



HOSPITAL NOVA ESPERANÇA – HNE
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA
MÉDICA DA FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA

O IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA RENAL
CRÔNICA: BENEFÍCIOS CARDIOMETABÓLICOS E RENAI

HELENA CHAVES DE QUEIROGA LUCENA

JOÃO PESSOA

2025

HELENA CHAVES DE QUEIROGA LUCENA

**O IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA RENAL
CRÔNICA: BENEFÍCIOS CARDIOMETABÓLICOS E RENAI**

Projeto de Pesquisa apresentado à Pró-reitora de Ensino de Residência Médica em Clínica Médica da Faculdade De Medicina Nova Esperança, a ser utilizado como Trabalho de Conclusão de Curso. Orientado por Prof. Dr. George Robson Ibiapina.

JOÃO PESSOA

2025

HELENA CHAVES DE QUEIROGA LUCENA

**O IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA DOENÇA RENAL
CRÔNICA: BENEFÍCIOS CARDIOMETABÓLICOS E RENAI**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica
apresentado ao Hospital Nova Esperança, como parte
dos requisitos para obtenção do título de especialista
em Clínica Médica.

João Pessoa, 10 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. George Robson Ibiapina
Orientador

Dra. Marla Santana Mariano Campos Torres

Dra. Camila Fernandes Assis

Dedico a conclusão deste trabalho e o aprofundamento no conteúdo à comunidade científica a qual faço parte, que seja em prol dos pacientes que poderão se beneficiar com as descobertas aqui feitas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me incentivaram a chegar aonde estou, principalmente a Deus, por me capacitar e enxergar um propósito maior na luta diária.

Agradeço ao meu esposo Júlio que enxerga em mim um talento único e é o maior fomentador do meu crescimento pessoal.

Agradeço também aos meus pais Cecília e Júnior, bem como minha irmã Olívia por todo amor e paciência.

Por fim, agradeço à instituição Nova Esperança, a qual fiz parte durante os últimos dois anos, em especial a meu professor e orientador Dr. George Robson Ibiapina, pelo crescimento exponencial e aprendizado nessa ciência que é a Clínica Médica.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Residência Médica investigou o impacto dos análogos do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) na Doença Renal Crônica (DRC), com foco nos benefícios cardiometabólicos e renais. Através de uma revisão narrativa da literatura, foram analisados estudos publicados nos últimos dez anos sobre pacientes com DRC associada ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV). Os análogos de GLP-1 demonstraram eficácia na redução da progressão da DRC, controle glicêmico, perda de peso e redução de eventos cardiovasculares adversos. A pesquisa também revelou lacunas na literatura, especialmente em relação à comparação entre os diferentes tipos de análogos de GLP-1 e sua eficácia em populações com comorbidades específicas. Este estudo teve como objetivo avaliar os benefícios terapêuticos dos análogos de GLP-1 no manejo da DRC e suas comorbidades, além de identificar áreas que necessitam de mais investigação. A metodologia adotada foi uma revisão narrativa, com pesquisa em bases de dados como PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase, incluindo estudos publicados entre 2014 e 2024. Foram analisados ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises relevantes. Os resultados apontaram que, além dos efeitos renais, os análogos de GLP-1 têm impacto positivo no controle metabólico e na redução de riscos cardiovasculares. No entanto, a falta de dados comparativos entre diferentes fármacos e a necessidade de estudos em subgrupos específicos sugerem que mais pesquisas são essenciais para otimizar o tratamento de pacientes com DRC.

Palavras-chave: GLP-1, doença renal crônica, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovasculares.

ABSTRACT

This Medical Residency Thesis investigated the impact of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs on Chronic Kidney Disease (CKD), focusing on their cardiometabolic and renal benefits. Through a narrative literature review, studies published in the last ten years were analyzed, focusing on patients with CKD associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular diseases (CVD). GLP-1 analogs were found to be effective in reducing CKD progression, improving glycemic control, promoting weight loss, and decreasing adverse cardiovascular events. The research also highlighted gaps in the literature, particularly regarding comparisons between different types of GLP-1 analogs and their effectiveness in populations with specific comorbidities. The study aimed to assess the therapeutic benefits of GLP-1 analogs in managing CKD and its comorbidities, while also identifying areas requiring further investigation. The methodology employed was a narrative review, with searches conducted in databases such as PubMed, SciELO, Cochrane Library, and Embase, including studies published between 2014 and 2024. Clinical trials, systematic reviews, and relevant meta-analyses were analyzed. The results indicated that, in addition to renal effects, GLP-1 analogs positively impact metabolic control and cardiovascular risk reduction. However, the lack of comparative data between different drugs and the need for studies in specific subgroups suggest that further research is crucial to optimize the treatment of patients with CKD.

Keywords: GLP-1, chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 JUSTIFICATIVA	11
3 METODOLOGIA.....	12
3.1 Desenho do Estudo	12
3.1.1 Objetivos do Desenho	12
3.1.2 Justificativa do Desenho.....	12
3.2 Metodologia da Revisão de Literatura.....	12
3.2.1 Bases de Dados Consultadas	13
3.2.2 Período de Publicação	13
3.2.3. Critérios de Inclusão.....	13
3.2.4. Critérios de Exclusão	13
3.2.5 Termos de Busca	14
3.2.6 Seleção dos Estudos	14
3.2.7 Extração e Análise dos Dados.....	14
3.2.8 Síntese dos Resultados	14
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
4.1 Doença Renal Crônica: Desafios e Abordagens Terapêuticas.....	16
4.2 Mecanismo de ação dos Análogos de GLP-1	19
4.3 Desfechos Renais.....	21
4.4 Benefícios na DRC	23
4.5 Impacto da Perda de Peso na Saúde Renal e Metabólica.....	25
4.6 Efeitos Cardiometabólicos dos Análogos de GLP-1	26
4.7 Efeitos Cardiovasculares dos Análogos de GLP-1	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 Classificação dos Níveis de Evidência	34
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma condição médica progressiva que afeta aproximadamente 10% da população mundial e é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A DRC é caracterizada pela perda gradual da função renal, que, se não tratada adequadamente, pode levar à falência renal terminal, necessitando de tratamentos renais substitutivos, como diálise ou transplante renal. Além disso, a DRC está intimamente associada a outras condições comórbidas, especialmente o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial e as doenças cardiovasculares (DCV), as quais exacerbam a progressão da doença e aumentam o risco de complicações fatais. Esse quadro multifatorial torna a DRC um desafio significativo para os sistemas de saúde globalmente (Vasconcelos *et al.*, 2021).

O diabetes mellitus tipo 2 é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de DRC, uma vez que a hiperglicemia crônica leva ao dano das estruturas renais, resultando em uma progressiva perda da função renal. Além disso, a hipertensão arterial é outra comorbidade prevalente em pacientes com DRC, e sua presença agrava a evolução da doença, acelerando a progressão para estágios mais avançados e, frequentemente, culminando na necessidade de terapia renal substitutiva. Já as doenças cardiovasculares, que incluem condições como insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, representam as principais causas de mortalidade entre os pacientes com DRC, dado o alto risco de eventos adversos cardiovasculares nesta população. Dessa forma, a DRC não só compromete a função renal, mas também afeta de maneira significativa a saúde cardiovascular dos indivíduos (Rawshani *et al.*, 2018).

O ciclo vicioso entre a DRC, o DM2, a hipertensão arterial e as DCV resulta no agravamento de uma condição que tende a piorar as outras, criando um quadro de deterioração funcional e aumento do risco de complicações graves. Nesse contexto, o aumento da excreção de albumina na urina, isto é, a albuminúria, e a progressão da insuficiência renal são indicadores críticos da deterioração renal, enquanto o risco cardiovascular é aumentado devido à inflamação crônica e ao estresse oxidativo. Esses fatores tornam a DRC uma condição complexa, que exige intervenções terapêuticas eficazes e bem integradas, capazes de atuar de forma simultânea sobre os múltiplos mecanismos que contribuem para a progressão da doença (Podkowińska e Formanowicz, 2020).

Nos últimos anos, diversos avanços terapêuticos têm sido propostos para retardar a progressão da DRC e tratar suas comorbidades associadas. Entre os tratamentos emergentes, destacam-se os inibidores do sistema renina-angiotensina, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), bem como os inibidores de SGLT2 (cotransportadores sódio-glicose tipo 2) e a finerenona, um antagonista do receptor mineralocorticoide. Embora esses medicamentos tenham mostrado resultados positivos na proteção renal e no controle da pressão arterial, muitos pacientes continuam a apresentar progressão da doença e complicações associadas, evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Szlagor *et al.*, 2023).

A questão central que orienta esta revisão é: quais são os mecanismos de ação, os benefícios clínicos e o impacto dos análogos de GLP-1 nos desfechos renais e cardiometabólicos em pacientes com DRC associada ao DM2 e DCV? Este trabalho busca revisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso de análogos de GLP-1 em pacientes com DRC, com foco nos efeitos renais e cardiovasculares. Além disso, será analisado o impacto desses medicamentos na progressão da DRC e na redução de eventos cardiovasculares adversos. A revisão também visa descrever os mecanismos moleculares envolvidos na proteção renal e cardiovascular mediada pelos análogos de GLP-1, e avaliar as lacunas existentes na literatura, como a necessidade de estudos comparativos entre diferentes fármacos da classe e a eficácia desses medicamentos em populações com características clínicas específicas, como pacientes com comorbidades adicionais ou com diferentes estágios da DRC.

