthesize evidence from meta-analyses of randomized clinical trials addressing cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and/or overweight or obesity. Methods: An umbrella review was conducted with searches performed from February to May 2026 in PubMed/MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and SciELO, considering publications in Portuguese and English. Five meta-analyses could be unequivocally identified and reproduced from the available documentation. Because primary trials overlapped across reviews, no new meta-analysis was performed and sample sizes were not summed across reviews. Results: In meta-analyses of patients with T2DM, reported effect estimates for MACE ranged from 0.86 to 0.87 and for all-cause mortality from 0.87 to 0.88, according to the effect measure used. In adults with overweight or obesity without diabetes, Stefanou et al. reported an OR of 0.79 (95% CI 0.71-0.89) for MACE and 0.80 (95% CI 0.70-0.92) for all-cause mortality. Conclusion: The verified meta-analyses show a consistent direction of benefit of GLP-1RAs for MACE and mortality, although effect magnitude varies according to population, included trials, and effect measure. Interpretation should account for overlap across reviews and limitations in the traceability of the original review documentation.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Type 2 Diabetes Mellitus. Obesity. Major Adverse Cardiovascular Events. Mortality. Umbrella Review.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a obesidade constituem importantes desafios de saúde pública global e estão associados a elevado risco cardiovascular e mortalidade. Estimativas contemporâneas apontam crescimento persistente da prevalência do diabetes, enquanto as doenças cardiovasculares permanecem entre as principais causas de morte no mundo [1-2]. A coexistência de resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e aterogênese acelerada contribui para o risco cardiometabólico dessas populações [3]. Nesse contexto, o tratamento do DM2 evoluiu

de uma abordagem predominantemente glicocêntrica para estratégias que também priorizam proteção cardiovascular e renal e redução sustentada do peso corporal [4].

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (arGLP-1), como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, e os coagonistas GIP/GLP-1, como a tirzepatida, ocupam papel crescente nesse cenário [5-7]. Ensaios cardiovasculares de grande porte demonstraram benefício com diferentes arGLP-1: LEADER avaliou liraglutida, SUSTAIN-6 avaliou semaglutida subcutânea e REWIND avaliou dulaglutida em pacientes com DM2 [8-10]. Em pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mas sem diabetes, o SELECT demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores com semaglutida 2,4 mg [6]. Em pacientes com DM2 e doença renal crônica, o FLOW demonstrou benefício renal e cardiovascular com semaglutida [11], enquanto o SOUL demonstrou benefício cardiovascular da semaglutida oral em pacientes com DM2 de alto risco [12].

A multiplicação de ensaios e meta-análises, entretanto, gera sobreposição de estudos primários e diferenças entre populações, intervenções e medidas de efeito. Uma umbrella review permite organizar criticamente esse corpo de evidências, desde que não trate revisões sobrepostas como observações independentes. Assim, o objetivo deste estudo foi sintetizar e avaliar criticamente meta-análises de ensaios clínicos randomizados sobre MACE, mortalidade e desfechos cardiorrenais associados aos arGLP-1 e, quando contemplados pelas revisões elegíveis, aos coagonistas GIP/GLP-1, em adultos com DM2 e/ou sobrepeso ou obesidade.

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas com meta-análise (umbrella review), com relato orientado pelas recomendações PRISMA 2020 e PRIOR [13-14]. A pesquisa bibliográfica foi conduzida entre fevereiro e maio de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e SciELO, considerando artigos em português e inglês disponíveis até maio de 2026. A busca combinou vocabulário controlado e termos livres relacionados a DM2, obesidade/sobrepeso, agonistas do receptor de GLP-1, tirzepatida, eventos cardiovasculares, mortalidade, revisão sistemática e meta-análise, com operadores AND e OR adaptados a cada base.

Foram elegíveis revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados em adultos com DM2 e/ou sobrepeso ou obesidade, que comparassem arGLP-1 ou coagonistas GIP/GLP-1 com placebo, tratamento convencional ou comparador ativo e apresentassem desfechos cardiovasculares maiores, mortalidade e/ou desfechos cardiorrenais pertinentes. Foram excluídas revisões narrativas, revisões sistemáticas sem meta-análise, estudos observacionais isolados, estudos pré-clínicos, estudos exclusivamente pediátricos, protocolos sem resultados, duplicatas e publicações sem dados separáveis para a pergunta da revisão. Os registros recuperados foram submetidos à identificação de duplicatas, triagem de títulos e resumos e leitura integral das publicações potencialmente elegíveis. Os dez autores participaram de diferentes etapas do trabalho, incluindo levantamento bibliográfico, seleção, tabulação, redação, revisão metodológica e estatística e revisão linguística, sob coordenação da primeira autora. Dúvidas de elegibilidade foram discutidas pela equipe até consenso; como a documentação disponível não demonstra triagem independente em duplicata para todos os registros, esse procedimento não é reivindicado.

