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

Análogos de GLP-1 no manejo da nefropatia por Diabetes Mellitus tipo 2

GLP-1 analogues in the management of nephropathy due to type 2 Diabetes Mellitus

Análogos del GLP-1 en el tratamiento de la nefropatía por Diabetes Mellitus tipo 2

Maria Eduarda Goulart Pestana[1], Aloísio Batista Pereira[1,2], Beatriz Antunes Pereira[1], Nathalia Lopez Duarte[1,2,3,4].

RESUMO

Objetivo: Avaliar as evidências científicas sobre o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) no manejo da nefropatia diabética (ND), com ênfase nos mecanismos de ação, benefícios renais e cardiovasculares, segurança e eficácia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC). **Revisão bibliográfica:** A ND é a principal causa de DRC, afetando 20–40% dos indivíduos com DM2 e aumentando o risco de eventos cardiovasculares e progressão para doença renal terminal. O diagnóstico precoce baseia-se na presença de albuminúria e na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). Os GLP-1RAs promovem nefroproteção por mecanismos como natriurese, redução da albuminúria e modulação da endotelina-1. Ensaios clínicos demonstram redução na progressão da DRC e em eventos cardiovasculares nesses pacientes. São indicados para DM2 com DRC e TFGe >25 mL/min/1,73 m², oferecendo ainda perda ponderal e baixo risco de hipoglicemia. Efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, são comuns, porém manejáveis. **Considerações finais:** Os GLP-1RAs representam uma inovação terapêutica na ND, com eficácia e segurança comprovadas nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, da American Diabetes Association e da KDIGO. Apontam para um manejo mais eficaz e integrado, além de novas possibilidades para pesquisa clínica.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1, Diabetes mellitus tipo 2, Nefropatia diabética, Doença renal crônica.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the scientific evidence on the use of GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in the management of diabetic nephropathy (DN), with emphasis on mechanisms of action, renal and cardiovascular benefits, safety, and efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD). **Bibliographic review:** DN is the leading cause of CKD, affecting 20–40% of individuals with T2DM and increasing the risk of cardiovascular events and progression to end-stage renal disease. Early diagnosis is based on the presence of albuminuria and the estimated glomerular filtration rate (eGFR). GLP-1 RAs promote nephroprotection through mechanisms such as natriuresis, albuminuria reduction, and endothelin-1

[1] Hospital Central da Aeronáutica (HCA), Rio de Janeiro – RJ.
[2] Hospital Municipal Ronaldo Gazolla (HMRG), Rio de Janeiro – RJ.
[3] Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro – RJ.
[4] Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Biologia do Câncer Infantil e Oncologia Pediátrica (INCT BioOncoPed), Porto Alegre – RS.

SUBMETIDO EM: 7/2025 | **ACEITO EM: 8/2025** | **PUBLICADO EM: 9/2025**

modulation. Clinical trials have shown reductions in CKD progression and cardiovascular events in these patients. They are indicated for patients with T2DM and CKD with eGFR >25 mL/min/1.73 m², also providing weight loss and a low risk of hypoglycemia. Adverse effects, mainly gastrointestinal, are common but manageable. **Final considerations:** GLP-1RAs represent a therapeutic innovation in ND, with proven efficacy and safety in the guidelines of the Brazilian Diabetes Society, the American Diabetes Association, and KDIGO. They point to more effective and integrated management, as well as new possibilities for clinical research.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, Type 2 diabetes mellitus, Diabetic nephropathy, Chronic kidney disease.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evidencia científica sobre el uso de agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) en el manejo de la nefropatía diabética (ND), con énfasis en los mecanismos de acción, beneficios renales y cardiovasculares, seguridad y eficacia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica (ERC). **Revisión bibliográfica:** La ND es la principal causa de ERC, afecta al 20–40% de los individuos con DM2 y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y progresión a enfermedad renal terminal. El diagnóstico precoz se basa en la presencia de albuminuria y la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Los GLP-1RAs promueven nefroprotección mediante mecanismos como natriuresis, reducción de la albuminuria y modulación de la endotelina-1. Ensayos clínicos han demostrado una reducción en la progresión de la ERC y en los eventos cardiovasculares. Están indicados para pacientes con DM2 y ERC con TFGe >25 mL/min/1,73 m², y también ofrecen pérdida de peso y bajo riesgo de hipoglucemia. Los efectos adversos, principalmente gastrointestinales, son frecuentes pero manejables. **Consideraciones finales:** Los GLP-1RAs representan una innovación terapéutica en la ND, con eficacia y seguridad comprobadas en las directrices de la Sociedad Brasileña de Diabetes, la American Diabetes Association y la KDIGO. Apuntan a un manejo más eficaz e integrado, además de nuevas posibilidades para la investigación clínica.