O objetivo desta revisão é, portanto, consolidar o conhecimento atual sobre os análogos de GLP-1 e sua relevância clínica no manejo da DRC e suas comorbidades, destacando os avanços na terapia com esses medicamentos e identificando direções para futuras pesquisas. Com base nas evidências disponíveis, este estudo pretende reforçar o papel potencial dos análogos de GLP-1 como uma estratégia terapêutica promissora para pacientes com DRC e outras condições metabólicas associadas.

2 JUSTIFICATIVA

A doença renal crônica (DRC) representa um desafio significativo para a saúde pública global devido à sua alta prevalência e associação com complicações cardiovasculares e metabólicas. O tratamento eficaz da DRC não apenas visa retardar a progressão da doença renal, mas também mitigar os riscos associados a eventos cardiovasculares, que são a principal causa de mortalidade nesses pacientes.

Nos últimos anos, os análogos de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) emergiram como uma classe promissora de medicamentos, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes tipo 2. Estudos têm demonstrado que esses agentes não apenas melhoram o controle glicêmico, mas também oferecem benefícios adicionais, incluindo perda de peso e efeitos cardioprotetores. Esses efeitos são particularmente relevantes para pacientes com DRC, que frequentemente apresentam comorbidades como hipertensão e dislipidemia. Apesar dessas evidências, ainda existem lacunas na literatura relacionadas à comparação direta entre os diferentes análogos de GLP-1, bem como à avaliação de sua eficácia em subgrupos específicos de pacientes com DRC, como aqueles com maior risco cardiovascular ou em estágios mais avançados da doença.

A justificativa para investigar o impacto dos análogos de GLP-1 na DRC reside na necessidade de compreender melhor os benefícios potenciais desses medicamentos além do controle glicêmico. Evidências sugerem que os análogos de GLP-1 podem exercer efeitos renoprotetores diretos, possivelmente através da redução da inflamação renal, melhora da hemodinâmica renal e diminuição do estresse oxidativo. Além disso, a capacidade desses agentes de reduzir eventos cardiovasculares pode ser particularmente vantajosa em pacientes com DRC, que têm um risco cardiovascular elevado.

Portanto, este estudo busca explorar os benefícios cardiometabólicos e renais dos análogos de GLP-1 em pacientes com DRC, contribuindo para um entendimento mais abrangente de suas aplicações terapêuticas. A pesquisa pretende fornecer dados que possam orientar práticas clínicas e potencialmente influenciar diretrizes de tratamento, promovendo uma abordagem mais integrada e eficaz para o manejo da DRC.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho do Estudo

Este estudo adota a forma de uma revisão de literatura narrativa com o objetivo de compilar, analisar e interpretar criticamente os estudos existentes sobre o impacto dos análogos de GLP-1 na doença renal crônica (DRC), com ênfase nos efeitos cardiometabólicos e renais. A escolha por uma revisão narrativa se justifica por ser um método adequado para sintetizar e integrar as evidências científicas sobre um tema específico, especialmente quando a diversidade de abordagens e a complexidade do tema não permitem a aplicação de uma metodologia de revisão sistemática. A revisão narrativa oferece uma análise qualitativa dos achados e permite uma compreensão ampla das tendências e consensos existentes na literatura, além de ajudar a identificar lacunas no conhecimento.

3.1.1 Objetivos do Desenho

- Identificar e analisar estudos que explorem a eficácia e os mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 em pacientes com DRC.
- Avaliar os benefícios clínicos desses medicamentos no controle da progressão da doença renal e nos parâmetros metabólicos e cardiovasculares.
- Resumir as evidências disponíveis, destacando avanços e possíveis lacunas na literatura que possam orientar pesquisas futuras.

3.1.2 Justificativa do Desenho

Este tipo de estudo foi escolhido para oferecer uma visão abrangente sobre o tema, integrando diversas fontes e tipos de estudos, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão narrativa proporciona uma análise qualitativa dos achados, permitindo uma compreensão ampla das tendências e consensos existentes na literatura.

3.2 Metodologia da Revisão de Literatura

A revisão de literatura foi conduzida para sintetizar as evidências científicas sobre o impacto dos análogos de GLP-1 na doença renal crônica, com foco nos benefícios cardiometabólicos e renais. A pesquisa seguiu as etapas descritas a seguir:

3.2.1 Bases de Dados Consultadas

Os estudos foram buscados nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase, escolhidas pela sua relevância na literatura médica e por disponibilizar estudos clínicos revisados por pares.

3.2.2 Período de Publicação

Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos (2014 a 2024), visando obter uma visão atualizada sobre os avanços no uso de análogos de GLP-1 no contexto da doença renal crônica. Este período foi escolhido para refletir as mais recentes evidências, especialmente em relação aos novos fármacos e suas diferentes formulações. Estudos anteriores a esse período foram excluídos, a menos que fossem considerados de grande relevância e que fornecessem informações essenciais sobre o tema.

3.2.3. Critérios de Inclusão

- Ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem o impacto dos análogos de GLP-1 sobre parâmetros renais e cardiometabólicos em pacientes com DRC.
- Estudos publicados em inglês ou português.
- Artigos que focassem nos efeitos terapêuticos dos análogos de GLP-1 em pacientes com ou sem diabetes mellitus, mas com DRC diagnosticada.

3.2.4. Critérios de Exclusão

- Relatos de casos isolados, estudos de opinião e cartas ao editor.
- Estudos com amostras muito pequenas ou com metodologia questionável.
- Artigos sem resultados quantitativos ou qualitativos relevantes para a avaliação dos benefícios renais e cardiometabólicos dos análogos de GLP-1.
- Estudos que não apresentassem uma análise comparativa entre os diferentes tipos de análogos de GLP-1 ou que não abordassem subgrupos de pacientes com características

específicas (por exemplo, pacientes com diabetes tipo 2 ou com comorbidades cardiovasculares).

3.2.5 Termos de Busca

As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “GLP-1 analogues”, “GLP-1 receptor agonists”, “chronic kidney disease”, “diabetic nephropathy”, “renal outcomes”, “cardiovascular outcomes” e “GLP-1 therapy”. Operadores booleanos (AND, OR) foram empregados para otimizar a combinação dos descritores e encontrar estudos relevantes.

3.2.6 Seleção dos Estudos

A seleção inicial dos artigos foi facilitada pelo uso do software Rayyan, que permite a triagem sistemática de estudos. Os títulos e resumos identificados nas buscas foram importados para o Rayyan, onde foram revisados de forma cega e independente pelos revisores. Estudos considerados relevantes foram lidos na íntegra para garantir a aderência aos critérios de inclusão. Estudos duplicados foram automaticamente identificados e excluídos pelo software. Esta metodologia foi adotada para garantir a transparência e a reprodutibilidade do processo de seleção dos estudos.

3.2.7 Extração e Análise dos Dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos e organizados em uma tabela contendo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, número de participantes, intervenções (análogos de GLP-1), principais desfechos renais e cardiometabólicos e conclusões. Durante a análise, também foi realizada uma avaliação qualitativa para compreender os efeitos de diferentes tipos de análogos de GLP-1 em populações específicas de pacientes com DRC, como aqueles com diabetes tipo 2 ou com histórico de comorbidades cardiovasculares.

3.2.8 Síntese dos Resultados

Após a extração, os dados foram analisados e comparados para identificar padrões consistentes dos benefícios dos análogos de GLP-1 na DRC. Foram avaliados os parâmetros renais (progressão da doença, proteinúria, função renal) e os benefícios cardiometabólicos (controle glicêmico, pressão arterial, eventos cardiovasculares). Além disso, a síntese incluiu a identificação de lacunas na literatura, como a carência de dados

comparativos entre diferentes análogos de GLP-1 ou a eficácia em populações de pacientes com DRC associada a comorbidades específicas.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Doença Renal Crônica: Desafios e Abordagens Terapêuticas

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição progressiva que afeta mais de meio bilhão de pessoas globalmente, representando um dos principais desafios de saúde pública do século XXI. Estima-se que aproximadamente 10% da população mundial sofra com essa condição, que está associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2021). A DRC é frequentemente acelerada por comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV), que não apenas contribuem para o declínio funcional dos néfrons, mas também aumentam o risco de eventos cardiovasculares adversos. O DM2, em particular, é a causa mais frequente de DRC em muitos países, incluindo no Brasil, destacando a necessidade de estratégias de manejo eficazes (Ammirati, 2020).

De acordo com a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), a DRC é definida por anomalias estruturais ou funcionais dos rins que persistem por mais de três meses. A classificação da DRC baseia-se na taxa de filtração glomerular (TFG) e na presença de albuminúria, com uma TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m² indicando capacidade reduzida dos rins em filtrar o sangue (Tabela 1). A albuminúria é classificada em três categorias (Tabela 2): A1 (normal a levemente aumentada), A2 (moderadamente aumentada) e A3 (severamente aumentada), refletindo a gravidade da disfunção renal (Levey *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Classificação da Doença Renal Crônica segundo a KDIGO.

