v7.n5.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

IMPACTO DOS AGONISTAS INCRETÍNICOS NA REMODELAÇÃO CARDÍACA E PROTEÇÃO RENAL EM PACIENTES NÃO DIABÉTICOS

IMPACT OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND DUAL INCRETIN AGONISTS ON CARDIAC REMODELING AND RENAL PROTECTION IN NON-DIABETIC PATIENTS

IMPACTO DE LOS AGONISTAS DE GLP-1 Y AGONISTAS DUALES DE INCRETINAS EN LA REMODELACIÓN CARDÍACA Y PROTECCIÓN RENAL EN PACIENTES NO DIABÉTICOS

Monise Maria de Moura Simeao[1], Charles Fabian de Lima[2], Tatiane Ribeiro Garcia[3], Isabella Rocha Rezende[4], Gabriel Moraes de Carvalho[5], Pedro Henrique Ferreira Guimarães[6], Matheus Oliveira Silva[7], Gabriella Miranda e Costa[8], Bianca Fernanda Rocha Gomes[9], Thiago Pereira Kovalski[10]

e757887
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i5.7887

PUBLICADO: 05/2026

RESUMO

O desenvolvimento dos agonistas incretínicos tem sido considerado um avanço relevante na farmacologia contemporânea, com evidências que sugerem uma atuação para além do controle glicêmico, possivelmente mediada pela modulação de vias inflamatórias e do estresse oxidativo. Esta revisão integrativa analisa o impacto dessas terapias na remodelação cardíaca e na proteção renal de populações não diabéticas. Metodologia: baseou-se na análise de evidências dos últimos cinco anos extraídas das bases PUBMED/MEDLINE, LILACS/BVS e SCIELO, utilizando a estratégia PICO para selecionar estudos sobre desfechos cardiorrenais. A amostra final foi composta por 8 artigos originais. Resultados: os agonistas de GLP-1 e coagonistas parecem atuar de forma pleiotrópica, associando-se a redução da massa ventricular, a mitigação da sobrecarga volêmica e a preservação da taxa de filtração glomerular. Observou-se a inibição do trocador NHE3 e possível efeito protetor de podócitos, resultando na redução da albuminúria e da fibrose intersticial. Conclusão: a administração destes compostos oferece uma estratégia promissora para a proteção cardíaca e renal, embora a medicina de precisão e a monitorização da tolerabilidade gastrointestinal sejam essenciais para a sua viabilidade clínica em pacientes não diabéticos.

PALAVRAS-CHAVE: Agonistas Incretínicos. Insuficiência Cardíaca. Proteção Renal. Não Diabéticos.

ABSTRACT

The development of incretin agonists has been considered a significant advancement in contemporary pharmacology, with evidence suggesting an action beyond glycemic control, possibly mediated by the modulation of inflammatory pathways and oxidative stress. This integrative review analyzes the impact of these therapies on cardiac remodeling and renal protection in non-diabetic populations. Methodology: it was based on the analysis of evidence from the last five years extracted from the PUBMED/MEDLINE, LILACS and SCIELO databases, using the PICO strategy to select studies on cardiorenal outcomes

[1] Médica especialista, Universidade Federal do Piauí.
[2] Graduado em Medicina, Universidade Federal de Jataí.
[3]Nutricionista especialista, Faculdade Anhanguera.
[4] Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Mineiros.
[5] Graduado em Medicina, Universidade de Rio Verde.
[6] Graduando em Medicina, Universidade de Rio Verde.
[7] Graduando em Medicina, Universidade Federal de Goiás.
[8] Graduanda em Medicina, Universidade de Rio Verde.
[9] Graduada em Nutrição, Centro Universitário Maurício de Nassau.
[10] Mestre, Universidade de Caxias do Sul.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Results: GLP-1 agonists and co-agonists appear to act pleiotropically, promoting a reduction in ventricular mass, mitigation of volume overload, and preservation of the glomerular filtration rate. Inhibition of the NHE3 exchanger and direct protection of podocytes were observed, resulting in a reduction in albuminuria and interstitial fibrosis. Conclusion: the administration of these compounds offers a promising strategy for cardiac and renal protection, although precision medicine and monitoring of gastrointestinal tolerability are essential for their clinical applicability in non-diabetic patients.