Palabras clave: Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, Diabetes mellitus tipo 2, Nefropatía diabética, Enfermedad renal crónica.

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma das complicações mais prevalentes do diabetes mellitus (DM), afetando significativamente a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes. Representa a principal causa de doença renal crônica (DRC) no mundo e configura-se como fator de risco independente para doenças cardiovasculares e progressão para desfechos clínicos graves, como a insuficiência renal terminal (IRT). Até recentemente, as opções terapêuticas para o manejo da ND limitavam-se aos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). No entanto, avanços farmacológicos recentes ampliaram o arsenal terapêutico, incluindo os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2-i) e, mais recentemente, os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) (VON SCHOLTEN BJ, et al., 2022; SÁ, JR, et al., 2024).

Os SGLT2-i demonstraram redução da albuminúria e desaceleração da progressão da DRC. Paralelamente, os GLP-1RAs, inicialmente indicados para o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2), têm ganhado destaque por seus efeitos pleiotrópicos, como redução de peso, melhora dos desfechos cardiovasculares e renais e atenuação da progressão da ND, inclusive em pacientes sem diabetes. Essa ampla gama de efeitos fisiopatológicos e clínicos levou à ampliação das indicações dos GLP-1RAs para o tratamento de obesidade, insuficiência cardíaca e DRC, mesmo na ausência de DM2 (GRECO EV, et al. 2019; PALMER SC, et al., 2021; DE BOER IH, et al., 2022; ROLEK, et al., 2023). O enfoque no DM2 justifica-se por sua elevada prevalência global e por ser a principal etiologia de DRC em adultos, diferentemente do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), cujo curso evolutivo é mais previsível e com diagnóstico geralmente mais precoce (VON SCHOLTEN BJ, et al., 2022; SÁ, JR, et al., 2024).

O presente trabalho teve como objetivo revisar criticamente a literatura atual sobre o papel dos GLP-1RAs no manejo da ND associada ao DM2. Foram analisadas as evidências disponíveis quanto aos mecanismos de ação, desfechos renais e cardiovasculares, segurança e eficácia dessa classe farmacológica em pacientes com DM2 e DRC. A compreensão dos efeitos dos GLP-1RAs nesta população é essencial para sua incorporação adequada na prática clínica, com potenciais impactos positivos sobre a morbimortalidade e os custos em saúde pública.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia e impacto global da ND por DM2

A ND ligada ao DM2 permanece como a principal causa de DRC globalmente, com prevalência em ascensão. Estima-se que 30% a 40% dos pacientes com DM2 desenvolvam lesão renal, aumentando o risco de progressão para doença renal terminal. A carga da DRC associada ao DM2 cresce, sobretudo em nações de baixa e média renda, devido à urbanização e ao envelhecimento populacional. Fatores como hipertensão e obesidade agravam o manejo clínico, destacando a necessidade de abordagens multifatoriais. A detecção precoce segue desafiadora, impactando a morbimortalidade. Estratégias integradas de prevenção e tratamento são cruciais para mitigar os efeitos da ND (STEVENS PE, et al., 2024; ELSAYED NA, et al., 2025).

De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), cerca de 589 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com DM2, com projeção de 853 milhões até 2050. O DM2 contribui para aproximadamente 50% dos novos casos de terapia renal substitutiva (TRS) em países desenvolvidos. A ND afeta 20% a 40% dos pacientes com diabetes, elevando riscos de doença cardiovascular e mortalidade. Em contextos de recursos limitados, a coexistência de DRC e DM2 sobrecarrega os sistemas de saúde. O aumento dos custos com cuidados médicos reflete a gravidade do problema. A gestão eficaz da ND exige intervenções coordenadas e acessíveis (MOSTERD CM, et al., 2020; SÁ, JR, et al., 2024).