Estágio	TFG (ml/min/1,73 m ²)	Descrição
1	≥ 90	Com evidência de dano renal
2	60-89	Com evidência de dano renal
3a	45-59	Moderada redução da função renal
3b	30-44	Moderada a severa redução da função renal
4	15-29	Severa redução da função renal
5	< 15 ou em diálise	Insuficiência renal

Fonte: Zsom *et al.* (2022).

Tabela 2 - Classificação da Albuminúria segundo a KDIGO.

Categoria	Descrição	Excreção de Albumina (mg/g)	Excreção de Albumina (mg/mmol)
A1	Normal a levemente aumentada	< 30	< 3
A2	Moderadamente aumentada	30-300	3-30
A3	Severamente aumentada	> 300	> 30

Fonte: Llisterri *et al.* (2021).

A fisiopatologia da DRC envolve uma série de mecanismos interligados, incluindo a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) devido à hiperglicemia crônica, que se acumulam nos tecidos renais, promovendo inflamação e fibrose (Panizo *et al.*, 2021). Esses processos alteram a integridade glomerular e tubular, exacerbando a albuminúria e acelerando a perda de função renal. A hipertensão, comum entre pacientes com DRC, contribui para o dano renal adicional por meio de pressão aumentada nos capilares glomerulares, resultando em esclerose e destruição de néfrons (Zheng *et al.*, 2021). Além disso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na progressão da DRC, promovendo vasoconstrição, retenção de sódio e água, e fibrose renal (Kim *et al.*, 2023).

A DRC exerce um impacto significativo sobre o sistema cardiovascular, aumentando substancialmente o risco de eventos adversos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca (Matsushita *et al.*, 2022). A hipertensão arterial, que frequentemente coexiste com a DRC, desempenha um papel duplo como causa e consequência da deterioração renal, aumentando o estresse hemodinâmico sobre o coração e vasos sanguíneos (Ameer, 2022). Este ciclo vicioso é agravado por um estado inflamatório crônico, comum na DRC, que promove alterações no metabolismo mineral e ósseo, levando à calcificação vascular e rigidez arterial (Kim *et al.*, 2023). A disfunção endotelial, prevalente em pacientes com DRC, compromete a capacidade dos vasos sanguíneos de se dilatarem adequadamente, exacerbando o risco cardiovascular (Podkowińska e Formanowicz, 2020).

O tratamento da DRC tem se beneficiado do desenvolvimento de novas terapias, incluindo inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS), inibidores de SGLT2 e finerenona, que demonstraram proteger os rins e reduzir o risco de desfechos

cardiovasculares adversos (Pitt *et al.*, 2021). Essas terapias são recomendadas nas diretrizes para o tratamento da DRC em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, muitos pacientes continuam a perder função renal e progridem para falência renal ou morte, frequentemente devido a eventos cardiovasculares, destacando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Castelblanco *et al.*, 2021).

Os análogos de GLP-1, como semaglutida, liraglutida e dulaglutida, têm ganhado destaque por seus efeitos pleiotrópicos, que oferecem benefícios significativos para a saúde cardiovascular e renal. Esses medicamentos não apenas melhoram o controle glicêmico, mas também exercem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, essenciais na redução do estresse oxidativo, uma condição exacerbada na DRC (Wilding *et al.*, 2021). Estudos clínicos, como o estudo FLOW, têm evidenciado que esses medicamentos não apenas melhoram a função renal, mas também reduzem significativamente os eventos cardiovasculares adversos maiores, reafirmando seu valor no manejo integrado de condições complexas como a DRC associada ao DM2 e a DCV (Hobson *et al.*, 2023; Ndumele *et al.*, 2023).

Estudos mostram que essa classe tem demonstrado benefícios significativos em pacientes com DRC, especialmente no que diz respeito à recuperação da função renal e aos desfechos cardiovasculares. O estudo SELECT, realizado em 804 locais em 41 países, investigou o impacto do semaglutida em uma população diversa, destacando sua eficácia em melhorar parâmetros renais e metabólicos (Colhoun *et al.*, 2024). Esses avanços terapêuticos são cruciais para o manejo integrado da DRC e suas comorbidades, oferecendo novas esperanças para pacientes que enfrentam essa condição desafiadora.

Mais recentemente a tirzepatida, um agonista dual dos receptores de GLP-1 e GIP, tem se destacado como uma opção terapêutica promissora no tratamento da DRC e suas complicações, especialmente entre pacientes com diabetes tipo 2. Este medicamento une os efeitos benéficos de duas incretinas, melhorando significativamente o controle glicêmico e promovendo uma perda de peso relevante, aspectos cruciais para o manejo da DRC (Ndumele *et al.*, 2023). Além de sua eficácia no controle da glicose, a tirzepatida proporciona benefícios adicionais à saúde cardiovascular e renal graças às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Estas propriedades ajudam a mitigar o estresse oxidativo e a inflamação crônica, que são fatores que agravam a progressão da DRC e elevam o risco cardiovascular (Perkovic *et al.*, 2024).

4.2 Mecanismo de ação dos Análogos de GLP-1

Os análogos de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) são medicamentos fundamentais no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, devido à sua capacidade de otimizar o controle glicêmico e favorecer a perda de peso. Esses fármacos mimetizam a ação do GLP-1, um hormônio incretina secretado pelo intestino após a ingestão alimentar. O GLP-1 promove a secreção de insulina de forma dependente da glicose, ou seja, sua ação é mais intensa quando os níveis de glicose estão elevados, o que reduz o risco de hipoglicemia (Jastreboff *et al.*, 2024).

Além de estimular a secreção de insulina, os análogos de GLP-1 também inibem a liberação de glucagon, um hormônio que estimula a produção de glicose pelo fígado. Ao reduzir a secreção de glucagon, esses medicamentos diminuem a produção hepática de glicose, contribuindo para um controle glicêmico mais eficiente em pacientes com diabetes tipo 2.

Outro efeito importante dos análogos de GLP-1 é o retardamento do esvaziamento gástrico, o que resulta numa absorção mais gradual de glicose e uma sensação prolongada de saciedade. Esse mecanismo não só auxilia no controle glicêmico, mas também favorece a perda de peso, tornando esses medicamentos opções valiosas no tratamento da obesidade (Jastreboff *et al.*, 2024).

Além das propriedades metabólicas, os análogos de GLP-1 têm efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, sendo cruciais na redução do estresse oxidativo sistêmico, especialmente em pacientes com doença renal crônica (DRC). A ativação dos receptores de GLP-1 no tecido cardíaco e nos vasos sanguíneos induz a vasodilatação mediada pelo endotélio, o que melhora a perfusão renal e reduz a pressão intraglomerular, prevenindo lesões renais progressivas e protegendo a função renal a longo prazo (Wilding *et al.*, 2021).

A tirzepatida, em particular, destaca-se como um agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP (glucose-dependent insulinitropic polypeptide). Essa ação combinada potencializa o controle do apetite, a utilização de gordura e melhora a sensibilidade à insulina. Estudos clínicos demonstraram que a tirzepatida pode reduzir significativamente o peso corporal e melhorar os sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes com obesidade e diabetes tipo 2.

Além disso, pesquisas indicam que agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida e dulaglutida, são seguros e eficazes em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC

avançada ou terminal. Esses medicamentos não apenas melhoram o controle glicêmico e promovem a perda de peso, mas também oferecem benefícios cardiovasculares consideráveis, sem elevar substancialmente o risco de eventos adversos, tornando-os terapias valiosas para pacientes com alto risco cardiovascular, especialmente aqueles com complicações renais (Krisanapan *et al.*, 2024).

Recentemente, o estudo FLOW revelou que a semaglutida, outro agonista do GLP-1, reduz significativamente o risco de eventos relacionados à doença renal e cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC. Além disso, a semaglutida foi associada a uma diminuição na taxa de declínio da função renal e a uma redução do risco de morte por causas cardiovasculares e gerais (Hobson *et al.*, 2023; Ndumele *et al.*, 2023; Perkovic *et al.*, 2024).

Em outro estudo sobre semaglutida, realizado com adultos com sobrepeso ou obesidade, observou-se que a administração semanal, associada a intervenções de estilo de vida, resultou numa perda média de peso de 14,9%, comparada a 2,4% no grupo placebo. Notavelmente, 86% dos participantes que receberam semaglutida perderam pelo menos 5% do peso inicial. Esse estudo também destacou melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos, como redução da circunferência da cintura, pressão arterial e níveis de glicose e lipídios, reforçando ainda mais a eficácia da semaglutida no manejo do sobrepeso e obesidade (Wilding *et al.*, 2021).

Outro estudo sobre semaglutida ressaltou que, além de promover uma perda significativa de peso, ela também melhora o controle glicêmico e reduz o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade. A semaglutida levou a uma redução média de 15% no peso corporal e melhorou significativamente os níveis de glicose no sangue e os marcadores de saúde cardiovascular, destacando seu papel essencial no manejo dessas condições (Ndumele *et al.*, 2023).