Foram extraídos primeiro autor, ano, população, número de ECRs, tamanho amostral da meta-análise, intervenção, comparador, desfechos e medidas de efeito com respectivos intervalos de confiança de 95%, sendo os dados organizados em Microsoft Excel. A auditoria da documentação e das referências permitiu identificar de forma inequívoca cinco meta-análises compatíveis com a

pergunta da revisão [16-20]. Por esse motivo, a versão final foi restringida a essas cinco revisões, substituindo a afirmação anterior de 12 meta-análises, que não pôde ser reproduzida a partir dos registros disponíveis. Como diferentes revisões incorporaram vários dos mesmos CVOTs, os tamanhos amostrais não foram somados e não foi calculado um número global de participantes únicos.

Não foi realizada nova meta-análise. As medidas de associação foram mantidas conforme publicadas nas fontes originais (HR ou OR), sem conversão entre escalas e sem produção de uma estimativa combinada entre revisões. Heterogeneidade, análises de sensibilidade e viés de publicação foram considerados apenas quando reportados pelas meta-análises originais. A sobreposição dos ensaios primários foi tratada qualitativamente, pois a matriz completa revisão × ECR necessária para cálculo reproduzível da Corrected Covered Area não estava disponível [22]. A avaliação crítica foi planejada com base no AMSTAR-2 [15].

3. RESULTADOS

3.1 Características das revisões incluídas

Cinco meta-análises foram identificadas de forma inequívoca e incluídas na síntese final [16-20]. Elas avaliaram populações com DM2, populações com sobrepeso ou obesidade sem diabetes e amostras mistas, com 10 a 16 ECRs por revisão. A elevada sobreposição entre grandes CVOTs impede interpretar a soma dos tamanhos amostrais como número de participantes únicos. As principais características e estimativas reportadas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características das cinco meta-análises incluídas na síntese final

Revisão	População	Intervenção	ECRs / N	Desfechos principais	Resultado principal
Lee et al., 2025 [16]	DM2	arGLP-1 de longa ação vs placebo	10 / 71.351	MACE, mortalidade, IC, rim	MACE HR 0,86 (0,81-0,90); mortalidade HR 0,88 (0,82-0,93)
Badve et al., 2025 [17]	Predomínio de DM2; SELECT em análise ampliada	arGLP-1 vs placebo	11 / 85.373	MACE, mortalidade, rim	DM2: MACE HR 0,87 (0,81-0,93); mortalidade HR 0,88 (0,83-0,93)
Kalayci et al., 2025 [18]	DM2	arGLP-1 vs placebo	10 / 67.769	MACE, morte CV, mortalidade	MACE OR 0,87 (0,81-0,93); morte CV OR 0,86 (0,79-0,94)
Stefanou et al., 2024 [19]	Sobrepeso/obesidade sem diabetes	arGLP-1 ou GIP/GLP-1 vs placebo	16 / 28.168	MACE, mortalidade, IAM, AVC	MACE OR 0,79 (0,71-0,89); mortalidade OR 0,80 (0,70-0,92)
Rivera et al., 2024 [20]	Com e sem DM2	arGLP-1 vs placebo	13 / 83.258	MACE, mortalidade, AVC, rim	MACE OR 0,86 (0,80-0,94); mortalidade OR 0,87 (0,82-0,93)

3.2 Eventos cardiovasculares e mortalidade

Em pacientes com DM2, Lee et al. [16] analisaram 10 ensaios e 71.351 participantes e relataram redução de MACE (HR 0,86; IC95% 0,81-0,90), mortalidade por todas as causas (HR 0,88; IC95% 0,82-0,93), hospitalização por insuficiência cardíaca (HR 0,86; IC95% 0,79-0,93) e desfecho renal composto (HR 0,83; IC95% 0,75-0,92). Badve et al. [17], em 11 ensaios e 85.373 participantes, encontraram, no subgrupo com DM2, redução de MACE (HR 0,87; IC95% 0,81-0,93), mortalidade por todas as causas (HR 0,88; IC95% 0,83-0,93) e desfecho renal composto (HR 0,82; IC95% 0,73-0,93).

