



Uso de análogos de GLP-1 e Doença Renal Crônica

Use of GLP-1 analogs and Chronic Kidney Disease

Uso de análogos de GLP-1 y Enfermedad renal Crónica

Laura Marangoni Cestaro¹, Letícia Micelli Esperidião Gama², Samantha Rodrigues Silva Cupido³, Maria Fernanda Alves de Moura Leite⁴, Marcella Almeida de Souza⁵, Maria Cecília Reis de Paula⁶, Daniela Kavlac⁷, Elizandra Franciele Fernandes da Silva⁸, Pedro Vitor Monteiro de Souza⁹, Amanda Carolina Zicatti da Silveira¹⁰.

RESUMO

Objetivo: Analisar os efeitos dos análogos de GLP-1 na progressão da doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes tipo 2, seus benefícios e riscos associados ao seu uso. **Métodos:** Revisão bibliográfica integrativa na base de dados PubMed Central (PMC), através da estratégia de pesquisa: ((GLP-1RA) OR (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists) OR (GLP-1)) AND ((Chronic Kidney Disease) OR (CKD)) no período de 2019 a 2024. Após a busca inicial, 585 estudos foram identificados, e submetidos a critérios de seleção. Após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 18 artigos foram selecionados para compor este estudo. **Resultados:** Analisou-se o impacto dos análogos de GLP-1 na função renal e progressão da DRC em pacientes com diabetes tipo 2, explorando os mecanismos de proteção renal, avaliando riscos potenciais em diferentes estágios da doença. **Considerações finais:** Estudos sugerem redução da albuminúria e retardo na queda da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), promovendo assim, um prognóstico mais favorável. O uso de análogos de GLP-1 em pacientes DRC é benéfico na proteção renal, entretanto, ainda requer atenção especial em estágios avançados da doença para evitar possíveis complicações.

Palavras-chave: Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon, Doença Renal Crônica, Diabetes tipo 2, Efeitos.

ABSTRACT

Objective: To analyze the effects of GLP-1 analogues on the progression of chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes, their benefits and risks associated with their use. **Methods:** Integrative literature review in the PubMed Central (PMC) database, using the search strategy: ((GLP-1RA) OR (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists) OR (GLP-1)) AND ((Chronic Kidney Disease) OR (CKD)) from 2019 to 2024. After the initial search, 585 studies were identified and subjected to selection criteria. After applying inclusion and exclusion criteria, 18 articles were selected to compose this study. **Results:** The impact of GLP-1 analogues on renal function and CKD progression in patients with type 2 diabetes was analyzed, exploring the mechanisms of renal protection, assessing potential risks at different stages of the disease. **Final**

¹ Centro Universitário de Votuporanga (UNIFEV), Votuporanga - SP.

² Universidade Nove de Julho - Mauá, Mauá - SP.

³ Centro Universitário das Américas (CAM), São Paulo - SP.

⁴ Universidade Potiguar (UNP), Natal - RN.

⁵ Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP), Petrópolis - RJ.

⁶ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal - RN.

⁷ Faculdade Santa Marcelina (FASM), Itaquera - SP.

⁸ Universidade do Oeste Paulista, Jaú - SP.

⁹ Centro Universitário Unifacisa, Campina Grande - PB.

¹⁰ Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUCSP), São Paulo - SP.

considerations: Studies suggest a reduction in albuminuria and a delay in the decline in the Glomerular Filtration Rate (GFR), thus promoting a more favorable prognosis. The use of GLP-1 analogues in CKD patients is beneficial in renal protection; however, it still requires special attention in advanced stages of the disease to avoid possible complications.

Keywords: Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, Chronic Kidney Disease, Type 2 diabetes, Effects.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los efectos de los análogos de GLP-1 sobre la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes tipo 2, sus beneficios y riesgos asociados a su uso. **Métodos:** Revisión bibliográfica integrativa en la base de datos PubMed Central (PMC), utilizando la estrategia de búsqueda: ((GLP-1RA) OR (Glucagon-like peptid-1 receptor agonists) OR (GLP-1)) AND ((Chronic Kidney Disease) OR (CKD)) en el período de 2019 a 2024. Luego de la búsqueda inicial, se identificaron 585 estudios que fueron sometidos a criterios de selección. Luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados 18 artículos para componer este estudio. **Resultados:** Se analizó el impacto de los análogos de GLP-1 sobre la función renal y la progresión de la ERC en pacientes con diabetes tipo 2, explorando los mecanismos de protección renal, evaluando riesgos potenciales en diferentes etapas de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Los estudios sugieren una reducción de la albuminuria y un retraso en la caída de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG), promoviendo así un pronóstico más favorable. El uso de análogos de GLP-1 en pacientes con ERC es beneficioso en la protección renal, sin embargo, aún requiere especial atención en estadios avanzados de la enfermedad para evitar posibles complicaciones.