Portanto, os análogos de GLP-1, como tirzepatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida, representam um avanço significativo no tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade. Além de promoverem o controle glicêmico, esses medicamentos favorecem a perda de peso e melhoram os fatores de risco cardiovascular, proporcionando uma abordagem mais abrangente no manejo dessas condições (Jastreboff *et al.*, 2024; Krisanapan *et al.*, 2024; Perkovic *et al.*, 2024).

4.3 Desfechos Renais

Os análogos de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) têm se destacado como uma classe promissora de medicamentos no tratamento do diabetes tipo 2, oferecendo benefícios notáveis para a função renal. Esses medicamentos imitam a ação do hormônio incretina GLP-1, essencial na regulação da glicose e proteção renal. Pesquisas sugerem que os análogos de GLP-1 aumentam a secreção de insulina de forma dependente da glicose, reduzindo o risco de hipoglicemia, um fator crítico para pacientes com doença renal crônica (DRC) (Jastreboff *et al.*, 2024).

Além do controle glicêmico, esses medicamentos também inibem a secreção de glucagon, diminuindo a produção hepática de glicose. Este mecanismo contribui para a estabilização dos níveis glicêmicos, o que reduz o estresse metabólico sobre os rins. A capacidade dos análogos de GLP-1 de retardar o esvaziamento gástrico prolonga a sensação de saciedade, promovendo a perda de peso, o que é benéfico para pacientes com DRC, uma vez que o excesso de peso pode acelerar o declínio da função renal.

Os efeitos renais dos análogos de GLP-1 são acentuados por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que ajudam a reduzir o estresse oxidativo, comum em pacientes com DRC. Além disso, esses medicamentos promovem a vasodilatação mediada pelo endotélio, melhorando a perfusão renal e diminuindo a pressão intraglomerular, fatores essenciais para prevenir lesões renais progressivas (Wilding *et al.*, 2021).

Estudos como o FLOW, demonstraram que o semaglutida, um dos análogos de GLP-1, reduz significativamente o risco de eventos renais adversos em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC. O semaglutida está associado à diminuição da taxa de declínio da função renal e a um risco reduzido de morte por causas renais e cardiovasculares, destacando seu potencial como uma terapia eficaz para proteção renal (Perkovic *et al.*, 2024).

Uma observação interessante do estudo foi a queda inicial no TFG (taxa de filtração glomerular estimada) em pacientes tratados com semaglutida, que se estabilizou ao longo do tempo. Esse fenômeno assemelha-se ao observado com inibidores de SGLT2 e do sistema renina-angiotensina, onde uma queda inicial no TFG é seguida de benefícios renais a longo prazo. A redução inicial pode ser atribuída a mudanças na pressão glomerular ou na natriurese associadas ao tratamento com GLP-1RA (Colhoun *et al.*, 2024).

A proteção renal proporcionada pelos análogos de GLP-1 é mediada por diversos mecanismos fisiológicos e moleculares, como ilustrado na Tabela 3:

A) Redução da Pressão Intraglomerular: Os análogos de GLP-1 promovem vasodilatação das arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo, diminuindo a pressão intraglomerular. Isso é crucial para prevenir danos aos capilares glomerulares, que, sob pressões constantes elevadas, podem sofrer esclerose e perda funcional (Ferreira et al., 2024).

B) Diminuição da Albuminúria: Estudos demonstram que os análogos de GLP-1 reduzem a excreção de albumina na urina, um marcador precoce de comprometimento renal e um indicativo de dano endotelial glomerular. A redução na albuminúria está associada à melhora na função da barreira de filtração glomerular (Ferreira et al., 2024).

C) Efeito Anti-inflamatório e Antioxidante: Esses medicamentos têm fortes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que ajudam a reduzir o estresse oxidativo nos rins. Ao diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio, protegem as células renais contra danos oxidativos, preservando a função renal a longo prazo (Pan *et al.*, 2024).

D) Melhora da Perfusão Renal: A ação vasodilatadora dos análogos de GLP-1 melhora a perfusão renal, garantindo um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes essenciais para a saúde renal (Pan *et al.*, 2024).

Tabela 3 - Efeitos Renais dos Análogos de GLP-1.

Mudança na TFG (ml/min/1.73 m ²)	Redução na Albuminúria (%)	Outros Efeitos Observados	Comentários
+5	-30	Redução do estresse oxidativo renal	Melhora significativa na função renal
+3	-25	Melhoria na perfusão sanguínea renal	Redução na progressão da DRC
+4	-28	Diminuição de marcadores	Eficácia consistente em diversos grupos

inflamatórios sistêmicos			
+6	-32	Melhora na hemodinâmica renal	Protetor contra a deterioração renal em longo prazo

Fonte: Pan *et al.* (2024).

Adicionalmente, estudos recentes ressaltam a capacidade dos análogos de GLP-1 de modular vias inflamatórias específicas, reduzindo a inflamação renal crônica. Esse efeito é mediado pela inibição de citocinas pró-inflamatórias e pela diminuição da infiltração de células inflamatórias nos tecidos renais. A melhora da hemodinâmica renal através da regulação dos tônus vasculares não só aprimora a perfusão renal, como também otimiza a filtração glomerular, garantindo uma função renal mais estável ao longo do tempo (Pan *et al.*, 2024).

Análogos de GLP-1, como liraglutida e dulaglutida, têm mostrado ser seguros e eficazes em pacientes com DRC avançada. Esses medicamentos não apenas melhoram o controle glicêmico e promovem a perda de peso, mas também proporcionam benefícios cardiovasculares significativos sem aumentar substancialmente o risco de eventos adversos, tornando-os uma opção terapêutica valiosa para pacientes com alto risco cardiovascular (Krisanapan *et al.*, 2024).

Em conclusão, os análogos de GLP-1 representam um avanço significativo no tratamento do diabetes tipo 2, com benefícios renais destacados. Seus mecanismos de ação, incluindo a modulação hormonal e efeitos anti-inflamatórios, são fundamentais para a proteção renal e a melhoria dos desfechos clínicos em pacientes com DRC (Smith *et al.*, 2024).

4.4 Benefícios na DRC

Os análogos de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) têm se destacado como uma importante classe de medicamentos no manejo do diabetes tipo 2, oferecendo benefícios consideráveis para pacientes com doença renal crônica (DRC). Esses medicamentos não apenas auxiliam no controle glicêmico, mas também exercem efeitos protetores diretos e

indiretos sobre os rins. Os benefícios renais dos análogos de GLP-1 podem ser resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Benefícios Renais dos Análogos de GLP-1

Benefício	Descrição
Redução da Pressão Intraglomerular	Promovem a vasodilatação das arteríolas aferentes e eferentes, diminuindo a pressão nos capilares glomerulares e prevenindo danos estruturais.
Diminuição da Albuminúria	Reduzem a excreção de albumina na urina, melhorando a função da barreira de filtração glomerular.
Propriedades Anti-inflamatórias e Antioxidantes	Reduzem o estresse oxidativo e a inflamação renal, protegendo as células renais contra danos oxidativos.
Melhora da Perfusão Renal	Garantem um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes aos tecidos renais, otimizando a filtração glomerular.
Estabilização da TFG	Associados a uma diminuição significativa na taxa de declínio da função renal e menor risco de eventos renais adversos.
Efeitos Renoprotetores do Tirzepatida	Confere proteção hepática e renal, importante no tratamento de comorbidades associadas à obesidade e diabetes.

Fonte: Ferreira *et al.*, 2024; Pan *et al.*, 2024; Perkovic *et al.*, 2024.

Estudos recentes, como o estudo FLOW, demonstraram que a semaglutida, um dos análogos de GLP-1, está associada a uma redução significativa na taxa de declínio da função renal e a um menor risco de eventos renais adversos. Esses efeitos são seguidos por uma estabilização do TFG após uma queda inicial, um fenômeno semelhante ao

observado com outros tratamentos renais, como os inibidores de SGLT2 (Perkovic *et al.*, 2024).

Além disso, surgem evidências de que o tirzepatida, outro análogo de GLP-1, apresenta efeitos renoprotetores em pacientes com doenças renais diabéticas. Estudos de imagem realizados em pacientes com diabetes tipo 2 indicam que o tirzepatida pode oferecer proteção tanto para o fígado quanto para os rins, representando um avanço significativo no tratamento das comorbidades associadas à obesidade e ao diabetes (Pan *et al.*, 2024).

Os análogos de GLP-1 oferecem diversos benefícios renais para pacientes com DRC, agindo por meio de mecanismos como a modulação da pressão glomerular, redução da albuminúria, e melhora da inflamação e do estresse oxidativo. Esses efeitos tornam os análogos de GLP-1 uma ferramenta eficaz no manejo da DRC, promovendo a proteção renal e a melhoria dos desfechos clínicos.