Kalayci et al. [18], em 10 ensaios e 67.769 participantes com DM2, relataram redução de MACE (OR 0,87; IC95% 0,81-0,93; $I^2=48,4\%$), mortalidade cardiovascular (OR 0,86; IC95% 0,79-0,94; $I^2=22,6\%$) e mortalidade por todas as causas (OR 0,87; IC95% 0,82-0,94; $I^2=17,7\%$). Os autores classificaram a certeza da evidência como alta pelo GRADE para esses desfechos e relataram estabilidade das estimativas nas análises de sensibilidade [18].

Na população sem diabetes, Stefanou et al. [19] reuniram 16 ECRs e 28.168 adultos com sobrepeso ou obesidade e observaram menor ocorrência de MACE (OR 0,79; IC95% 0,71-0,89; $I^2=0\%$) e mortalidade por todas as causas (OR 0,80; IC95% 0,70-0,92; $I^2=0\%$). A mortalidade cardiovascular apresentou apenas tendência de redução (OR 0,84; IC95% 0,71-1,01), e não foram demonstradas associações significativas para os desfechos de AVC, reforçando que o benefício não deve ser generalizado de forma uniforme para todos os componentes cardiovasculares [19]. Rivera et al. [20], em 13 CVOTs e 83.258 participantes com e sem DM2, relataram redução de MACE (OR 0,86; IC95% 0,80-0,94), mortalidade por todas as causas (OR 0,87; IC95% 0,82-0,93) e mortalidade cardiovascular (OR 0,87; IC95% 0,81-0,94).

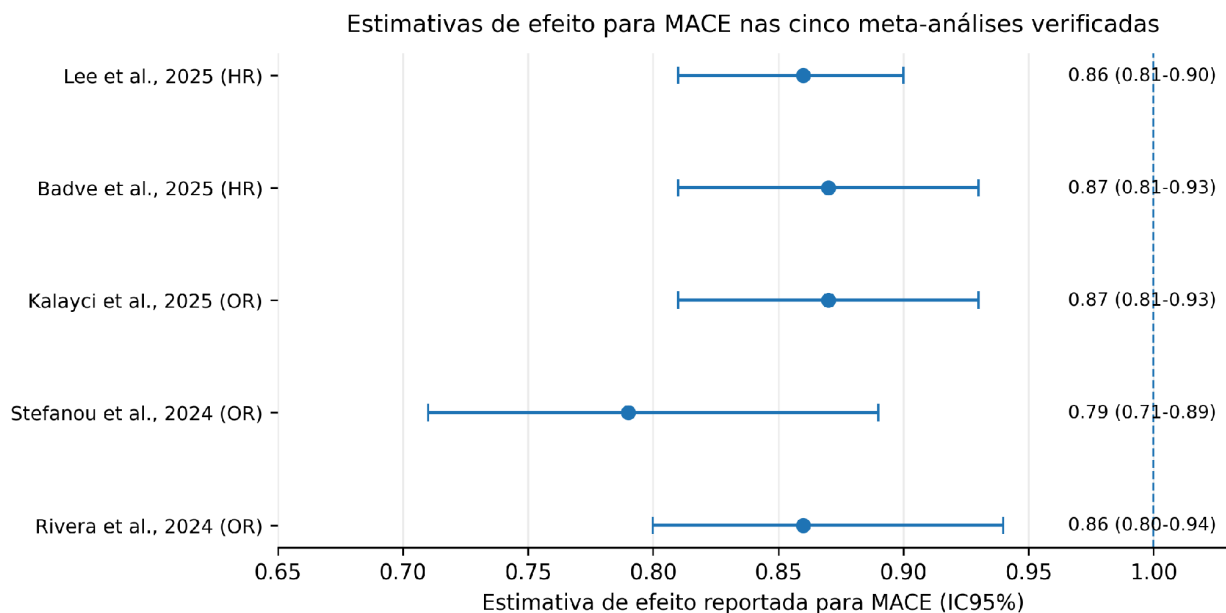


Figura 1. Estimativas de efeito para MACE reportadas nas cinco meta-análises verificadas.

3.3 Segurança e interpretação integrada

A síntese principal de segurança foi mantida conservadora. Badve et al. [17] não observaram diferença significativa em eventos adversos graves, incluindo pancreatite aguda e hipoglicemia grave, entre arGLP-1 e placebo, mas relataram maior descontinuação por eventos adversos (RR 1,51; IC95% 1,18-1,94), com heterogeneidade elevada. A referência de Sodhi et al. [21], previamente utilizada para quantificar eventos gastrointestinais, corresponde a estudo observacional baseado em dados de saúde e, por não atender ao critério de revisão sistemática com meta-análise de ECRs, não integrou a síntese quantitativa principal; seus achados são considerados apenas como evidência complementar na discussão.