Palabras clave: Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, Enfermedad Renal Crónica, Diabetes tipo 2, Efectos.

INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é um problema de saúde pública de grande relevância mundial, associada a um aumento significativo na incidência de doenças cardiovasculares (DCV), mortalidade prematura, piora da qualidade de vida e elevados custos de saúde (KRISANAPAN P, et al., 2024). Estima-se que a DRC afete aproximadamente 9,5% da população global, o que corresponde a cerca de 850 milhões de pessoas. Com o envelhecimento progressivo da população e o aumento de comorbidades, inclusive entre os mais jovens, a prevalência da DRC tende a crescer ainda mais. Projeções indicam que, até 2040, a DRC será a quinta principal causa de morte no mundo (MAYNE KJ, et al., 2024).

Entre as principais causas da DRC, destaca-se o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuja nefropatia diabética tornou-se o fator dominante na progressão da doença renal. Aproximadamente 50% dos pacientes com DM2 desenvolvem doença renal diabética (DRD), uma das complicações microvasculares mais comuns, agressivas e dispendiosas do diabetes. Se mantidas as tendências atuais, espera-se que a necessidade de terapia de substituição renal (TSR) dobre até 2030, o que representará um desafio significativo para os sistemas de saúde (LI X, et al., 2022). A associação entre DM2, hipertensão arterial, obesidade e hiperglicemia eleva os riscos de desenvolvimento e progressão da DRC (SLOAN LA, 2019).

Atualmente, o tratamento da DRD em pacientes com DM2 inclui o bloqueio do sistema renina-angiotensina (SRA), inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARM). Contudo, frente ao alto número de casos de DRD, o desenvolvimento de novas terapias para retardar a progressão da doença é imperativo (TREVELLA P, et al., 2024). Nos últimos anos, os inibidores de SGLT2 e os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagón-1 (GLP-1 RAs) têm se destacado por seus efeitos renais e cardiovasculares, com benefícios significativos observados nos estudos. Os análogos de GLP-1, por sua vez, além de comprovados efeitos cardiovasculares, também têm mostrado potenciais benefícios renais, como a redução da albuminúria e preservação da taxa de filtração glomerular estimada (TREVELLA P, et al., 2024).

Contudo, os mecanismos de proteção renal desses medicamentos ainda não estão completamente elucidados, e poucos estudos avaliam desfechos renais como objetivos primários. Além disso, a segurança e eficácia dos análogos de GLP-1 em estágios avançados da DRC ou em pacientes com doença renal terminal permanecem incertas, apontando para uma lacuna crítica no conhecimento atual (KRISANAPAN P, et al.,

2024). Portanto, esta pesquisa busca avaliar a eficácia e segurança do uso de análogos de GLP-1 em pacientes com doença renal crônica, com ênfase nos benefícios renoprotetores e nos potenciais riscos associados a este tratamento.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representam: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Foram analisados pacientes com diabetes tipo 2 expostos ao uso de análogos de GLP-1, buscando identificar os principais benefícios e riscos associados ao seu uso na progressão da doença renal crônica. A pergunta de pesquisa utilizada foi: "Quais são os efeitos dos análogos de GLP-1 na progressão da doença renal crônica em pacientes com diabetes tipo 2, e quais são os principais benefícios e riscos associados ao seu uso?".