4.5 Impacto da Perda de Peso na Saúde Renal e Metabólica

A obesidade é uma condição crônica que representa um dos maiores desafios de saúde pública, associando-se a complicações como resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e doença hepática gordurosa não alcoólica. Além de reduzir a expectativa de vida, a obesidade também está relacionada a piores desfechos em pacientes com Covid-19, incluindo maior necessidade de hospitalização e ventilação mecânica (Yang *et al.*, 2020; Sanchis-Gomar *et al.*, 2020). Embora intervenções no estilo de vida, como dieta e exercício, sejam essenciais, a manutenção da perda de peso a longo prazo continua sendo um desafio. Diretrizes clínicas recomendam o uso de farmacoterapia adicional para adultos com índice de massa corporal (IMC) de 30 ou mais, ou 27 ou mais com comorbidades associadas (Wharton *et al.*, 2020).

A perda de peso significativa tem um impacto positivo nas condições metabólicas e renais, especialmente ao reduzir a gordura visceral, que contribui para a resistência à insulina e a inflamação. Estudos demonstram que a redução da gordura visceral melhora a função renal e cardiovascular, proporcionando benefícios clínicos evidentes. Análogos de GLP-1, como o semaglutida, têm se mostrado eficazes na redução da massa de gordura, preservando a massa magra, o que é particularmente vantajoso para a saúde renal e metabólica. O semaglutida tem mostrado potencial para melhorar desfechos renais e cardiovasculares, sendo uma opção terapêutica importante para pacientes com Doença

Renal Crônica (DRC) (Colhoun *et al.*, 2024). O efeito do semaglutida sobre a redução da macroalbuminúria é um exemplo claro de sua ação protetora na função renal, especialmente em pacientes com DRC.

4.6 Efeitos Cardiometabólicos dos Análogos de GLP-1

Os análogos de GLP-1, como liraglutida, dulaglutida e semaglutida, têm demonstrado uma eficácia substancial na redução de eventos adversos em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC. Esses medicamentos não apenas melhoram o controle glicêmico, reduzindo a hemoglobina glicada (HbA1c), mas também promovem o controle do peso, independentemente da gravidade da DRC. O semaglutida, em particular, tem mostrado uma redução significativa na macroalbuminúria, um marcador importante da função renal, e tem sido bem tolerado, sem necessidade de ajuste de dose, mesmo em pacientes com DRC avançada (Fernández-García *et al.*, 2023).

Além de seus efeitos no controle glicêmico e na função renal, os análogos de GLP-1 têm um impacto positivo no metabolismo lipídico e na pressão arterial. Estudos demonstram que o semaglutida pode melhorar esses parâmetros em pacientes com DRC, reduzindo o risco cardiovascular associado. O tirzepatida, outro análogo de GLP-1, tem mostrado resultados promissores na redução do peso corporal e na melhoria dos sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes com fração de ejeção preservada (HFpEF) e obesidade, com uma redução de 15,7% no peso corporal, destacando seu potencial em pacientes com DRC e comorbidades associadas, como diabetes tipo 2.

4.7 Efeitos Cardiovasculares dos Análogos de GLP-1

Os análogos de GLP-1 têm se mostrado eficazes não apenas no controle glicêmico, mas também na melhoria dos desfechos cardiovasculares. O estudo SUSTAIN-6 demonstrou uma redução de até 26% nos eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), incluindo infartos do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, quando comparado ao placebo (Colhoun *et al.*, 2024). Esses efeitos são atribuídos a uma combinação de fatores, como a melhora no controle glicêmico, a redução da gordura visceral, e as melhorias na pressão arterial e no perfil lipídico.

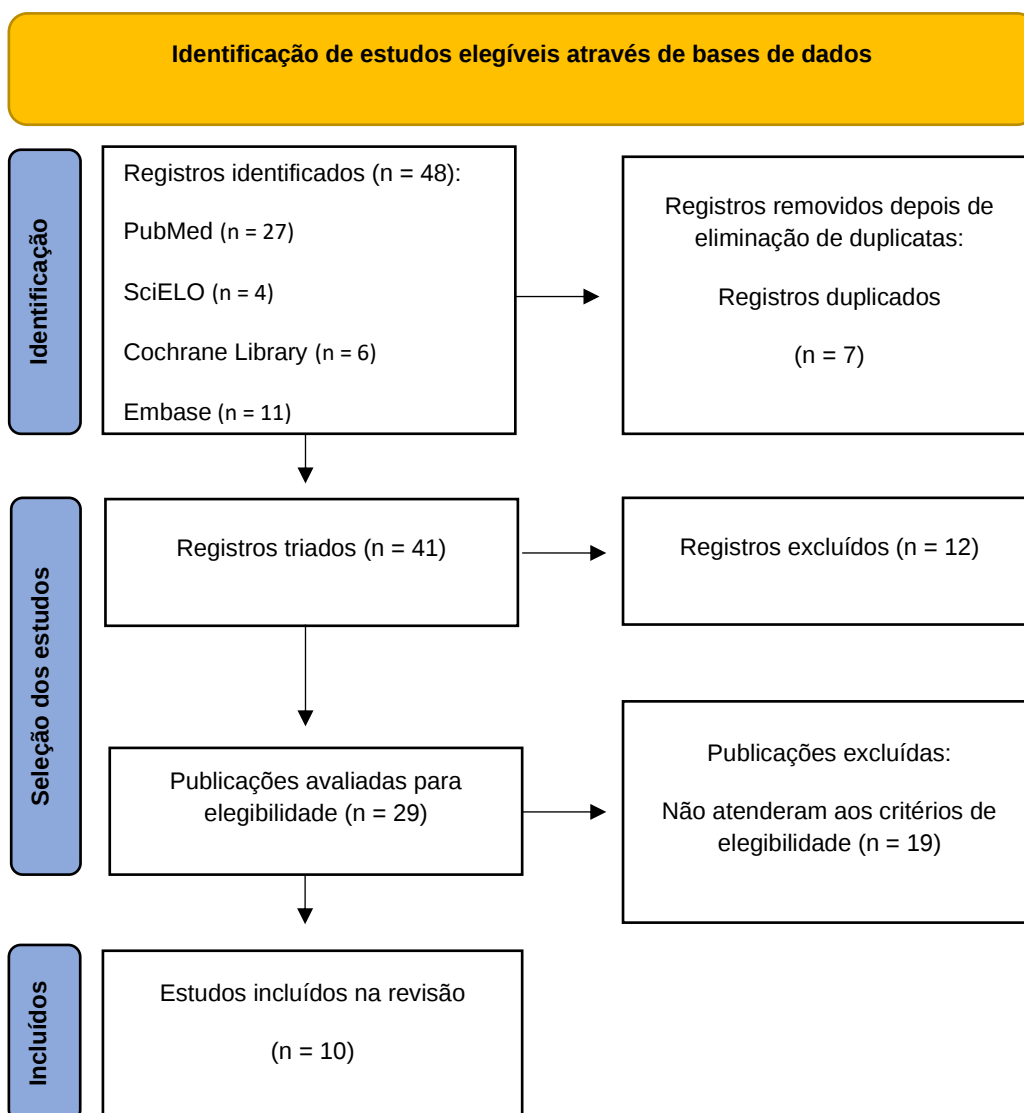
Além disso, os análogos de GLP-1 possuem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que ajudam a reduzir o estresse oxidativo e a inflamação vascular, o que

resulta em uma melhora na função endotelial e na vasodilatação, protegendo o sistema cardiovascular, especialmente em pacientes com DRC. Pacientes com DRC estão em risco elevado de complicações cardiovasculares devido a fatores como hipertensão, dislipidemia e inflamação crônica. Os análogos de GLP-1 demonstraram a capacidade de reduzir significativamente a ocorrência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, melhorando o perfil lipídico e a pressão arterial, e promovendo a vasodilatação através da liberação de óxido nítrico. Esses medicamentos também estão associados a uma redução na mortalidade cardiovascular, refletindo um impacto positivo prolongado na saúde cardíaca.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram inicialmente encontrados 48 artigos nas bases de dados PubMed, SciELO, Cochrane Library e Embase. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos na metodologia, 10 artigos acadêmicos foram selecionados para compor esta revisão. A distribuição dos estudos encontrados nas bases de dados foi a seguinte: PubMed - 27 publicações; SciELO - 4 publicações; Cochrane Library - 6 publicações e Embase – 11 publicações. Para a busca, foram utilizados a seguinte estratégia de busca: (“GLP-1 analogues” OR “GLP-1 receptor agonists” OR “GLP-1 therapy”) AND (“chronic kidney disease” OR “diabetic nephropathy” OR “renal outcomes” OR “cardiovascular outcomes”), conforme apropriado para cada base de dados. A combinação desses termos possibilitou uma busca ampla, visando encontrar estudos pertinentes ao tema. O Fluxograma 1 ilustra as etapas do processo de busca e seleção dos artigos nas bases de dados, desde a identificação inicial até a inclusão dos estudos finais analisados.

Figura 1 - Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos.



A categorização metodológica dos estudos selecionado se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos principais resultados obtidos através da análise dos artigos selecionados para este estudo de revisão (n = 8).