Em conjunto, as cinco meta-análises apresentaram direção de efeito predominantemente favorável aos arGLP-1 para MACE e mortalidade. Entretanto, as diferenças de população, conjunto de ensaios, desfechos e medidas de associação, além da sobreposição substancial de ECRs, impedem interpretar essas estimativas como resultados independentes ou produzir, sem nova análise primária, um efeito global único.

3.4 Sobreposição de ensaios entre as revisões e comparação de segurança

Para tornar explícita a sobreposição qualitativa descrita na Seção 3.1, a Tabela 2 mapeia, para cada uma das cinco meta-análises, os principais ensaios clínicos cardiovasculares (CVOTs) e ensaios de obesidade incluídos, com base na leitura do texto completo de cada revisão (incluindo Tabela 1 e fluxograma PRISMA de Stefanou et al. e de Rivera et al.). As três revisões centradas em DM2 (Lee et al., Badve et al. e Kalayci et al.) compartilham o mesmo núcleo de grandes CVOTs (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, Harmony Outcomes, PIONEER 6, REWIND e AMPLITUDE-O). Já Stefanou et al. avaliaram exclusivamente ensaios de obesidade/sobrepeso sem diabetes (família SCALE, STEP, OASIS 1 e SURMOUNT, além do SELECT), sem sobreposição com os CVOTs de DM2, enquanto Rivera et al. incluíram tanto CVOTs de DM2 quanto ensaios em insuficiência cardíaca (FIGHT, STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM) e o SELECT, compondo a amostra mista descrita na Seção 3.1.

Tabela 2. Matriz qualitativa de sobreposição dos principais CVOTs entre as cinco meta-análises incluídas

Ensaio (CVOT)	Lee et al. 2025 [16]	Badve et al. 2025 [17]	Kalayci et al. 2025 [18]	Stefanou et al. 2024 [19]	Rivera et al. 2024 [20]
ELIXA (lixisenatida)	X	X	X	–	X
LEADER (liraglutida)	X	X	X	–	X
SUSTAIN-6 (semaglutida SC)	X	X	X	–	X
EXSCEL (exenatida)	X	X	X	–	X
Harmony Outcomes (albiglutida)	X	X	X	–	X
PIONEER 6 (semaglutida oral)	X	X	X	–	X
REWIND (dulaglutida)	X	X	X	–	X
AMPLITUDE-O (efpeglenatida)	X	X	X	–	X
FLOW (semaglutida, DRC)	X	X	?*	–	–
SOUL (semaglutida oral)	X	–	–	–	–

SELECT (semaglutida, sem DM2)	–	X	–	X	X
FIGHT (liraglutida, IC estabelecida)	–	–	–	–	X
ITCA 650/Ruff (exenatida)	–	–	–	–	X
STEP-HFpEF / STEP-HFpEF DM (semaglutida, IC)	–	–	–	–	X
SCALE / STEP / OASIS 1 (obesidade, sem CVOT)	–	–	–	X	–
SURMOUNT-1/3/4 (tire partida, obesidade)	–	–	–	X	–

Legenda: X = ensaio confirmadamente incluído; – = ensaio não elegível para a população da revisão ou fora do escopo declarado do estudo; ?* = inclusão não confirmada no resumo público consultado.

A ausência total de sobreposição entre Stefanou et al. e as três revisões de DM2 mostra que essas revisões respondem a perguntas populacionais distintas e não devem ser comparadas como se estimassem o mesmo efeito; já a sobreposição quase completa entre Lee et al., Badve et al. e Kalayci et al. confirma, de forma concreta, a recomendação da Seção 6 de não somar os tamanhos amostrais dessas três revisões como se representassem populações independentes.

A Tabela 3 sintetiza os dados de segurança reportados pelas cinco revisões, com base na leitura de seus textos completos. Dados quantitativos de segurança (eventos adversos graves e descontinuação por eventos adversos) foram meta-analisados apenas por Badve et al.; as demais revisões concentraram sua análise quantitativa em desfechos de eficácia cardiovascular, renal e de mortalidade, sem meta-análise formal de segurança. Essa assimetria de relato é, em si, um achado relevante desta síntese crítica e reforça a recomendação de que revisões futuras padronizem o relato de desfechos de segurança com o mesmo rigor aplicado aos desfechos de eficácia.