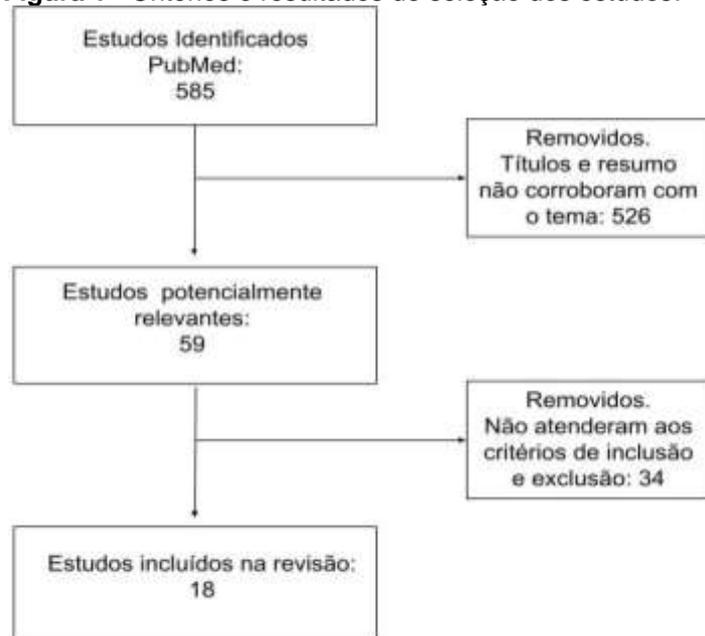
As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC). Utilizaram-se os seguintes termos de pesquisa em combinação com os operadores booleanos "AND" e "OR", através da seguinte estratégia de pesquisa: ((GLP-1RA) OR (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists) OR (GLP-1)) AND ((Chronic Kidney Disease) OR (CKD)). A busca inicial resultou em 585 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês, publicados entre 2019 e 2024, que abordassem as temáticas propostas nesta pesquisa, estudos do tipo revisão e meta-análise, e que estivessem disponíveis na íntegra. Os critérios de exclusão incluíram: artigos duplicados, artigos disponíveis apenas na forma de resumo, estudos que não abordassem diretamente o tema proposto e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, foram selecionados 18 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa foram encontrados um total de 585 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 59, sendo removidos 34 artigos devido a duplicação na seleção dos artigos, totalizando para análise completa 18 artigos, conforme apresentado na (Figura 1).

Figura 1 - Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Cestaro LM, et al., 2025.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
1	Scientific reports	Walgorzata M e Nowicki M (2024)	Estudo prospectivo de dose única, duplo-cego, cruzado e controlado por placebo incluiu 34 pacientes divididos em subgrupos com dois graus diferentes de comprometimento da função renal, ou seja, 17 pacientes com TFG _e abaixo de 30 ml/min/1,73 m ² e 17 pacientes com TFG _e acima de 60 ml/min/1,73 m ² .
2	Diabetes, Obesity and Metabolism	Mann JFE, et al., (2021)	Ensaio multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo. Pacientes com diabetes tipo 2, com idade ≥50 anos com doença CV estabelecida, ou ≥60 anos com ≥1 fator de risco CV (N = 9340 no LEADER e N = 3297 no SUSTAIN 6), foram aleatoriamente designados para um GLP-1RA ou placebo, ambos adicionados ao padrão de tratamento.
3	Clinical Kidney Journal	Bueno BA, et al., (2022)	Estudo multicêntrico, retrospectivo, observacional. Os critérios de inclusão foram pacientes acompanhados em clínicas com >18 anos de idade com DT2 e uma taxa de filtração glomerular estimada (TFG _e) usando a fórmula da Colaboração em Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-EPI) de >15 mL/min/1,73 m ² . Pacientes ≤18 anos de idade, com TFG _e (por CKD-EPI) >60 mL/min/1,73 m ² e albuminúria <30 mg/g, transplante renal, DRC estágio 5 ou pacientes que participam de ensaios clínicos foram excluídos do estudo.
4	Diabetes, Obesity and Metabolism	Suzuki Y, et al., (2024)	Estudo observacional retrospectivo. Analisou-se 12.338 indivíduos com diabetes que iniciaram recentemente inibidores de SGLT2 ou GLP-1RAs usando dados do banco de dados de reivindicações do JMDC.
5	Cardiovascular Diabetology	Schechter M, et al., (2023)	Ensaio clínico. O estudo analisou o banco de dados do MHS, incluindo cerca de 180.000 pacientes com diabetes tipo 2 entre seus mais de 2 milhões de registrados.
6	JAMA Network Open	Chen JJ, et al., (2022)	Estudo de coorte retrospectivo. Este estudo com 27.279 pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica avançada ou terminal mostrou que o uso de agonistas do receptor GLP-1 foi associado a menor mortalidade.
7	Frontiers in Endocrinology	De Lucas MDG, et al., (2023)	Estudo observacional, ambispectivo, multicêntrico, nacional que recrutou 296 pacientes com diabetes tipo 2 sem DRC e 190 com DRC. O tratamento reduziu a HbA1c em 0,90%–1,20% em ambos os grupos, com perdas de peso significativas, sendo maiores em pacientes sem DRC.
8	Kidney Medicine	Zhao JZ, et al., (2022)	Estudo de coorte retrospectivo que analisou o uso de SGLT2is ou GLP-1RAs em vez de sulfonilureias foi associado a menor risco de hipoglicemia em pacientes com DRC e diabetes tipo 2.
9	Kidney International Reports	Tuttle KR, et al., (2024)	Ensaio clínico que concluiu que a administração semanal de semaglutida, em comparação ao placebo, reduziu os riscos de desfechos renais e melhorou as