O DM2 destaca-se pela alta prevalência e sua forte associação com o desenvolvimento de DRC, sendo responsável por mais de 90% dos casos de diabetes. Diferentemente do DM1, cujo curso renal é mais previsível, o DM2 frequentemente é diagnosticado tardiamente, dificultando a identificação precoce da ND. Comorbidades como hipertensão arterial, obesidade e doenças cardiovasculares são comuns em pacientes portadores de DM2, potencializando as complicações renais. Estratégias eficazes, como o uso dos GLP-1RAs, mostram-se promissoras no manejo dessas condições. A complexidade do DM2 reforça a importância de estratégias preventivas robustas. O impacto da ND nos sistemas de saúde demanda intervenções coordenadas e consistentes (SÁ, JR, et al., 2024).

Diagnóstico da ND: critérios e métodos laboratoriais

O diagnóstico precoce da ND é fundamental para a adoção de intervenções terapêuticas que retardem a progressão da doença e reduzam o risco de complicações cardiovasculares e renais. A triagem da DRC é recomendada anualmente para todos os pacientes com DM2 a partir do momento do diagnóstico e para aqueles com DM1 após cinco anos de evolução da doença (SÁ, JR, et al., 2024; ELSAYED NA, et al., 2025). A avaliação inclui a dosagem da relação albumina/creatinina urinária (RAC) em amostra de urina matinal (spot), sendo considerada normal <30 mg/g, moderadamente aumentada entre 30-299 mg/g e gravemente aumentada ≥300 mg/g (YIN WL, et al., 2020; ELSAYED, et al., 2025). É necessária confirmação da albuminúria persistente em ao menos duas de três amostras colhidas entre três e seis meses, a fim de evitar falsos positivos decorrentes de fatores transitórios. Além disso, a estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) é imprescindível para a estratificação da função renal e deve ser realizada por meio da equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), utilizando a concentração sérica de creatinina como base. A presença de TFGe inferior a 60 mL/min/1,73 m², mantida por mais de três meses, é critério diagnóstico de DRC, mesmo na ausência de albuminúria (YIN WL, et al., 2020; SÁ, JR, et al., 2024; ELSAYED NA, et al., 2025).

Efeitos fisiológicos do GLP-1 e ação terapêutica dos GLP-1RAs

O GLP-1 é um hormônio incretínico composto por 30 aminoácidos, secretado pelas células L do íleo e do cólon em resposta à ingestão alimentar. Sua ação fisiológica é abrangente estimulando a secreção de insulina

de maneira glicose-dependente, a inibição da secreção de glucagon, o retardo no esvaziamento gástrico e a indução de saciedade, o que contribui para a redução da ingestão calórica e a consequente perda de peso. Adicionalmente, o GLP-1 melhora a sensibilidade periférica à insulina, favorecendo a captação de glicose por tecidos como o músculo esquelético e o tecido adiposo. Esses efeitos metabólicos são de grande relevância no contexto do DM2 e da obesidade, refletindo um avanço significativo na abordagem terapêutica dessas condições (GRECO EV, et al., 2019; CASES A, 2023; POPOVICIU MS, et al., 2023; ABASHEVA D, et al., 2024; FONTALVO JR, et al., 2024).

Sua ação ocorre por meio de receptores acoplados à proteína G, que estão amplamente distribuídos em diversos órgãos e tecidos, incluindo pâncreas, rins, coração, estômago, intestino, pulmões e diferentes regiões do sistema nervoso central. No pâncreas, o GLP-1 desempenha papel fundamental ao aumentar a síntese e secreção de insulina de forma dependente da glicose, além de estimular a proliferação e inibir a apoptose das células beta pancreáticas, contribuindo para a preservação de sua função endócrina. Desta forma, contribui para um melhor controle glicêmico sem acentuar o risco de eventos adversos graves. Como seu mecanismo é glicose-dependente, o risco de hipoglicemia associado ao uso dos GLP-1RAs é consideravelmente reduzido, sobretudo quando utilizados em regime de monoterapia. Essa característica representa uma vantagem terapêutica importante no manejo de pacientes com DM2, especialmente em contextos clínicos em que se busca minimizar o risco de hipoglicemia. (TANDAY N, et al., 2021; CASES A, 2023; FONTALVO JR, et al., 2024).