Tabela 3. Comparação dos desfechos de segurança reportados nas cinco meta-análises incluídas

Revisão	Eventos adversos graves (EAG)	Descontinuação por EA	Eventos específicos relatados
Lee et al., 2025 [16]	Não reportado numericamente nos resumos consultados	Não reportado nos resumos consultados	Sem aumento de hipoglicemia grave, retinopatia ou eventos pancreáticos
Badve et al., 2025 [17]	RR 0,95 (IC95% 0,90–1,01); I ² =88,5%	RR 1,51 (IC95% 1,18–1,94); I ² =96,3%	Sem diferença em pancreatite aguda ou hipoglicemia grave

Kalayci et al., 2025 [18]	Não localizado nos resumos consultados	Não localizado nos resumos consultados	Foco do estudo em modificadores clínicos do benefício cardiovascular, não em segurança
Stefanou et al., 2024 [19]	Não reportado como desfecho quantitativo neste estudo	Não reportado como desfecho quantitativo neste estudo	Desfechos avaliados: MACE, mortalidade, IAM e AVC (fatais/não fatais); segurança não meta-analisada
Rivera et al., 2024 [20]	Não reportado como desfecho quantitativo neste estudo	Não reportado como desfecho quantitativo neste estudo	Desfechos avaliados: MACE, mortalidade, AVC, revascularização e desfecho renal; segurança não meta-analisada

4. DISCUSSÃO

A presente Umbrella review identificou cinco meta-análises reproduzíveis na documentação disponível e encontrou elevada consistência na direção dos efeitos cardiovasculares dos ar GLP-1. Em pacientes com DM2, Lee et al., Badve et al. e Kalayci et al. reportaram estimativas muito próximas para MACE e mortalidade [16-18]. Em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, Stefanou et al. também observaram redução de MACE e mortalidade geral [19], enquanto Rivera et al. demonstraram resultados favoráveis em uma população mais ampla, com e sem DM2 [20]. A convergência entre revisões fortalece a plausibilidade de benefício cardiovascular, mas não elimina a necessidade de considerar que muitos dos mesmos ensaios estão representados repetidamente.

Esses achados são coerentes com os principais ensaios clínicos que sustentam a classe. LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND estabeleceram a evidência cardiovascular em DM2 [8-10]; SELECT ampliou o benefício para pessoas com sobrepeso ou obesidade sem diabetes e doença cardiovascular estabelecida [6]; FLOW demonstrou proteção renal clinicamente relevante em DM2 com doença renal crônica [11]; e SOUL confirmou benefício cardiovascular com semaglutida oral em pacientes de alto risco [12]. Esses ensaios, contudo, não devem ser somados novamente por meio das meta-análises que os reutilizam, pois isso produziria dupla contabilização e falsa impressão de precisão.

A sobreposição é, portanto, o principal ponto metodológico desta revisão. Meta-análises contemporâneas de arGLP-1 compartilham grandes CVOTs, e a soma direta dos participantes de cada revisão superestimaria a base real de evidências. Esse problema é reconhecido na literatura metodológica de revisões de revisões [22]. A decisão de manter cada HR ou OR vinculado à sua fonte original, sem converter medidas nem calcular uma estimativa combinada de segunda ordem, preserva a rastreabilidade e é coerente com a natureza descritiva e crítica adotada nesta umbrella review.

Também é importante evitar a generalização de benefício para todos os desfechos. Em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, Stefanou et al. não demonstraram redução significativa de AVC [19]. Na segurança, os dados de Badve et al. sugerem ausência de aumento de eventos adversos graves em conjunto, embora a descontinuação por eventos adversos seja mais frequente [17]. O estudo observacional de Sodhi et al. descreveu sinais de eventos gastrointestinais em uso de agonistas de GLP-1 para perda de peso [21], mas seu desenho impede tratá-lo como equivalente às meta-análises de ECRs incluídas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As cinco meta-análises verificadas indicam benefício consistente dos agonistas do receptor de GLP-1 na redução de MACE e mortalidade por todas as causas, particularmente em pacientes com DM2, com resultados favoráveis também em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. A magnitude do efeito varia segundo população, ensaios incluídos e medida de associação, e alguns componentes cardiovasculares permanecem menos definidos.