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
			categorias de risco, independentemente do risco KDIGO basal.
10	Nature Medicine	Colhoun HM, et al., (2024)	Estudo SELECT que relatou uma redução de 20% em eventos cardiovasculares adversos importantes com semaglutida (n = 8.803) versus placebo (n = 8.801) em pacientes com sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes.
11	Nephron	Bomhol T, et al., (2021)	Análise post hoc de um estudo realizado em 24 pessoas com DT2 e ESRD dependente de diálise randomizadas para 12 semanas de tratamento duplo-cego com liraglutida. Conclui-se que pessoas com diabetes tipo 2 (T2D) e doença renal em estágio terminal (ESRD) dependente de diálise, o tratamento com liraglutida aumentou o risco de eventos hipoglicêmicos em comparação com o placebo (não foi encontrada diferença para eventos hipoglicêmicos abaixo de 3,0 mmol/L)
12	Circulation	Shaman AM, et al., (2022)	Ensaio clínico que analisou os resultados cardiovasculares e outros de longo prazo com semaglutida em indivíduos com diabetes tipo 2; n=3297) e LEADER (efeito e ação da liraglutida no diabetes: avaliação dos resultados dos resultados cardiovasculares; n=9340). Conclui-se que em pacientes com diabetes tipo 2, a semaglutida/liraglutida ofereceu efeitos de proteção renal, que pareceram mais pronunciados em pacientes com doença renal crônica preexistente.
13	Frontiers in Endocrinology	Li Y, et al., (2022)	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados nos quais os participantes eram pacientes com DM2 e DRC grave. Conclui-se que Pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica grave podem se beneficiar dos inibidores de SGLT2, que melhoram a função renal e reduzem complicações graves, enquanto os inibidores de DPP-4 auxiliam no controle glicêmico em pacientes em diálise.
14	Journal Clinical Medicine	Alicic RZ e Neumiller JJ. (2023)	Revisão sistemática que avaliou por meio de uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, a eficácia e segurança dos agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon-1 no tratamento de diabetes tipo 2.
15	Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism	Scholten BJV, et al., (2022)	Revisão narrativa que analisou dados de ensaios clínicos e evidências do mundo real relacionadas aos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento de diabetes tipo 2 e doença renal crônica, envolvendo a compilação e discussão de evidências disponíveis para avaliar os efeitos renais desses medicamentos.
16	Current Opinion in Nephrology	Garcia LP, et al., (2022)	Estudo multicêntrico, aberto e randomizado no qual se realizou a comparação entre dulaglutida e insulina glargina em pacientes com diabetes tipo 2 e doença

N	Revista	Autores (Ano)	Principais achados
	and Hypertension		renal crônica, analisando desfechos cardiovasculares e renais. Conclui-se que nas últimas três décadas, várias novas vias relacionadas ao início e progressão da doença renal crônica (DRC) em pessoas com diabetes foram identificadas, levando ao desenvolvimento de novas terapias, e espera-se que, no futuro, o tratamento para doenças renais seja individualizado com base em perfis genéticos e biomarcadores.
17	Diabetes Therapy	Williams DM e Evans M. (2020)	Estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, que analisou o impacto da semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal, comparando os resultados renais adversos com um grupo placebo. Estudos como o SELECT e FLOW estão avaliando os efeitos da semaglutida em doenças cardiovasculares e renais, potencialmente demonstrando benefícios além do controle metabólico, incluindo em pessoas sem diabetes, o que pode influenciar tanto tratamentos quanto estratégias econômicas.
18	Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism	Bhailís ÁM, et al. (2021)	Estudo de revisão que avaliou o impacto de terapia intensiva com insulina na progressão de complicações microvasculares diabéticas em pacientes japoneses com diabetes mellitus não dependente de insulina.