KEYWORDS: *Incretin Agonists. Heart Failure. Renal Protection. Non-Diabetics.*

RESUMEN
El desarrollo de los agonistas de la incretina ha sido considerado un avance relevante en la farmacología contemporánea, con evidencias que sugieren una actuación más allá del control glucémico, posiblemente mediada por la modulación de las vías inflamatorias y del estrés oxidativo. Esta revisión integradora analiza el impacto de estas terapias en la remodelación cardíaca y la protección renal de poblaciones no diabéticas. Metodología: se basó en el análisis de evidencias de los últimos cinco años extraídas de las bases de datos PUBMED/MEDLINE, LILACS/BVS y SCIELO, utilizando la estrategia PICO para seleccionar estudios sobre resultados cardiorrenales. Resultados: los agonistas de GLP-1 y los coagonistas parecen actuar de forma pleiotrópica, promoviendo la reducción de la masa ventricular, la mitigación de la sobrecarga volémica y la preservación de la tasa de filtración glomerular. Se observó la inhibición del intercambiador NHE3 y la protección directa de los podocitos, lo que resultó en una reducción de la albuminuria y la fibrosis intersticial. Conclusión: la administración de estos compuestos ofrece una estrategia prometedora para la protección cardíaca y renal, aunque la medicina de precisión y el control de la tolerabilidad gastrointestinal son esenciales para su viabilidad clínica en pacientes no diabéticos.

PALABRAS CLAVE: *Agonistas de Incretina. Insuficiencia Cardíaca. Protección Renal. No Diabéticos.*

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento dos agonistas incretínicos consolidou-se como um avanço significativo na farmacologia contemporânea. Originalmente concebidos para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, os análogos do glucagon-like peptide-1 (GLP-1) como liraglutida, semaglutida e exenatida e os agonistas duplos/triplos, como a tirzepatida e retatrutida, demonstraram efeitos que sugerem benefícios adicionais para além do controle glicêmico convencional. A expressão de receptores de GLP-1 em tecidos extragástricos, notadamente no miocárdio e no endotélio renal, possibilita que essas moléculas atuem diretamente na modulação da inflamação e do estresse oxidativo, independentemente da homeostase da glicose (Nauck; Meier, 2021).

A ativação desses receptores desencadeia cascatas de sinalização intracelular que resultam na inibição do inflamassoma NLRP3, um complexo multiproteico central na gênese da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

injúria tecidual crônica. Essa modulação imunometabólica é crucial para atenuar a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que são precursores diretos da hipertrofia dos cardiomiócitos (células musculares cardíacas) e patologias renais (Sridhar et al., 2020). Dessa forma, os agonistas incretínicos deixam de ser vistos apenas como hipoglicemiantes para serem compreendidos como potenciais agentes com propriedades modificadores de doença em fenótipos inflamatórios sistêmicos.

A relevância clínica deste fenômeno é evidenciada pela crescente prevalência da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) e da doença renal crônica (DRC) em populações não diabéticas. Nestes cenários, a remodelação cardíaca adversa e o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) são impulsionados por vias inflamatórias sistêmicas associadas à obesidade e à síndrome metabólica. Evidências recentes indicam que o uso de incretinomiméticos promove a redução da fibrose intersticial e melhora a função diastólica, sugerindo uma potencial mudança no manejo terapêutico e proteção orgânica cardiorrenal (Kosiborod *et al.*, 2023).

Ademais, a interação entre o sistema incretínico e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) revela uma sinergia terapêutica promissora. A sinalização via GLP-1 exerce um efeito natriurético e vasodilatador mediado pela inibição do trocador sódio-hidrogênio 3 (NHE3) no túbulo proximal, resultando na redução da pressão intraglomerular e da albuminúria. Esse mecanismo de proteção hemodinâmica ocorre de forma independente da variação do índice de massa corporal (IMC), sugerindo que a "nefroproteção incretínica" possui componentes vasculares intrínsecos que precedem os benefícios metabólicos da perda de peso (Sridhar *et al.*, 2020).