O GLP-1 endógeno é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). Assim, os GLP-1RAs são análogos sintéticos desenvolvidos para resistirem à ação da DPP-4, apresentando meia-vida prolongada e eficácia terapêutica superior. Têm sido amplamente utilizados no tratamento do DM2 para otimizar o controle glicêmico, reduzir o risco de hipoglicemia e favorecer a perda ponderal. Além disso, evidências recentes apontam benefícios adicionais desses fármacos em contextos cardiovasculares, renais e metabólicos, ampliando suas indicações terapêuticas (MOSTERD CM, et al., 2020; POPOVICIU MS, et al., 2023; FONTALVO JR, et al., 2024).

Efeitos renais dos GLP-1RAs: mecanismos de nefroproteção

Atualmente, seis medicamentos compõem a classe dos GLP-1RAs: exenatida, liraglutida, semaglutida, lixisenatida, dulaglutida e albiglutida, embora esta última não esteja comercialmente disponível. Esses fármacos são divididos em duas categorias com base em suas propriedades farmacocinéticas. Os de curta duração, como exenatida e lixisenatida, possuem meia-vida de 2 a 3 horas. Já os de longa duração, como dulaglutida, liraglutida, semaglutida e albiglutida, apresentam meia-vida entre 7 e 13 dias. Essa distinção influencia sua administração e efeitos terapêuticos. (FONTALVO JR, et al., 2024).

O receptor do GLP-1 (GLP-1R) é amplamente expresso ao longo da unidade túbulo-glomerular. A ativação desses receptores pelos GLP-1RAs promove efeitos nefroprotetores, incluindo aumento da natriurese por ação direta no túbulo proximal. Esse aumento na excreção de sódio ativa o mecanismo de feedback túbulo-glomerular, resultando em vasoconstrição da arteríola aferente e consequente redução da pressão intraglomerular. Adicionalmente, a natriurese contribui para a inibição da secreção de renina, promovendo vasodilatação da arteríola eferente. Os GLP-1RAs também demonstram reduzir a expressão de angiotensina II, diminuindo a secreção de aldosterona e o tônus das arteríolas glomerulares, o que reforça seu efeito protetor sobre a função renal (GRECO EV, et al., 2019; FONTALVO JR, et al., 2024).

Outro mecanismo potencial envolve a modulação da função vascular por meio da inibição da endotelina-1, um potente vasoconstritor que contribui de forma significativa para a disfunção endotelial e para a progressão da lesão renal e fibrose tecidual, sobretudo em ambientes hiperglicêmicos. A endotelina-1 exerce efeitos deletérios sobre a hemodinâmica renal, promovendo vasoconstrição intraglomerular e aumento da pressão capilar, o que agrava o dano túbulo-intersticial. A sua inibição tem se mostrado eficaz na melhora da perfusão renal, favorecendo uma redução da resistência vascular e, consequentemente, promovendo um ambiente mais favorável à manutenção da função renal. Dessa forma, a modulação desse sistema representa uma estratégia relevante no contexto da nefroproteção. A melhora da hemodinâmica renal induzida pela inibição da endotelina-1 pode contribuir de maneira significativa para a preservação da função renal (FONTALVO JR, et al., 2024).

A redução da albuminúria observada com o uso dos GLP-1RAs parece estar associada a múltiplos mecanismos sinérgicos, incluindo diminuição da atividade plasmática da renina, aumento da natriurese e atenuação do estresse oxidativo. Esses efeitos conferem à classe um papel promissor na proteção renal além do controle glicêmico (FONTALVO JR, et al., 2024).

Benefícios do emprego dos GLP-1RAs na ND por DM2

Os GLP-1RAs têm demonstrado benefícios expressivos em desfechos cardiorrenais, para além da regulação da glicemia e da perda de peso. O ensaio clínico randomizado REWIND mostrou que a dulaglutida reduziu eventos renais adversos e retardou a progressão da DRC em pacientes com DM2 (GERSTEIN HC, et al., 2019; BOTROS FT, et al., 2023). De forma semelhante, os estudos LEADER e SUSTAIN-6, conduzidos com liraglutida e semaglutida, respectivamente, evidenciaram reduções significativas na mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal em indivíduos com DM2 e alto risco cardiovascular (RCV), em comparação ao placebo. Tais achados reforçam o potencial cardioprotetor dos GLP-1RAs em populações de risco elevado (MARSO SP, et al., 2016; YIN WL, et al., 2020; CARUSO I, GIORGINO F, 2024).