Fonte: Cestaro LM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

As diretrizes atuais recomendam o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), com ou sem Doença Renal Crônica (DRC) associada, com o objetivo de manejar adequadamente a glicemia e reduzir o risco de desfechos cardiovasculares (LI Y, et al., 2022). No subgrupo de pacientes com DM2 e DRC, os GLP-1RAs são indicados como tratamento de segunda linha. Nesse contexto, estudos recentes têm investigado os possíveis efeitos renoprotetores dessa classe medicamentosa em pacientes com DM2 e DRC concomitante (ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024).

Estudos indicam que o uso de GLP-1RAs oferece benefícios tanto na profilaxia quanto no tratamento da DRC. Essa classe medicamentosa contribui para a redução da pressão arterial sistólica (PAS), hemoglobina glicada (HbA1c), índice de massa corporal (IMC) e melhora do perfil lipídico, todos fatores de risco para o desenvolvimento da DRC (LI Y, et al., 2022). Com relação ao potencial terapêutico dos GLP-1RAs em pacientes com DM2 e DRC, observa-se que seu uso auxilia na redução da albuminúria e retarda a queda da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), promovendo um prognóstico mais favorável.

Estudos conduzidos com essa população demonstraram que o uso de liraglutida ou semaglutida resultou em melhora do desfecho composto de doença renal em todas as classificações de risco estabelecidas pelo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), sendo os pacientes nos estágios 3 a 5 os mais beneficiados (WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024). Tanto a liraglutida quanto a semaglutida demonstraram um impacto significativo na redução dos níveis de macroalbuminúria. Outros estudos, como o de Alicic RZ e Neumiller JJ (2024), também ampliaram esses benefícios renoprotetores para a efpeglenatida, evidenciando redução dos desfechos renais compostos. O dulaglutido mostrou efeito predominante na redução da macroalbuminúria de início recente, além de estar associado a uma menor incidência de desfechos renais compostos.

Dessa forma, os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) têm demonstrado um potencial significativo na proteção renal, especialmente em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC), atuando por meio de mecanismos tanto diretos quanto indiretos (BUENO BA, et al., 2022; CHEN JJ ET AL., 2022; WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024). Porém, Mann JFE, et al. (2021) também alerta que embora a redução da hemoglobina glicada (HbA1c), peso corporal e pressão arterial sistólica contribuam para esses efeitos, evidências sugerem que os análogos de GLP-1 exercem ações renoprotetoras adicionais também.

Um dos principais mecanismos pelos quais esses agentes podem oferecer proteção renal é através do aumento da natriurese e da diurese. O GLP-1 estimula a excreção de sódio, possivelmente por inibir trocadores iônicos nos túbulos renais. Esse efeito natriurético foi observado com a liraglutida, que aumentou a excreção urinária de sódio, e com a exenatida, que elevou a excreção absoluta e fracionada de sódio em homens saudáveis.

Além disso, a natriurese promovida pelos GLP-1RAs pode ser mediada pela supressão seletiva da angiotensina II, contribuindo para a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024). A inibição do SRAA resulta em efeitos hemodinâmicos que protegem os rins, reduzindo a pressão intraglomerular e a carga de trabalho renal (ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024; WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024).

Ademais, outro mecanismo de proteção renal dos GLP-1RAs é a redução da inflamação e do estresse oxidativo. Estudos indicam que esses agentes podem inibir a atividade de fatores inflamatórios, como o fator nuclear kappa B, reduzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias e fatores profibróticos (TUTTLE KR, et al., 2024; ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024). Além disso, foi sugerido que os GLP-1RAs previnem o estresse oxidativo renal ao inibir a NADPH oxidase (TUTTLE KR, et al., 2024).