A abordagem desta pesquisa reside na necessidade de elucidar se a proteção cardíaca e renal observada é decorrente apenas da perda ponderal ou se existe um efeito pleiotrópico intrínseco aos agonistas incretínicos. Diante deste hiato no conhecimento, especialmente no que tange aos desfechos em longo prazo em indivíduos sem distúrbios glicêmicos, o objetivo desta revisão integrativa é sintetizar as evidências científicas publicadas nos últimos cinco anos sobre o impacto dessas terapias em pacientes não diabéticos, focando nos desfechos de remodelação cardíaca e preservação da função renal.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de múltiplos estudos publicados, proporcionando uma compreensão abrangente do fenômeno

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

analisado. Para a condução deste estudo, estabeleceu-se a pergunta norteadora baseada na estratégia PICO (P: Pacientes não diabéticos; I: Uso de agonistas incretínicos; C: Comparação com placebo ou terapias padrão; O: Remodelação cardíaca e proteção renal).

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED (MEDLINE), LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SCIELO. Foram selecionados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): *"(Incretins OR "GLP-1 Receptor Agonists" OR Semaglutide OR Tirzepatide) AND ("Heart Failure" OR "Ventricular Remodeling") AND ("Kidney" OR "Renal Protection" OR "Albuminuria").*

A seleção foi realizada por dois revisores independentes, com resolução de disparidades por um terceiro revisor. Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais e revisões sistemáticas publicados entre janeiro de 2021 e março de 2026. Foram excluídos relatos de caso, editoriais e estudos cujo desfecho fosse restrito a populações diabéticas. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de forma qualitativa, considerando o nível de evidência (Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos de Coorte e Análises Mecanísticas), buscando estratificar as inferências conforme o desenho de cada estudo.

Após a busca inicial dos DeCS e MeSH foram encontrados 58 artigos (54 na plataforma PUBMED, 3 na plataforma LILACS e 1 na plataforma SCIELO). Após delimitar os artigos publicados nos últimos cinco anos, restaram 44 artigos (41 na plataforma PUBMED, 2 na plataforma LILACS e 1 na plataforma SCIELO). Após aplicar o restante dos critérios de inclusão, excluir os duplicados e leitura do título e resumo, foram escolhidos 12 artigos para serem lidos na íntegra. Destes, 4 foram excluídos por apresentarem como desfecho principal a eficácia dos inibidores de SGLT2, abordando o uso de agonistas incretínicos apenas como terapia adjuvante secundária, o que divergia do foco central desta revisão sobre o impacto direto e isolado das incretinas em populações não diabéticas.

Ao final do processo, restaram 8 artigos para compor a base teórica desta revisão. Os estudos publicados antes de 2021 foram mantidos na análise devido à sua relevância para a fundamentação dos mecanismos moleculares discutidos, garantindo a densidade teórica necessária à revisão integrativa. O número limitado de artigos é justificado pela especificidade do recorte temporal e populacional, uma fronteira recente da farmacologia incretínica. A seleção rigorosa visou evitar a inclusão de evidências sem rigor científico, focando em estudos de alto impacto que permitissem uma síntese integrativa profunda em detrimento de uma análise meramente quantitativa.

A avaliação da qualidade metodológica e nível de evidência foi realizada de forma qualitativa, priorizando ensaios clínicos randomizados e meta-análises. A **Tabela 1** apresenta os

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

8 artigos que compuseram a base teórica desta revisão e inclui dados, como os autores e ano, nome do estudo, metodologia e principais resultados.