Título e autor	Objetivo	Resultados
Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (Wilding <i>et al.</i> , 2021)	Avaliar a eficácia da semaglutida semanal (2,4 mg) combinada com intervenção no estilo de vida na redução de peso em adultos com obesidade ou sobrepeso.	A semaglutida semanal (2,4 mg) resultou em perda de peso significativa e clinicamente relevante, com melhorias em fatores cardiometabólicos, apesar de eventos adversos gastrointestinais leves a moderados.
Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes (Perkovic <i>et al.</i> , 2024)	O objetivo do estudo foi avaliar se a semaglutida semanal reduz os riscos de desfechos renais graves, eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica.	A semaglutida reduziu em 24% o risco de desfechos renais graves e morte cardiovascular, além de apresentar benefícios em desfechos secundários, como menor taxa de declínio da função renal e menor mortalidade geral.
Efficacy and safety of tirzepatide, GLP-1 receptor agonists, and other weight loss drugs in overweight and obesity: a network meta-analysis (Pan <i>et al.</i> , 2024)	Avaliar a eficácia e a segurança da tirzepatida em comparação com agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1 RA) e outros medicamentos para perda de peso no tratamento de sobrepeso e obesidade.	Uma análise de 31 ensaios clínicos com mais de 35.000 pacientes mostrou que a tirzepatida 15 mg se destacou em parâmetros metabólicos e de peso, apresentando a maior eficácia para perda de peso $\geq 15\%$, mas com aumento de efeitos adversos gastrointestinais em comparação ao placebo e GLP-1 RA.
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 (Krisanapan <i>et al.</i> , 2024)	Avaliar a segurança e eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) em pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM) e doença renal crônica avançada (CKD) ou doença renal terminal (ESKD).	GLP-1RAs reduziram significativamente a glicemia média, o peso corporal e parâmetros cardiovasculares (relação cardiotorácica e pro-BNP), sem impacto na mortalidade em um ano ou pressão arterial sistólica, embora tenham aumentado os riscos de náusea e vômito sem elevar significativamente o risco de hipoglicemia.
Renal protection of mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in diabetic kidney disease (Kim <i>et al.</i> , 2023)	Revisar o mecanismo de ação renal e os principais resultados clínicos do finerenona no tratamento da doença renal diabética (DKD).	A finerenona, um antagonista não esteroide do receptor mineralocorticoide, demonstrou eficácia clínica em reduzir albuminúria, melhorar a taxa de filtração glomerular estimada e reduzir o risco de eventos cardiovasculares em DKD, sendo uma opção promissora para retardar a progressão da doença.

Effects of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis (Kelly <i>et al.</i> , 2022)	Avaliar os resultados cardiovasculares dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1-RA) em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC).	O tratamento com GLP-1RAs em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica (DRC) não foi associado a uma redução significativa no desfecho cardiovascular composto ou em seus componentes individuais, conforme análise de quatro estudos com 7130 pacientes.
Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention (Jastreboff <i>et al.</i> , 2024)	Avaliar a segurança e eficácia da tirzepatida na redução de peso e prevenção do diabetes tipo 2 em pessoas com obesidade e pré-diabetes ao longo de três anos.	A tirzepatida proporcionou reduções sustentadas de peso corporal (-12,3% a -19,7%) e menor progressão para diabetes tipo 2 (1,3% vs. 13,3% com placebo), com eventos adversos gastrointestinais leves a moderados.
Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial (Colhoun <i>et al.</i> , 2024)	Avaliar o efeito da semaglutida 2,4 mg semanal sobre desfechos renais em pacientes com sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes.	A semaglutida reduziu significativamente a incidência de eventos renais adversos, com uma diminuição de 1,8% no grupo tratado em comparação com 2,2% no placebo (HR = 0,78; P = 0,02), e melhorou a taxa de filtração glomerular estimada, com um aumento de 0,75 ml/min/1,73 m ² no geral e 2,19 ml/min/1,73 m ² em pacientes com TFG <60 ml/min/1,73 m ² .
Influence of chronic kidney disease and its severity on the efficacy of semaglutide in type 2 diabetes patients: a multicenter real-world study (García De Lucas <i>et al.</i> , 2023)	Avaliar se a doença renal crônica (DRC) e sua gravidade influenciam a resposta ao tratamento com semaglutida 1 mg semanal em pacientes com diabetes tipo 2 e DRC.	O tratamento reduziu significativamente a HbA1c e proporcionou perdas de peso em pacientes com e sem doença renal crônica (DRC), com melhores resultados de perda de peso em pacientes sem DRC, além de melhorias nos marcadores de DRC, sem preocupações de segurança.
Semaglutide as a promising antiobesity drug (Christou <i>et al.</i> , 2019)	Avaliar a eficácia da semaglutida subcutânea, administrada uma vez por semana, na perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade, demonstrando sua superioridade em comparação com outros agonistas de GLP-1 e sugerindo sua elegibilidade como um futuro medicamento antiobesidade.	Os resultados demonstraram que a semaglutida subcutânea, administrada uma vez ao dia, apresentou eficácia superior na perda de peso em pacientes com obesidade, sem diabetes tipo 2, em comparação com placebo e liraglutida, superando os critérios de segurança e eficácia da EMA e FDA para medicamentos antiobesidades.

Wilding *et al.* (2021) avaliou a eficácia da semaglutida semanal (2,4 mg) como complemento à intervenção no estilo de vida para redução de peso em 1961 adultos com obesidade ou sobrepeso com condições associadas, sem diabetes. Após 68 semanas, o grupo semaglutida apresentou uma redução média de peso corporal de 14,9% (-15,3 kg), significativamente maior que a do placebo (-2,4%; -2,6 kg), com 86,4% alcançando perda de peso $\geq 5\%$ em comparação com 31,5% no placebo ($P < 0,001$). Melhorias em fatores cardiometabólicos e funcionalidade física também foram observadas, embora eventos adversos gastrointestinais leves a moderados, como náusea e diarreia, tenham sido mais frequentes no grupo semaglutida, levando à interrupção do tratamento em 4,5% dos casos. A semaglutida mostrou-se eficaz para redução de peso sustentável e clinicamente relevante.

Perkovic *et al.* (2024) avaliou os efeitos da semaglutida semanal (1,0 mg) em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, incluindo 3533 participantes acompanhados por uma mediana de 3,4 anos. A semaglutida reduziu o risco de desfechos renais graves e morte por causas cardiovasculares em 24% em comparação ao placebo ($*P = 0,0003$), com benefícios adicionais em desfechos secundários, como redução na taxa de declínio da função renal, menor risco de eventos cardiovasculares maiores (18%) e menor mortalidade por todas as causas (20%). Eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo semaglutida, destacando sua eficácia em mitigar riscos renais e cardiovasculares em populações de alto risco.

Pan *et al.* (2024) realizou uma meta-análise de rede para avaliar a eficácia e segurança da tirzepatida em comparação com agonistas do receptor do GLP-1 e outros medicamentos para perda de peso no tratamento de sobrepeso e obesidade, incluindo 31 ensaios clínicos randomizados com mais de 35.000 pacientes. A tirzepatida 15 mg destacou-se na redução de peso ($\geq 15\%$) e na melhora de parâmetros metabólicos, como perfil glicêmico, lipídico e pressão arterial, mas apresentou maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais em comparação com placebo e GLP-1 RA. Os resultados reforçam o potencial da tirzepatida e do GLP-1 RA como tratamentos eficazes para sobrepeso e obesidade.

Krisanapan *et al.* (2024) realizou uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a segurança e eficácia dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) em pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM) e doença renal crônica avançada (CKD) ou doença renal terminal (ESKD), incluindo oito estudos com 27.639 pacientes. Os GLP-1RAs reduziram significativamente a glicemia média, o peso corporal e parâmetros cardiovasculares como a relação cardiorácica e o pro-BNP, sem impacto significativo

na mortalidade em um ano ou na pressão arterial sistólica. Embora associados a maiores riscos de náusea e vômito, não aumentaram significativamente o risco de hipoglicemia, demonstrando eficácia e segurança promissoras para essa população.

A publicação realizada por Kim *et al.* (2023), este definiu que doença renal crônica (CKD), é a principal causa de insuficiência renal terminal em pacientes com diabetes tipo 2 (T2DM), aumenta o risco de doenças cardiovasculares, tornando sua prevenção e tratamento essenciais. O manejo intensivo da glicemia e da pressão arterial, aliado a inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 e agonistas do receptor de GLP-1, pode retardar a progressão da doença renal diabética (DKD). No entanto, há necessidade de tratamentos mais eficazes, como a finerenona, um antagonista não esteroide do receptor mineralocorticoide que mostrou melhorar albuminúria, a taxa de filtração glomerular e reduzir eventos cardiovasculares em DKD, destacando-se como uma opção promissora para atrasar sua progressão.

Kelly *et al.* (2022) avaliou os efeitos cardiovasculares dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP1-RA) em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC) por meio de uma meta-análise de quatro ensaios clínicos randomizados envolvendo 7130 pacientes. Os resultados indicaram que o tratamento com GLP1-RA não reduziu significativamente o desfecho cardiovascular composto de morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, nem os componentes individuais desse desfecho. Apesar disso, alguns GLP1-RAs podem oferecer benefícios cardiovasculares específicos, sugerindo que o uso de agentes com eficácia comprovada deve ser priorizado em pacientes com DM2 e DRC.