A semaglutida, por exemplo, demonstrou reduzir a expressão de vários genes pró-inflamatórios, o que pode ter um papel protetor direto sobre os rins (SCHOLTEN BJV, et al., 2022). Esses efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes são considerados centrais na proteção renal em modelos de doença renal diabética, com evidências de redução da infiltração de células inflamatórias e supressão do estresse oxidativo nos tecidos renais (ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024).

Os GLP-1RAs também exercem efeitos hemodinâmicos diretos nos rins. A ativação dos receptores de GLP-1 pode levar à redução da pressão intraglomerular, em parte devido à inibição do trocador sódio-hidrogênio NHE3 no túbulo proximal, resultando em natriurese e diurese (ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024). Esse efeito contribui para a redução da pressão arterial sistêmica e proteção renal (WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024; ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024).

Em estudos clínicos, a administração de GLP-1RAs, como semaglutida e liraglutida, levou a reduções significativas na pressão arterial, o que pode ter efeitos benéficos nos desfechos renais, reduzindo a lesão glomerular (BUENO BA, et al., 2022). Os GLP-1RAs também modulam a hemodinâmica glomerular, potencialmente reduzindo a pressão intraglomerular por meio do feedback túbulo-glomerular (SUZUKI Y, et al., 2024). O aumento da entrega de sódio ao néfron distal, decorrente da natriurese, pode sinalizar a contração das arteríolas aferentes glomerulares, preservando a função glomerular (SCHOLTEN BJV, et al., 2022).

Esse mecanismo ajuda a atenuar a progressão da albuminúria e a perda da função renal (SCHECHTER M, et al., 2023). Além disso, os GLP-1RAs podem proteger os rins por meio de efeitos metabólicos, como a melhora no controle glicêmico e a redução do peso corporal (MANN JFE, et al., 2021; CHEN JJ, et al., 2022). No entanto, análises sugerem que a diminuição da HbA1c e da pressão arterial sistólica, embora contribuam, são responsáveis por apenas uma pequena parte dos benefícios renais observados com o uso desses agentes (MANN JFE, et al., 2021; BUENO BA, et al., 2022; SCHOLTEN BJV, et al., 2022).

Nesse contexto, tanto estudos clínicos quanto pré-clínicos sugerem que os GLP-1RAs possuem uma ação protetora nos rins que vai além da simples melhora dos parâmetros metabólicos. Em ensaios clínicos de desfechos cardiovasculares, como o LEADER, SUSTAIN 6 e REWIND, pacientes que receberam GLP-1RAs

apresentaram redução significativa na progressão da doença renal e em eventos cardiovasculares adversos (MANN JFE, et al., 2021; DE LUCAS MDG, et al., 2023; WILLIAMS DM e EVANS M, 2020).

Essa proteção renal foi impulsionada principalmente pela redução do risco de macroalbuminúria, um importante marcador de dano renal. Ensaio dedicados, como o estudo FLOW, estão em andamento para avaliar mais profundamente os efeitos dos análogos de GLP-1 nos desfechos renais e cardiovasculares (MANN JFE, et al., 2021; DDE LUCAS MDG, et al., 2023; WILLIAMS DM e EVANS M, 2020).

Os mecanismos pelos quais os GLP-1RAs podem oferecer proteção renal incluem a promoção da natriurese e a inibição do SRAA, redução da inflamação e do estresse oxidativo, efeitos hemodinâmicos diretos nos rins, além de melhorias metabólicas, como controle glicêmico e redução do peso corporal (WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024; MANN JFE, et al., 2021; TUTTLE KR, ET AL., 2024; ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024; SCHOLTEN BJV, et al., 2022). Esses efeitos combinados posicionam os GLP-1RAs como uma opção terapêutica promissora para a proteção renal em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC (ALICIC RZ E NEUMILLER JJ, 2024).

Portanto, os análogos de GLP-1 têm demonstrado eficácia significativa no tratamento do diabetes tipo 2, especialmente em pacientes com doença renal crônica (DRC). No entanto, esses medicamentos, como a liraglutida, podem apresentar efeitos adversos, incluindo um aumento transitório da pressão arterial em pacientes com DRC avançada (TFG <30 ml/min/1,73 m²), associado a uma redução da natriurese. Esse efeito hipertensivo transitório, porém, não foi observado em pacientes com DRC em estágios iniciais (TFG >60 ml/min/1,73 m²) (WALGORZATA M E NOWICKI M, 2024).