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados para compor a revisão

Autores e ano	**Nome do Estudo**	**Metodologia**	**Principais Resultados**
Galli *et al.*, 2025	Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados (99.599 pacientes).	Redução de 13% em MACE; benefícios consistentes em morte CV e infarto, mas com aumento de 63% em eventos gastrointestinais.
Razavi *et al.*, 2025	Allocation of Semaglutide According to Coronary Artery Calcium and BMI: Applying the SELECT Trial to MESA.	Estudo de modelagem clínica baseado na coorte MESA (3.129 indivíduos).	O benefício da semaglutida é maior em pacientes com alto Escore de Cálcio (CAC ≥ 300), reduzindo o NNT de 653 para 79.
Packer *et al.*, 2025	Interplay of Chronic Kidney Disease and the Effects of Tirzepatide in Patients With Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity: The SUMMIT Trial	Análise de subgrupo do ensaio clínico randomizado SUMMIT (pacientes com ICFEP e obesidade).	Tirzepatida reduziu eventos de IC independentemente da função renal; melhora da TFGe avaliada por Cistatina C em 3,3 mL/min/1,73 m².

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Borlaug *et al.*, 2025	Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial.	Análise secundária mecanística do estudo SUMMIT.	A tirzepatida reduziu a sobrecarga de volume-pressão circulatória e a inflamação sistêmica, além de atenuar a lesão cardiovascular e renal em pacientes com ICFEP e obesidade
Smolderen *et al.*, 2025	Lower risk of cardiovascular events in patients initiated on semaglutide 2.4 mg in the real-world: Results from the SCORE study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World).	Estudo observacional de mundo real (27.963 indivíduos nos EUA).	Semaglutida 2,4 mg associada à redução de 45% no risco de rMACE-5 e 70% em eventos renais graves na prática clínica diária.
Wiberg *et al.*, 2021	Efficacy of a glucagon-like peptide-1 agonist and restrictive versus liberal oxygen supply in patients undergoing coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement: study protocol for a 2-by-2 factorial designed, randomised clinical trial	Protocolo de ensaio clínico randomizado (Delineamento fatorial 2x2).	Proposta de uso da exenatida perioperatória para mitigar SIRS e lesão de isquemia-reperfusão em cirurgias cardíacas.
Siddiqui *et al.*, 2025	Sex differences in the efficacy of GLP-1 receptor agonists: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular and renal outcome trials.	Revisão sistemática e meta-análise estratificada por sexo (85.273 pacientes).	Benefícios consistentes entre sexos; mulheres apresentaram maior redução relativa no risco renal (31%) e de AVC (25%) que homens.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Brockmeyer *et al.*, 2024	Absolute treatment effects of novel antidiabetic drugs on a composite renal outcome: meta-analysis of digitalized individual patient data.	Meta-análise de dados individuais digitalizados de pacientes (90.865 participantes).	Eficácia absoluta (NNT) semelhante entre GLP-1 (85) e iSGLT2 (104); o benefício renal aumenta proporcionalmente ao risco basal do paciente.

Fonte: autores (2026)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As terapias baseadas em incretínicos fundamentam-se na simulação das ações dos hormônios naturais secretados pelo trato gastrointestinal em resposta à ingestão de nutrientes. Originalmente, essas medicações foram desenvolvidas e aprovadas para o manejo do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), com foco exclusivo no controle glicêmico via secreção de insulina dependente de glicose. No entanto, a evolução clínica sugere que seus benefícios vão além da homeostase da glicose. Atualmente, essas terapias são representadas por duas classes principais.

A primeira compreende os Agonistas do Receptor de GLP-1 (GLP-1 RA), como a liraglutida, semaglutida e exenatida, que mimetizam o peptídeo semelhante ao glucagon-1. Farmacologicamente, essas moléculas atuam na supressão do glucagon e no retardo do esvaziamento gástrico, exercendo efeitos anti-inflamatórios diretos ao nível do endotélio e dos tecidos orgânicos.

A segunda e mais recente classe é composta pelos Coagonistas ou Agonistas Duplos, representados pela tirzepatida. Esta molécula atua simultaneamente nos receptores de GLP-1 e nos receptores do Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose (GIP). A ativação concomitante dessas duas vias potencializa a modulação metabólica e a redução da gordura ectópica, oferecendo uma potência superior na proteção cardiovascular e renal em comparação aos agonistas simples. A evolução para os agonistas triplos (GLP-1/GIP/Glucagon), como a retatrutida, representa a fronteira atual desta farmacologia, visando maximizar a estabilização multissistêmica através da integração de múltiplas vias de sinalização hormonal (Galli *et al.*, 2025).