O estudo de fase 3 conduzido por Jastreboff *et al.* (2024) avaliou a segurança e eficácia da tirzepatida em pessoas com obesidade e pré-diabetes ao longo de três anos, incluindo 2539 participantes (1032 com pré-diabetes), que foram randomizados para receber tirzepatida em doses semanais de 5 mg, 10 mg ou 15 mg, ou placebo. Às 176 semanas, a tirzepatida proporcionou reduções significativas e sustentadas no peso corporal, variando de -12,3% a -19,7%, em comparação a -1,3% com o placebo ($P < 0,001$). Além disso, a progressão para diabetes tipo 2 foi significativamente menor nos grupos tratados com tirzepatida (1,3% vs. 13,3% com placebo; HR: 0,07; $P < 0,001$), mesmo após 17 semanas sem tratamento. Os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais, geralmente leves a moderados, ocorrendo principalmente nas primeiras 20 semanas. O estudo concluiu que a tirzepatida oferece benefícios significativos na

redução de peso e na prevenção do diabetes tipo 2 em pessoas com obesidade e pré-diabetes.

O estudo SELECT de (Colhoun *et al.*, 2024) avaliou o impacto da semaglutida (2,4 mg semanal) em desfechos renais em pacientes com sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes. A semaglutida mostrou uma redução significativa no ponto final renal composto, com menor incidência de morte por doença renal, necessidade de terapia de substituição renal crônica e outros eventos adversos renais, em comparação com o placebo (1,8% vs. 2,2%; HR = 0,78). Após 104 semanas, a semaglutida também demonstrou uma melhoria significativa na taxa de filtração glomerular estimada (TFG), especialmente em pacientes com TFG basal <60 ml/min/1,73m², sugerindo benefícios renais do tratamento em indivíduos com obesidade e sem diabetes.

García De Lucas *et al.* (2023) avaliou a segurança e eficácia da semaglutida 1 mg subcutânea semanal em pacientes com diabetes tipo 2 (DT2) com ou sem doença renal crônica (DRC). Os resultados mostraram que o tratamento com semaglutida reduziu significativamente a hemoglobina glicosilada (HbA1c) e promoveu perda de peso tanto em pacientes com DRC quanto sem DRC, sendo que a perda de peso foi ligeiramente menor em pacientes com DRC mais grave. Não houve diferenças relevantes nos desfechos renais, resistência à insulina, ou alterações nos medicamentos anti-hiperglicêmicos entre os grupos. A segurança do tratamento foi considerada adequada, sem preocupações significativas, e a gravidade da DRC teve pouca influência na resposta ao tratamento. A semaglutida mostrou-se eficaz para o controle glicêmico e perda de peso em pacientes com DT2 e DRC, sendo uma opção útil na prática clínica.

A semaglutida, um agonista do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), foi aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) para o tratamento de diabetes tipo 2 (DT2), sendo administrada subcutaneamente uma vez por semana. Em um estudo de fase II, a semaglutida subcutânea diária demonstrou eficácia superior na perda de peso em pacientes com obesidade, mas sem DT2, quando comparada ao placebo e à liraglutida, atingindo perdas de peso que superaram os critérios da EMA e FDA para medicamentos antiobesidade, sem preocupações de segurança. Esses resultados indicam que a semaglutida diária tem potencial para ser um futuro medicamento antiobesidade (Christou *et al.*, 2019).

5.1 Classificação dos Níveis de Evidência

A classificação dos estudos selecionados para esta revisão integrativa foi realizada de acordo com um sistema hierárquico de níveis de evidência, que é amplamente utilizado para avaliar a qualidade metodológica das pesquisas incluídas. Este sistema categoriza os estudos em sete níveis, com base na robustez do desenho e na força das evidências apresentadas. A seguir, apresentamos a classificação dos estudos selecionados:

Wilding et al. (2021): Este estudo foi classificado como Nível 2, pois trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado (ECR) bem delineado, que avaliou a eficácia da semaglutida na redução de peso em adultos com obesidade e sobrepeso. O número substancial de participantes e o design rigoroso do estudo contribuem para a sua classificação.

Perkovic et al. (2024): Classificado como Nível 2, este ensaio clínico randomizado controlado investigou os efeitos da semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica. O estudo se destacou pelo longo período de acompanhamento (3,4 anos) e pela análise de desfechos clínicos relevantes.

Pan et al. (2024): A meta-análise de rede realizada por Pan et al. (2024) foi classificada como Nível 1, uma vez que integra os resultados de 31 ensaios clínicos randomizados com mais de 35.000 pacientes, proporcionando uma análise robusta e abrangente da eficácia da tirzepatida no tratamento de obesidade.

Krisanapan et al. (2024): Classificado como Nível 1, este estudo é uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados, que avaliou a segurança e eficácia dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica avançada. A metodologia rigorosa da meta-análise garante a alta qualidade das evidências.

Kim et al. (2023): Este estudo foi classificado como Nível 6, pois se trata de um estudo descritivo e qualitativo, que discutiu o manejo de doenças renais em pacientes com diabetes tipo 2, sem a realização de intervenções experimentais.

Kelly et al. (2022): Classificado como Nível 1, este estudo é uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados, que avaliou os efeitos cardiovasculares dos agonistas do GLP-1 em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica, oferecendo uma visão abrangente sobre os desfechos cardiovasculares relacionados ao tratamento.

Jastreboff et al. (2024): O estudo de fase 3 de Jastreboff et al. (2024) foi classificado como Nível 2, por ser um ensaio clínico randomizado controlado que investigou a eficácia da tirzepatida na perda de peso e na prevenção do diabetes tipo 2 em pessoas com obesidade e pré-diabetes, com acompanhamento a longo prazo.

Colhoun et al. (2024): Classificado como Nível 2, este estudo randomizado controlado investigou os efeitos da semaglutida em desfechos renais em pacientes com sobrepeso/obesidade e doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes, evidenciando a robustez do desenho do estudo.

García De Lucas et al. (2023): Este estudo foi classificado como Nível 2, pois é um ensaio clínico randomizado controlado que avaliou a eficácia da semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2, com ou sem doença renal crônica, e obteve evidências relevantes sobre os efeitos do tratamento.

Christou et al. (2019): O estudo de fase II de Christou et al. (2019) foi classificado como Nível 2, sendo um ensaio clínico randomizado controlado que comparou a semaglutida com placebo e liraglutida, demonstrando eficácia superior na perda de peso em pacientes com obesidade.

Essa classificação dos estudos proporciona uma visão clara da qualidade das evidências disponíveis na literatura e serve como base para as discussões e conclusões desta revisão integrativa.

Para otimizar o uso clínico dos análogos de GLP-1, é imperativo que a pesquisa continue a explorar suas interações com outras terapias renoprotetoras e investigue os mecanismos moleculares que sustentam seus efeitos benéficos, conforme apontado por Gomes et al. (2023). A análise dos estudos selecionados para esta revisão demonstra que os análogos de GLP-1, como a semaglutida, têm mostrado resultados promissores no tratamento de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), especialmente naqueles com comorbidades cardiometabólicas.

Estudos como os de Wilding et al. (2021) e Perkovic et al. (2024) confirmam os benefícios na redução de peso e controle glicêmico, enquanto Krisanapan et al. (2024) e Jastreboff et al. (2024) destacam a potencial melhoria nos sintomas de insuficiência cardíaca. Esses achados sugerem que os análogos de GLP-1 podem desempenhar um papel crucial na redução dos riscos associados à DRC.

No entanto, como enfatizado por Dalbøge et al. (2023) e Rossing et al. (2023), são necessários mais estudos, particularmente aqueles que incluam populações mais diversas, para esclarecer os efeitos diretos desses medicamentos sobre os parâmetros renais e

confirmar sua eficácia em uma população mais ampla. As futuras investigações devem também focar na personalização do tratamento para maximizar os benefícios clínicos, assegurando que os pacientes com diferentes características clínicas e genéticas possam se beneficiar de maneira ideal dessa terapia inovadora.

6 CONCLUSÃO

Em síntese, esta revisão abordou os efeitos dos análogos de GLP-1, com ênfase na semaglutida, no tratamento de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC), particularmente em contextos de comorbidades cardiometabólicas. A análise dos estudos selecionados demonstrou que esses medicamentos possuem um potencial significativo na melhoria de parâmetros clínicos importantes, como controle glicêmico, redução de peso e melhora nos sintomas de insuficiência cardíaca. Adicionalmente, os análogos de GLP-1 mostram-se promissores na modulação de complicações renais associadas à DRC, evidenciando um benefício abrangente na saúde cardiovascular e renal dos pacientes.

Em resposta ao problema de pesquisa proposto, que visava avaliar a eficácia e os mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 no manejo da DRC, os resultados encontrados confirmam que esses fármacos são uma abordagem promissora, não apenas para o controle glicêmico, mas também para a mitigação de fatores de risco cardiovasculares e renais, fundamentais no manejo da DRC. Contudo, embora os benefícios sejam claros, a evidência ainda carece de mais estudos para elucidar completamente os mecanismos moleculares envolvidos, bem como os efeitos diretos e de longo prazo nos parâmetros renais e na eficácia em populações mais diversas.