Além disso, o estudo de Walgorzata M e Nowicki M (2024) revelou que o aumento da excreção urinária de sódio após a administração de liraglutida foi significativamente menor em pacientes com DRC estágio 4 em comparação àqueles no estágio 3, possivelmente devido à diminuição da expressão de transportadores de sódio nos túbulos renais à medida que a doença progride. Além de também oferecer uma modulação mais acentuada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) em pacientes com DRC estágio 4, evidenciada pela redução dos níveis plasmáticos de aldosterona, o que contribui para um estado hemodinâmico desfavorável já presente nesses indivíduos.

Estudos como o LEADER e o SUSTAIN-6 indicaram que os análogos de GLP-1 podem retardar a progressão das complicações renais, incluindo a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFGe) e o avanço da albuminúria, conferindo um efeito protetor sobre os rins (Garcia LP et al., 2022). No entanto, o uso desses medicamentos varia conforme o estágio da DRC. Em pacientes com DRC avançada (estágios 3 e 4), os análogos de GLP-1 podem ser utilizados com monitoramento cuidadoso, sem necessidade de ajuste de dose na maioria dos casos. Contudo, para pacientes com DRC em estágios mais graves (TFGe <15 mL/min/1,73 m²), alguns medicamentos, como a exenatida, apresentam restrições (BOMHOL T, et al., 2021).

Entre os efeitos adversos mais comuns dos análogos de GLP-1 estão sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, que podem aumentar o risco de desidratação, especialmente em pacientes com DRC avançada. A desidratação, por sua vez, pode agravar uma lesão renal aguda, representando um risco significativo para pacientes com função renal já comprometida (GARCIA LP, et al., 2022). Em resumo, o uso de análogos de GLP-1 em pacientes com DRC apresenta benefícios claros na proteção renal, mas requer atenção especial em estágios avançados da doença para evitar complicações como desidratação e lesão renal aguda.

O monitoramento contínuo é essencial para equilibrar os benefícios e os riscos do tratamento nesses pacientes (SHAMAN AM, et al., 2022). Dessa forma, apesar dos avanços no uso dos análogos de GLP-1 em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC, ainda há questões importantes a serem exploradas no campo da pesquisa. Há poucas evidências sobre a segurança e eficácia dos análogos de GLP-1 em pacientes com DRC em estágios mais avançados (TFGe <30 mL/min/1,73 m²), o que gera incertezas sobre o uso nessas populações específicas. Além disso, seria útil investigar com maior profundidade os mecanismos exatos pelos quais esses agentes exercem seus efeitos renais, visto que o conhecimento atual ainda é limitado (GARCIA LP, et al., 2022).

Apesar dos avanços significativos no uso de análogos de GLP-1 no manejo de pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (DRC), importantes lacunas ainda precisam ser preenchidas para otimizar sua aplicação clínica. Futuros estudos devem focar especialmente em pacientes com DRC avançada, explorando a segurança desses medicamentos em estágios graves e investigando em maior profundidade seus mecanismos de ação (SHAMAN AM, et al., 2022).

Além disso, a falta de comparações diretas entre diferentes análogos de GLP-1 e outras terapias renoprotetoras, como os inibidores da SGLT2, limita a capacidade de identificar a abordagem terapêutica mais eficaz. É essencial que futuras investigações avaliem não apenas os desfechos renais, mas também o impacto desses tratamentos na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, pesquisas contínuas são necessárias para aprimorar essas estratégias terapêuticas e melhorar os resultados clínicos para essa população.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os análogos de GLP-1 demonstram resultados positivos em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), em todas as categorias de risco definidas pelo KDIGO. Eles atuam na redução de diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, como a diminuição da pressão arterial sistólica (PAS), a redução da hemoglobina glicada (HbA1c) e a redução do índice de massa corporal (IMC), além de melhorarem o perfil lipídico. Essas melhorias metabólicas promovem alterações nos parâmetros renais, como o aumento da natriurese e a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), resultando em menor inflamação renal e redução da macroalbuminúria. Os efeitos adversos mais frequentes são sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos, que podem aumentar o risco de desidratação, especialmente em pacientes com DRC avançada. A desidratação pode, por sua vez, agravar a lesão renal aguda, representando um risco significativo para aqueles com função renal já prejudicada. Para pacientes com DRC em estágios mais avançados (TFGe <30 mL/min/1,73 m²), há evidências limitadas sobre a segurança e eficácia dos análogos de GLP-1, gerando incertezas quanto ao uso nesses grupos específicos, dados ainda restritos na literatura atual. Em suma, os análogos de GLP-1 apresentam benefícios evidentes na proteção renal em pacientes com DRC. Portanto, o monitoramento constante é fundamental para equilibrar os benefícios e riscos do tratamento nesse contexto.