Os resultados devem ser interpretados considerando a sobreposição dos ensaios primários e as limitações de rastreabilidade da revisão original. Não foi realizada nova meta-análise, não foi calculada estimativa global única e não foram somados os tamanhos amostrais das revisões. A evidência disponível sustenta o papel dos arGLP-1 como terapias com benefício cardiovascular e cardiorrenal além do controle glicêmico, ao mesmo tempo em que reforça a necessidade de monitoramento de tolerabilidade e de sínteses futuras com documentação prospectiva, avaliação metodológica integral e manejo formal da sobreposição.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiro, tratando-se de uma umbrella review, a estratégia de busca completa executada em cada base de dados não pôde ser integralmente reconstituída a partir da documentação disponível; por transparência metodológica, optou-se por não reapresentá-la retrospectivamente como se correspondesse ao registro histórico original, o que limita a reprodutibilidade estrita da etapa de busca. Segundo, a avaliação da qualidade metodológica das revisões incluídas foi planejada com base no instrumento AMSTAR-2, mas a matriz item a item utilizada durante a condução original do trabalho não pôde ser recuperada, de modo que classificações globais de confiança não são aqui apresentadas; recomenda-se que revisões futuras conduzam e documentem essa avaliação de forma prospectiva e integral. Terceiro, a sobreposição de ensaios clínicos primários entre as cinco meta-análises incluídas foi tratada apenas qualitativamente, sem o cálculo formal da Corrected Covered Area, o que impede quantificar com precisão o grau de duplicação de participantes entre revisões. Quarto, por definição metodológica desta umbrella review, não foi realizada nova meta-análise quantitativa nem estimativa combinada de efeito entre as revisões, o que restringe as conclusões à direção e à consistência qualitativa dos achados, e não a uma medida de efeito global única. Quinto, a busca foi restrita a publicações em português e inglês, o que pode ter excluído estudos relevantes publicados em outros idiomas. Por fim, o protocolo desta revisão não foi registrado prospectivamente em plataforma pública (por exemplo, PROSPERO), condição reconhecida como limitação metodológica e que impede a verificação externa de eventuais desvios entre o planejamento original e a condução final do estudo.

7. CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Desenho do estudo: J.O.T. Levantamento bibliográfico e seleção dos estudos: C.B.M.F., C.P.S., F.D., L.C.C., M.T.V., M.S.F., T.K.B.T. Extração e tabulação dos dados]. Análise crítica e revisão metodológica e estatística: M.D.Z., A.S.N. Redação do manuscrito: J.O.T. Revisão crítica do conteúdo intelectual e aprovação da versão final: todos os autores.

8. FINANCIAMENTO

Este estudo não recebeu financiamento de agências de fomento públicas, privadas ou sem fins lucrativos. Todas as despesas relacionadas à elaboração deste trabalho foram custeadas pelos próprios autores.

9. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a este manuscrito.

10. REFERÊNCIAS

1. Genitsaridi I, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(2):149-156.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2026 Aug 30]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-756. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-2786.
5. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
6. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232.
7. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-130.
11. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391(2):109-121. doi:10.1056/NEJMoa2403347.
12. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2025;392(20):2001-2012. doi:10.1056/NEJMoa2501006.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

14. Gates M, Gates A, Pieper D, et al. Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ*. 2022;378:e070849. doi:10.1136/bmj-2022-070849.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
16. Lee MMY, Sattar N, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular and kidney outcomes and mortality with long-acting injectable and oral glucagon-like peptide 1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Care*. 2025;48(5):846-859. doi:10.2337/dc25-0241.
17. Badve SV, Bilal A, Lee MMY, et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on kidney and cardiovascular disease outcomes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(1):15-28. doi:10.1016/S2213-8587(24)00271-7.
18. Kalayci A, Januzzi JL, Mitsunami M, et al. Clinical features modifying the cardiovascular benefits of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2025;11(6):552-561. doi:10.1093/ehjcvp/pvaf037.
19. Stefanou MI, Palaodimou L, Theodorou A, et al. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality under treatment with GLP-1 RAs or the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide in overweight or obese adults without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2024;17:17562864241281903. doi:10.1177/17562864241281903.
20. Rivera FB, Cruz LLA, Magalong JV, et al. Cardiovascular and renal outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonists among patients with and without type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100679. doi:10.1016/j.ajpc.2024.100679.
21. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA*. 2023;330(18):1795-1797. doi:10.1001/jama.2023.19574.
22. Pieper D, Antoine SL, Mathes T, Neugebauer EAM, Eikermann M. Systematic review finds overlapping reviews were frequently published and poorly identified. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):368-372.