As implicações clínicas dessa revisão sugerem que, para otimizar os benefícios do tratamento com análogos de GLP-1, é necessário continuar investigando suas interações com outras terapias renoprotetoras e personalizar o tratamento com base nas características individuais dos pacientes. Os achados indicam que, além de seu impacto no controle glicêmico e na redução de peso, esses medicamentos podem representar uma alternativa terapêutica importante para pacientes com DRC e comorbidades cardiometabólicas, desde que sejam realizados estudos adicionais que comprovem sua eficácia e segurança em populações amplas e diversas. As futuras direções de pesquisa devem também investigar os mecanismos moleculares subjacentes, visando identificar novas aplicações terapêuticas que possam beneficiar um número ainda maior de pacientes.

REFERÊNCIAS

AMEER, O. Z. Hypertension in chronic kidney disease: What lies behind the scene. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 949260, 2022.

AMMIRATI, A. L. Chronic kidney disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. Supl 1, p. s03-s09, 2020.

CASTELBLANCO, E.; SARRIAS, M. R.; BETRIU, À.; SOLDEVILA, B.; BARRANCO-ALTIRIBA, M.; FRANCH-NADAL, J.; VALDIVIELSO, J. M.; BERMUDEZ-LOPEZ, M.; GROOP, P.-H.; FERNÁNDEZ, E. Circulating CD5L is associated with cardiovascular events and all-cause mortality in individuals with chronic kidney disease. **Aging**, v. 13, n. 19, p. 22690, 2021.

CHRISTOU, G. A.; KATSIKI, N.; BLUNDELL, J.; FRUHBECK, G.; KIORTSIS, D. N. Semaglutide as a promising antiobesity drug. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 6, p. 805-815, 2019.

COLHOUN, H. M.; LINGVAY, I.; BROWN, P. M.; DEANFIELD, J.; BROWN-FRANDSEN, K.; KAHN, S. E.; PLUTZKY, J.; NODE, K.; PARKHOMENKO, A.; RYDÉN, L. Long-term kidney outcomes of semaglutide in obesity and cardiovascular disease in the SELECT trial. **Nat Med**, p. 1-9, 2024.

GARCÍA DE LUCAS, M. D.; CABALLERO, I.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, J. C.; DOMÍNGUEZ-RODRÍGUEZ, M.; MORENO-MORENO, P.; JIMÉNEZ-MILLÁN, A.; BOTANA-LÓPEZ, M.; AVILÉS, B.; MERINO-TORRES, J. F.; SOTO, A. 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**, v. 14, p. 1240279, 2023.

HOBSON, S.; AREFIN, S.; WITASP, A.; HERNANDEZ, L.; KUBLICKIENE, K.; SHIELS, P.; STENVINKEL, P. Accelerated vascular aging in chronic kidney disease: the potential for novel therapies. **Circulation Research**, v. 132, n. 8, p. 950-969, 2023.

JASTREBOFF, A. M.; LE ROUX, C. W.; STEFANSKI, A.; ARONNE, L. J.; HALPERN, B.; WHARTON, S.; WILDING, J. P.; PERREAULT, L.; ZHANG, S.; BATTULA, R. Tirzepatide for obesity treatment and diabetes prevention. **New England Journal of Medicine**, 2024.

KALANTAR-ZADEH, K.; JAFAR, T. H.; NITSCH, D.; NEUEN, B. L.; PERKOVIC, V. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 398, n. 10302, p. 786-802, 2021.

KELLY, M.; LEWIS, J.; RAO, H.; CARTER, J.; PORTILLO, I.; BEUTTLE, R. Effects of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology Drug Therapy**, v. 42, n. 12, p. 921-928, 2022.

KIM, D.-L.; LEE, S.-E.; KIM, N. H. Renal protection of mineralocorticoid receptor antagonist, finerenone, in diabetic kidney disease. **Endocrinology Metabolism**, v. 38, n. 1, p. 43-55, 2023.

KRISANAPAN, P.; SANPAWITHAYAKUL, K.; PATTHARANITIMA, P.; THONGPRAYOON, C.; MIAO, J.; MAO, M. A.; SUPPADUNGSUK, S.; TANGPANITHANDEE, S.; CRAICI, I. M.; CHEUNGPASITPORN, W. 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**, v. 12, n. 1, p. 14, 2024.

LEVEY, A. S.; ECKARDT, K.-U.; DORMAN, N. M.; CHRISTIANSEN, S. L.; HOORN, E. J.; INGELFINGER, J. R.; INKER, L. A.; LEVIN, A.; MEHROTRA, R.; PALEVSKY, P. M. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. **Kidney international**, v. 97, n. 6, p. 1117-1129, 2020.

LLISTERRI, J. L.; MICÓ-PÉREZ, R. M.; VELILLA-ZANCADA, S.; RODRÍGUEZ-ROCA, G. C.; PRIETO-DÍAZ, M. Á.; MARTÍN-SÁNCHEZ, V.; BARQUILLA, A.; POLO-GARCÍA, J.; SEGURA-FRAGOSO, A.; CINZA-SANJURJO, S. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in the Spanish population attended in primary care: Results of the IBERICAN study. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 4, p. 157-165, 2021.

MATSUSHITA, K.; BALLEW, S. H.; WANG, A. Y.-M.; KALYESUBULA, R.; SCHAEFFNER, E.; AGARWAL, R. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 18, n. 11, p. 696-707, 2022.

NDUMELE, C. E.; NEELAND, I. J.; TUTTLE, K. R.; CHOW, S. L.; MATHEW, R. O.; KHAN, S. S.; CORESH, J.; BAKER-SMITH, C. M.; CARNETHON, M. R.; DESPRÉS, J.-P. A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 20, p. 1636-1664, 2023.

PAN, X. H.; TAN, B.; CHIN, Y. H.; LEE, E. C. Z.; KONG, G.; CHONG, B.; KUEH, M.; KHOO, C. M.; MEHTA, A.; MAJETY, P. Efficacy and safety of tirzepatide, GLP-1 receptor agonists, and other weight loss drugs in overweight and obesity: a network meta-analysis. **Obesity**, v. 32, n. 5, p. 840-856, 2024.

PANIZO, S.; MARTÍNEZ-ARIAS, L.; ALONSO-MONTES, C.; CANNATA, P.; MARTÍN-CARRO, B.; FERNÁNDEZ-MARTÍN, J. L.; NAVES-DÍAZ, M.; CARRILLO-LÓPEZ, N.; CANNATA-ANDÍA, J. B. Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 408, 2021.

PERKOVIC, V.; TUTTLE, K. R.; ROSSING, P.; MAHAFFEY, K. W.; MANN, J. F.; BAKRIS, G.; BAERES, F. M.; IDORN, T.; BOSCH-TRABERG, H.; LAUSVIG, N. L. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 109-121, 2024.

PITT, B.; FILIPPATOS, G.; AGARWAL, R.; ANKER, S. D.; BAKRIS, G. L.; ROSSING, P.; JOSEPH, A.; KOLKHOF, P.; NOWACK, C.; SCHLOEMER, P. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 24, p. 2252-2263, 2021.

PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 752, 2020.

RAWSHANI, A.; RAWSHANI, A.; FRANZÉN, S.; SATTAR, N.; ELIASSON, B.; SVENSSON, A.-M.; ZETHELIUS, B.; MIFTARAJ, M.; MCGUIRE, D. K.; ROSENGREN, A. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 7, p. 633-644, 2018.

SZLAGOR, M.; DYBIEC, J.; MŁYNARSKA, E.; RYSZ, J.; FRANCZYK, B. Chronic kidney disease as a comorbidity in heart failure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 2988, 2023.

VASCONCELOS, M. I. L.; DA COSTA SILVA, F. K.; FERNANDES, H. M. A.; DE CODES SOARES, I.; DE SOUSA, N. I. C.; DE OLIVEIRA SILVA, F. F.; ARAÚJO, J. L.; DO NASCIMENTO, N. P.; BARBOZA, C. D. Avaliação dos aspectos nutricionais e o risco do desenvolvimento de doenças renais crônicas. **Research, Society Development**, v. 10, n. 16, p. e176101623806-e176101623806, 2021.

WILDING, J. P.; BATTERHAM, R. L.; CALANNA, S.; DAVIES, M.; VAN GAAL, L. F.; LINGVAY, I.; MCGOWAN, B. M.; ROSENSTOCK, J.; TRAN, M. T.; WADDEN, T. A. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.

ZHENG, Z.; GENG, J.; JIANG, Y.; ZHANG, M.; YANG, R.; GE, G.; XU, H.; ZHANG, X. Kidney diseases. **Clinical Molecular Diagnostics**, p. 553-582, 2021.

ZSOM, L.; ZSOM, M.; SALIM, S. A.; FÜLÖP, T. Estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease: a critical review of estimate-based predictions of individual outcomes in kidney disease. **Toxins**, v. 14, n. 2, p. 127, 2022.