A interpretação dos benefícios dos agonistas incretínicos em pacientes não diabéticos exige a estratificação das evidências conforme sua origem. Enquanto a redução de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e a melhoria da qualidade de vida (KCCQ-CSS) são

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sustentadas por ensaios clínicos randomizados de larga escala, os mecanismos de proteção celular direta — como a modulação do inflamassoma NLRP3 e a sinalização PI3K/Akt — derivam predominantemente de estudos experimentais e protocolos de resgate orgânico. A convergência desses diferentes níveis de evidência fortalece a hipótese do efeito benéfico, embora a confirmação definitiva de desfechos renais duros em populações não diabéticas ainda aguarde a conclusão de estudos longitudinais específicos

3.1. Remodelação cardíaca e capacidade funcional em não diabéticos

A análise das evidências atuais indica que os agonistas incretínicos exercem uma proteção multissistêmica cujos efeitos transcendem o controle metabólico e a homeostase glicêmica. Segundo a meta-análise de Galli *et al.* (2025), o uso dessas moléculas resultou na redução de MACE em populações heterogêneas. Esse achado é corroborado pelo ensaio clínico randomizado *SELECT* (Lincoff *et al.*, 2023), que demonstrou que, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diagnóstico de diabetes, a semaglutida 2,4 mg reduziu o risco de morte cardiovascular e infarto do miocárdio em 20%. Tais dados estabelecem a inflamação aterosclerótica como um alvo direto da intervenção farmacológica, atuando na estabilização de placas e na modulação da resposta endotelial.

No que tange à remodelação miocárdica, o impacto na arquitetura ventricular em pacientes não diabéticos é fundamentado por mudanças hemodinâmicas e estruturais precoces. De acordo com os dados do ensaio *STEP-HFpEF* (Kosiborod *et al.*, 2023), a intervenção promoveu reduções significativas nos níveis de peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e na massa ventricular em indivíduos com ICFEP. Esses benefícios são atribuídos à modulação da gordura epicárdica e à redução do estresse oxidativo miocárdico. Conforme discutido por Nauck e Meier (2021), tais mecanismos neuro-hormonais e anti-inflamatórios precedem a perda ponderal significativa, indicando um efeito pleiotrópico direto sobre o tecido cardíaco.

A compreensão desses desfechos funcionais foi aprofundada pela análise mecanística de Borlaug *et al.* (2025). O acompanhamento por 52 semanas evidenciou que o tratamento reduziu a pressão arterial sistólica e o volume sanguíneo estimado, o que se correlacionou diretamente com a melhora na capacidade funcional medida pelo teste de caminhada de 6 minutos. A mitigação da congestão circulatória, aliada à melhora na qualidade de vida pelo escore KCCQ-CSS, aponta que o controle do volume sanguíneo e da pressão arterial são motores do benefício terapêutico. Adicionalmente, observou-se uma redução nos níveis de proteína C-reativa (PCR) e de troponina T, sinalizando que a atenuação da inflamação sistêmica de baixo grau contribui para a interrupção da lesão contínua nos cardiomiócitos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.2. Mecanismos de nefroproteção e fisiopatologia molecular

A proteção renal constitui um pilar de inovação no manejo de pacientes não diabéticos. A redução na incidência de insuficiência renal aguda, observada na análise de Galli *et al.* (2025), encontra respaldo nos achados do estudo *FLOW* (Heerspink *et al.*, 2024). Os mecanismos identificados envolvem a inibição do NHE3 no túbulo proximal renal, processo que resulta em natriurese e na atenuação da hiperfiltração glomerular. Essa sinalização molecular confere uma proteção que preserva a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em longo prazo, estabelecendo uma trajetória funcional mais estável para o órgão, mesmo na ausência de hiperglicemia.

Embora o estudo *FLOW* tenha sido conduzido em populações diabéticas, a análise de seus mecanismos sugere que a nefroproteção incretínica transcende o controle glicêmico. Nesta revisão, tais evidências são utilizadas como prova de conceito para os benefícios observados em indivíduos normoglicêmicos, nos quais a redução da inflamação tubulointersticial e a modulação do trocador NHE3 operam de forma independente da homeostase da glicose.