O estudo SELECT, um ensaio duplo-cego randomizado, avaliou a semaglutida em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e Índice de massa corporal (IMC) ≥ 27, mas sem diagnóstico de DM. Os resultados demonstraram a superioridade da semaglutida sobre o placebo na redução da mortalidade cardiovascular, infarto não fatal e AVC não fatal, indicando que os benefícios cardiovasculares dos GLP-1RAs se estendem a indivíduos sem DM2 (LINCOFF AM, et al., 2023). Já o ensaio FLOW, voltado para pacientes com DM2 e DRC, mostrou que a semaglutida reduziu significativamente o risco de eventos renais graves, eventos cardiovasculares maiores e mortalidade por qualquer causa, além de desacelerar a perda anual da TFGe em aproximadamente 1,16 mL/min/1,73 m² (CARUSO I, GIORGINO F, 2024; MCGUIRE DK, et al., 2023; PERKOVIC V, et al., 2024).

Essas evidências reforçam o papel dos GLP-1RAs como agentes multifuncionais, com impacto positivo em desfechos renais, cardiovasculares e de sobrevida. Seu perfil de segurança favorável e seus benefícios clínicos sustentam a incorporação dessa classe terapêutica nas estratégias de manejo de pacientes com DM2, DRC ou RCV elevado (CARUSO I, GIORGINO F, 2024). A demonstração consistente de eficácia em diferentes ensaios clínicos randomizados contribui para consolidar sua utilidade na prática clínica. Além disso, a extensão dos benefícios a indivíduos sem DM2, como observado no estudo SELECT, amplia o escopo de aplicação dos GLP-1RAs. A redução significativa de eventos adversos graves nesses contextos reforça seu valor terapêutico. A integração dessa classe nos protocolos de tratamento deve considerar tanto os efeitos metabólicos quanto os cardiorrenais. Assim, os GLP-1RAs emergem como componentes essenciais no cuidado de populações de risco elevado (LINCOFF AM, et al., 2023; CARUSO I, GIORGINO F, 2024).

Recomendações atuais para o uso de GLP-1RAs no manejo da ND no DM2

Conforme a American Diabetes Association, a prescrição de hipoglicemiantes para cada paciente deve considerar os riscos cardiovasculares e renais individuais, a eficácia no controle glicêmico, os impactos sobre o peso corporal, os potenciais efeitos adversos, as preferências do paciente e os custos associados aos medicamentos. A terapia de primeira linha inclui a metformina, os SGLT2-i, associados aos inibidores do SRAA e estatinas de moderada a alta potência. Os GLP-1RAs devem ser considerados caso o alvo glicêmico não seja alcançado com terapia de primeira linha, sendo considerada terapia adjuvante, baseada no risco adicional de cada paciente. Os GLP-1RAs são recomendados para reduzir o risco cardiovascular quando este é um fator predominante, pois diminuem eventos cardiovasculares, episódios de hipoglicemia e retardam a progressão da DRC (ELSAYED NA, et al.,2025). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, para pacientes com DM2 e ND, TFGe >25 mL/min/1,73 m² e RAC >100mg/g, deve-se considerar o uso de Semaglutida para redução de desfechos renais. A experiência clínica com GLP-1RAs e agonistas de GLP-1 e GIP ainda é limitada quando TFGe <15 mL/min/1,73 m² (SÁ, JR, et al., 2024).

Segundo as diretrizes da KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), os GLP-1RAs são indicados principalmente para pacientes com DM2 e DRC que não alcançam os alvos glicêmicos

individualizados apesar do uso de metformina e SGLT2-i, ou que não podem usar esses medicamentos. A recomendação destaca os benefícios cardiovasculares e renais, além da perda de peso intencional em pacientes com obesidade, DM2 e DRC. A KDIGO também enfatiza a necessidade de pesquisas adicionais para avaliar os efeitos de GLP-1RAs em pacientes com sobrepeso sem DM2, destacando que é uma área em desenvolvimento (DE BOER IH, et al., 2022; SÁ, JR, et al., 2024; STEVENS PE, et al., 2024; ELSAYED NA, et al.,2025).