REFERÊNCIAS

1. ALICIC RZ e NEUMILLER JJ. Incretin Therapies for Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Journal Clinical Medicine*, 2023; 13(1): 201.
2. BHAILÍS ÁM, et al. Diabetic kidney disease: update on clinical management and non-glycaemic effects of newer medications for type 2 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2021; 12: 1-15.
3. BOMHOL T, et al. The Glycemic Effect of Liraglutide Evaluated by Continuous Glucose Monitoring in Persons with Type 2 Diabetes Receiving Dialysis. *Nephron*, 2021; 145(1): 27-34.
4. BUENO BA, et al. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease at high risk of progression—real-world clinical practice. *Clinical Kidney Journal*, 2022; 15(8): 1593–1600.
5. CHEN JJ, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist vs Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor: Use With Mortality Among Patients With Type 2 Diabetes and Advanced Chronic Kidney Disease. *JAMA Network Open*, 2022; 5(3): 221169-221169.
6. COLHOUN HM, et al. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. *Nature Medicine*, 2024; 30: 2058-2066.
7. DE LUCAS MDG, et al. Influence of chronic kidney disease and its severity on the efficacy of semaglutide in type 2 diabetes patients: a multicenter real-world study. *Frontiers in Endocrinology*, 2023; 14: 1240279.
8. GARCIA LP, et al. Progress in the management of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2022; 31(5): 456-463.

9. KRISANAPAN P, et al. Safety and efficacy of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus with advanced and end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diseases*, 2024; 12(1): 14.
10. LI X, et al. Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on the renal protection in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism*, 2022; 48(5): 101366.
11. LI Y, et al. Comparison of efficacy and safety of three novel hypoglycemic agents in patients with severe diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 1003263.
12. MANN JFE, et al. Potential Kidney protection with liraglutide and semaglutide: exploratory mediation analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2021; 23(9): 2058-2066.
13. MAYNE KJ, et al. Detecting and managing the patient with chronic kidney disease in primary care: A review of the latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024; 1(1): 1-12.
14. SCHECHTER M, et al. Kidney function loss and albuminuria progression with GLP-1 receptor agonists versus basal insulin in patients with type 2 diabetes: real-world evidence. *Cardiovascular Diabetology*, 2023; 22(1): 126.
15. SCHOLTEN BJV, et al. The potential of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and chronic disease: from randomised trials to clinical practice. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2022; 13: 1-14.
16. SHAMAN AM, et al. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*, 2022; 145(8): 575-585.
17. SLOAN LA. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects. *Journal of Diabetes*, 2019; 11(12): 938-948.
18. SUZUKI Y, et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate change with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists among people with diabetes: A propensity-score matching study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2024; 26(6): 2422-2430.
19. TREVELLA P, et al. Potential kidney protective effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Nephrology*, 2024; 29: 457-469.
20. TUTTLE KR, et al. Effects of Once-Weekly Semaglutide on Kidney Disease Outcomes by KDIGO Risk Category in the SUSTAIN 6 Trial. *Kidney International Reports*, 2024; 9: 2006-2015.
21. WALGORZATA M e NOWICKI M. The impact of GLP-1 receptor agonist liraglutide on blood pressure profile, hydration, natriuresis in diabetic patients with severely impaired kidney function. *Scientific reports*, 2024; 14(1): 5002.
22. WILLIAMS DM e EVANS M. Semaglutide: Charting New Horizons in GLP-1 Analogue Outcome Studies. *Diabetes Therapy*, 2020; 11(10): 2221-2235.
23. ZHAO JZ, et al. Hypoglycemia risk with SGLT2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sulfonylureas among medicare insured adults with CKD in the United States. *Kidney Medicine*, 2022; 4(8): 100510.