A eficácia da proteção renal está intrinsecamente ligada à modulação do microambiente tecidual sob a influência do tecido adiposo. A obesidade promove uma glomerulopatia característica, mediada por inflamação sistêmica e pelo acúmulo de gordura perirrenal, que exerce compressão mecânica e libera citocinas pró-inflamatórias. Hipóteses fundamentadas em modelos experimentais, como o estudo de Guo *et al.* (2018), demonstram que a sinalização via receptores de GLP-1 atua na prevenção da lesão dos podócitos por meio da inibição de vias de autofagia excessiva e apoptose celular. Esse efeito citoprotetor direto justifica a redução precoce da albuminúria observada em contextos clínicos de alta carga metabólica.

Complementarmente, a integração da dinâmica volêmica com a função estrutural renal reforça o potencial dessas terapias. Borlaug *et al.* (2025) confirmaram que a melhoria da TFGe e a redução da microalbuminúria estão associadas à descompressão do sistema circulatório, o que alivia a hipertensão glomerular. Ao reduzir a secreção de adipocitocinas e modular o tônus vascular renal, os agonistas incretínicos promovem uma estabilização da barreira de filtração. Portanto, a nefroproteção nestas terapias resulta de uma combinação entre a redução de fatores de risco sistêmicos, como a sobrecarga pressórica, e ações moleculares localizadas que preservam a integridade do néfron frente ao estresse inflamatório crônico.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.3. A tríade obesidade, ICFEP e doença renal crônica

A tríade patológica composta por obesidade, ICFEP e DRC configura um fenótipo de risco clínico e prognóstico específico. Segundo Packer *et al.* (2025), no estudo *SUMMIT*, pacientes com essa sobreposição apresentam maior gravidade de sintomas, menor tolerância ao exercício e um risco duas vezes superior de eventos de insuficiência cardíaca em comparação a indivíduos sem o componente renal. Nesse cenário, o uso da tirzepatida foi associado à redução do risco de morte cardiovascular e de agravamento da insuficiência cardíaca, com resultados que se mantiveram independentes da função renal basal dos participantes.

Em relação ao componente cardíaco, a intervenção farmacológica com agonistas incretínicos tem demonstrado potenciais resultados na melhora do estado de saúde e na capacidade funcional dos pacientes. Para além da redução ponderal isolada, a atuação dessas moléculas na gordura ectópica desempenha um papel central: a redução da adiposidade visceral e, mais especificamente, da gordura epicárdica, promove uma descompressão mecânica e metabólica das câmaras cardíacas. Conforme discutido por Borlaug *et al.* (2025), esse processo é acompanhado por uma atenuação da inflamação sistêmica e da fibrose intersticial, o que favorece diretamente a complacência ventricular e a redução das pressões de enchimento diastólico. Ao mitigar a sobrecarga de volume e a congestão circulatória, essas terapias atuam no cerne da fisiopatologia da ICFEP associada à obesidade, resultando em um remodelamento reversível que se traduz em melhor performance hemodinâmica e qualidade de vida para o paciente.

No eixo renal, a avaliação funcional apresentou um diferencial técnico através do uso da cistatina C como biomarcador. O estudo SUMMIT indicou que este marcador, menos sujeito a variações por perda de massa muscular do que a creatinina, evidenciou a manutenção da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em 52 semanas e uma redução de 25% na relação albumina/creatinina urinária. A nefroproteção observada é atribuída à inibição da reabsorção tubular de sódio e à supressão do eixo leptina-aldosterona-neprilisina, o que mitiga a inflamação tubulointersticial e estabiliza a função orgânica dentro da síndrome cardiovascular-renal-metabólica (CKM).

A versatilidade dos agonistas incretínicos manifesta-se também em cenários de alta complexidade que exigem proteção orgânica imediata. O protocolo de Wiberg *et al.* (2021) fundamenta o uso da exenatida para mitigar danos isquêmicos e a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) em pacientes submetidos a cirurgias cardíacas com circulação extracorpórea (CEC). Nesse contexto, a proteção perioperatória é mediada pela ativação das

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

vias de sobrevivência celular PI3K/Akt, que reduzem o estresse oxidativo agudo no miocárdio e no endotélio renal.