Perfil de segurança e efeitos adversos dos GLP-1RAs

Náuseas, vômitos e diarreia figuram entre os efeitos adversos mais comuns associados ao uso de GLP-1RAs, ocorrendo em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes com DRC moderada a grave (estágios G3 e G4). Em geral, são manifestações leves a moderadas, com tendência à regressão espontânea após as primeiras semanas de tratamento, especialmente quando há titulação gradual da dose. Embora essas reações possam contribuir para a perda ponderal, é fundamental cautela em pacientes com risco nutricional elevado. Em indivíduos com DM2, DRC avançada e obesidade, cujo IMC excede os critérios para inclusão em listas de transplante renal, a utilização dos GLP-1RAs pode facilitar a elegibilidade ao promover redução de peso. Reações no local da aplicação são raras, e a semaglutida apresenta, inclusive, formulação oral, ampliando sua viabilidade terapêutica. Ressalta-se, contudo, que o uso dessa classe não é recomendado em pacientes com histórico ou risco aumentado para neoplasias de células C da tireoide, câncer pancreático ou episódios prévios de pancreatite, com base em dados teóricos e estudos pré-clínicos (DE BOER IH, et al., 2022).

Os GLP-1RAs, quando utilizados isoladamente, apresentam risco mínimo de hipoglicemia, pois sua ação insulinotrópica é dependente da glicose plasmática. No entanto, em situações de uso concomitante com insulina ou secretagogos, como as sulfonilureias, pode ser necessário ajustar as doses desses agentes para evitar episódios hipoglicêmicos. Curiosamente, em pacientes com DRC moderada a grave (G3 e G4), observou-se uma redução de até 50% nas taxas de hipoglicemia, mesmo com uso combinado de insulina. Essa diminuição pode estar relacionada à farmacocinética alterada da insulina nesses estágios da DRC e às propriedades específicas dos GLP-1RAs (DE BOER IH, et al., 2022). Além disso, a redução da função renal na DRC pode modificar a depuração de insulina e dos secretagogos, contribuindo para o ajuste necessário das doses. A complexidade desses mecanismos ressalta a importância do monitoramento rigoroso e individualizado da glicemia nesses pacientes, especialmente quando combinam terapias hipoglicemiantes. O perfil de segurança dos GLP-1RAs, que vem sendo cada vez mais demonstrado nos estudos, o que os torna uma opção valiosa para o controle glicêmico nesses pacientes, minimizando o risco de hipoglicemia severa. Portanto, a utilização cuidadosa desses agentes pode otimizar a terapêutica diabética, aliando eficácia e segurança em populações com maior vulnerabilidade (DE BOER IH, et al., 2022).

Aplicabilidade no SUS e desafios no contexto brasileiro

A utilização clínica dos GLP-1RAs em diferentes contextos terapêuticos enfrenta desafios significativos no Brasil, especialmente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os principais obstáculos destacam-se o elevado custo dos medicamentos e a limitada disponibilidade na rede pública, que restringem o acesso principalmente às populações mais vulneráveis, que apresentam maior prevalência de DM2, DRC e obesidade. Essas condições frequentemente coexistem, potencializando o risco de eventos cardiovasculares e a progressão para TRS. (SILVA LL, et al., 2024)

A incorporação dos GLP-1RAs nos protocolos terapêuticos do SUS tem o potencial de melhorar significativamente o manejo desses pacientes de alto risco cardiorrenal, contribuindo para a redução de hospitalizações, eventos adversos e retardando a progressão da DRC. Entretanto, a extrapolação dos dados de eficácia e custo-efetividade observados em estudos internacionais para o cenário brasileiro é limitada, dada a heterogeneidade do sistema de saúde, as desigualdades regionais e socioeconômicas que impactam o acesso aos cuidados. Além disso, há uma lacuna de pesquisas locais que avaliem o impacto real dessas terapias em populações brasileiras, dificultando a formulação de políticas públicas baseadas em evidências robustas adaptadas ao contexto nacional. Portanto, é imprescindível que políticas de incorporação