3.4. Medicina de precisão, estratificação por sexo e evidências de mundo real

A personalização da terapia incretínica em pacientes não diabéticos adota princípios de medicina de precisão ao integrar biomarcadores de imagem para a predição de resposta terapêutica. Razavi *et al.* (2025) demonstraram que o benefício derivado do uso da semaglutida é dependente da carga de cálcio na artéria coronária (CAC), sugerindo que o índice de massa corporal (IMC) isolado é insuficiente para estimar a redução de risco. Indivíduos com CAC ≥ 300 apresentam riscos superiores para MACE e IC, o que se traduz em um Número Necessário para Tratar (NNT) drasticamente inferior (NNT = 79) quando comparado a indivíduos com CAC zero (NNT = 653). Esse cenário reforça a tese de Blaha *et al.* (2019) sobre a estabilização da placa aterosclerótica como um desfecho primário da intervenção em indivíduos com aterosclerose subclínica já estabelecida.

Somado à estratificação por imagem, o dimorfismo sexual biológico emerge como uma variável relevante na modulação dos resultados. A meta-análise de Siddiqui *et al.* (2025), abrangendo mais de 85 mil pacientes, aponta que os benefícios cardiorrenais são verificados em ambos os sexos, contudo, com magnitudes distintas em certos desfechos. Observou-se uma redução de 31% nos desfechos renais compostos em mulheres, frente a 20% em homens, além de uma proteção cerebrovascular mais acentuada no sexo feminino, com redução de 25% no risco de acidente vascular cerebral (AVC). Embora barreiras históricas à inclusão feminina em ensaios como o *HARMONY* (Hernandez *et al.*, 2018) tenham limitado a análise de perfis de segurança específicos, os dados atuais sugerem que a farmacodinâmica das incretinas pode oferecer vantagens particulares na microcirculação e na proteção endotelial feminina.

A convergência desses fatores de precisão encontra validação definitiva nos dados de prática clínica cotidiana. O estudo *SCORE* (Smolderen *et al.*, 2025) confirmou que, em cenários de mundo real, o uso da semaglutida 2,4 mg foi associado a uma redução no risco de MACE, na incidência de eventos renais graves (MAKE) ou complicações decorrentes da obesidade. Esses percentuais superam as estimativas de eficácia obtidas em ambientes controlados de ensaios clínicos, sugerindo que a terapia é capaz de capturar uma parcela da população de alto risco que frequentemente é excluída de protocolos de pesquisa rigorosos. Assim, a integração da medicina de imagem, das nuances de sexo e dos dados consolida um modelo de tratamento que é simultaneamente individualizado e abrangente. (Ndumele *et al.*, 2023)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3.5. Eficácia absoluta e perspectivas clínicas

A meta-análise da eficácia absoluta conduzida por Brockmeyer *et al.* (2024), a partir da digitalização de dados individuais de 90.865 participantes, permite uma comparação direta entre o impacto real das novas terapias sobre o desfecho renal composto. O estudo demonstrou uma equivalência estatística entre os agonistas de GLP-1 e os inibidores de SGLT2 (iSGLT2) no cenário de prevenção nefroprotetora, com um NNT estimado em 85 para a classe incretínica em um acompanhamento de 36 meses. Essa paridade nos resultados absolutos sugere que, embora as rotas moleculares divirjam — com as incretinas priorizando vias anti-inflamatórias e os iSGLT2 atuando primariamente na hemodinâmica glomerular —, ambas as classes convergem para a preservação da integridade estrutural do néfron.

A análise de Brockmeyer *et al.* (2024) reforça que a eficácia absoluta é estritamente proporcional ao risco basal da população. Essa dinâmica é ilustrada pela drástica variação do NNT entre diferentes perfis de pacientes: enquanto em populações de menor risco renal, como no estudo *CANVAS* (Neal *et al.*, 2017), o NNT para prevenir um evento composto em três anos foi de 110, em coortes com doença renal avançada e macroalbuminúria, como no estudo *CREDENCE* (Perkovic *et al.*, 2019), esse valor caiu para 25. Tais achados consolidam o entendimento de que a intervenção com agonistas incretínicos em pacientes não diabéticos deve ser priorizada naqueles que já apresentam marcadores de lesão subclínica, como a redução da TFGe ou a presença de cálcio coronário elevado, conforme proposto por Razavi *et al.* (2025).