tecnológica contemplem não apenas a análise econômica, mas também aspectos sociais e epidemiológicos para promover um cuidado equitativo e efetivo. A expansão do acesso a GLP-1RAs no SUS, acompanhada por estratégias integradas de educação e acompanhamento multidisciplinar, pode representar um avanço significativo no enfrentamento das comorbidades metabólicas e renais no Brasil (FERREIRA DP, 2023; SILVA LL, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os GLP-1RAs representam uma importante inovação no manejo da ND em pacientes com DM2, oferecendo benefícios renais e cardiovasculares que transcendem o controle glicêmico. Os dados de ensaios clínicos randomizados evidenciam sua eficácia na redução de albuminúria, desaceleração da perda da função renal e diminuição de eventos cardiovasculares. Além disso, apresentam perfil de segurança favorável, com efeitos adversos geralmente manejáveis. As diretrizes internacionais e nacionais apoiam sua incorporação na prática clínica, embora ainda sejam necessários avanços na acessibilidade a esses medicamentos e investigações adicionais em populações sem DM. No contexto brasileiro, a adoção ampla dessa classe terapêutica demanda políticas públicas voltadas à incorporação tecnológica e à redução de barreiras de acesso no SUS. Diante disso, os GLP-1RAs despontam como uma estratégia promissora na medicina personalizada e na promoção de cuidados integrados para pacientes com DRC e alto RCV.

REFERÊNCIAS

1. ABASHEVA D, et al. GLP-1 receptor agonists in patients with chronic kidney disease and either overweight or obesity, 2024, Clinical Kidney Journal, 2024; 17(2): ii19–ii35.
2. BOTROS FT, et al. Dulaglutide and Kidney Function–Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis, 2023, Diabetes Care, 2023; 46(8): 1524–1530.
3. CARUSO I e GIORGINO F. Renal effects of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide in individuals with type 2 diabetes: seeds of a promising future, Endocrine, 2024; 84: 822–835.
4. CASES A. Glucagon-like peptide 1(GLP-1) receptor agonists in the management of the patient with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: an approach for the nephrologist, Nefrología (English Edition), 2023; 43(4):399-412.
5. DE BOER IH, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care, 2022; 45(12): 3075-3090.
6. ELSAYED NA, et al. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. Diabetes Care, 2025; 48(Supplement_1): S239–S251.
7. FERREIRA DP. A importância da atenção em Nefrologia no Sistema Único de Saúde (SUS). Health Residencies Journal, 2023; 4(19).
8. FONTALVO JR, et al. Efeitos renais do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP1): das bases moleculares a uma perspectiva farmacofisiológica, Braz. J. Nephrol., 2024; 46(4).
9. GERSTEIN HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet, 2019; 394(10193): 121–130.
10. GRECO EV, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. Medicina, 2019; 55: 233
11. LINCOFF AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes, 2023, N Engl J Med., 2023; 389: 2221-2232.
12. MARSO SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med., 2016; 375: 311-322.
13. MARSO SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, 2016, N Engl J Med., 2016; 375: 1834-1844.
14. MCGUIRE DK, et al. Effects of oral semaglutide on cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes and established atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: Design and baseline characteristics of SOUL, a randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2023; 25(7): 1932-1941.

15. MOSTERD CM, et al. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? J Nephrol., 2020; 33: 965–975.
16. PALMER SC, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2021; 372: m4573.
17. PERKOVIC V, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med., 2024; 391: 109-121.
18. POPOVICIU MS, et al. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. Int. J. Mol. Sci., 2023; 24: 10449.
19. ROLEK B, et al. SGLT2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists to Treat the Heart, the Kidneys and the Brain. J. Cardiovasc. Dev. Dis., 2023; 10: 322.
20. SÁ JR, et al. Avaliação e tratamento da doença renal do diabetes, Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024; 978-65-272-0704-7.
21. SILVA LL, et al. Impacto dos agonistas do receptor de GLP-1 no manejo do diabetes tipo 2 no Sistema Único de Saúde: revisão sistemática, Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2024; 6(6): 164–175.
22. STEVENS PE, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International, 2024; 105(4): S117 - S314.
23. TANDAY N, et al. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands. British Journal of Pharmacology, 2021; 179(4): 526–541.
24. VON SCHOLTEN BJ, et al. The potential of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and chronic kidney disease: from randomized trials to clinical practice. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 2022; 13.
25. YIN WL, et al. The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther., 2020; 11: 835–844.
26. STEVENS PE, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International, 2024; 105(4): S117 - S314.