A evolução tecnológica da classe aponta para a transição dos agonistas simples e duplos para os triagonistas, como a retatrutida (GLP-1/GIP/Glucagon). Essas novas moléculas prometem uma escala de eficácia ainda superior na redução da gordura ectópica e na estabilização da arquitetura miocárdica e renal. Contudo, essa potência terapêutica impõe desafios de manejo. Segundo os dados de Galli *et al.* (2025), o incremento na proteção cardiovascular e na mortalidade global está intrinsecamente ligado a um aumento na incidência de eventos adversos gastrointestinais. Assim, o novo paradigma da estabilização orgânica multissistêmica exige não apenas a seleção criteriosa da molécula, mas uma estratégia de titulação de dose que equilibre o benefício nefroprotetor absoluto com a tolerabilidade do paciente.

Apesar do entusiasmo terapêutico, a expansão do uso dessas moléculas em não diabéticos impõe desafios éticos e econômicos, especialmente no que tange ao custo-efetividade e à garantia de acesso para indicações cardiorrenais comprovadas *versus* o uso puramente estético. A segurança em longo prazo e a durabilidade dos benefícios após a eventual

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

descontinuação por intolerância gastrointestinal permanecem como lacunas que demandam ensaios clínicos prospectivos com seguimento estendido.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências acumuladas nos últimos cinco anos sugerem que os agonistas incretínicos podem atuar como importantes pilares da proteção cardiorrenal em pacientes não diabéticos, transcendendo sua função original como agentes antidiabéticos. A integração dos achados de eficácia em mundo real (*SCORE*) com os mecanismos de neuroinflamação e proteção de podócitos (*SUMMIT*) define uma nova era na clínica médica. Os dados sintetizados nesta revisão demonstram que a estabilização da estrutura ventricular e a preservação da função renal ocorrem por meio de vias que transcendem o controle metabólico e a redução ponderal. O futuro da terapia em não diabéticos reside na aplicação da medicina de precisão, onde biomarcadores como a Cistatina C e o Escore de Cálcio permitem identificar indivíduos nos quais o benefício absoluto justifica o custo e a complexidade do manejo farmacológico, mitigando de forma integrada o espectro da síndrome cardiovascular-renal-metabólica.

No componente cardiovascular, a terapia associou-se à mitigação da sobrecarga volêmica e pressórica, favorecendo a complacência miocárdica e a capacidade funcional em fenótipos de ICFEP. Simultaneamente, a nefroproteção manifestou-se pela redução da hiperfiltração e da albuminúria, com benefícios identificados de forma equitativa entre os sexos biológicos. A transição para terapias combinadas com inibidores de SGLT2 e o uso de novos agonistas duplos e triplos indicam um efeito aditivo na proteção orgânica, embora a monitorização da tolerabilidade gastrointestinal permaneça como fator determinante para a continuidade do tratamento.

A integração dos achados de ensaios clínicos controlados com dados de prática clínica real reforça a viabilidade dessas terapias na prevenção de eventos cardiovasculares e renais graves em populações não diabéticas de alto risco. A estratificação baseada em biomarcadores como o escore de cálcio coronário e a cistatina C define um modelo de medicina de precisão, permitindo identificar os indivíduos com maior potencial de redução absoluta de risco. Conclui-se que os agonistas incretínicos parecem atuar como possíveis agentes modificadores da trajetória de danos orgânicos, sendo necessária a continuidade de estudos sobre a durabilidade desses efeitos e a otimização de estratégias de manejo clínico em longo prazo.

Apesar das evidências apresentadas, esta revisão integrativa possui limitações inerentes à heterogeneidade dos desenhos dos estudos analisados e ao tempo de acompanhamento

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

relativamente curto das novas moléculas, o que restringe a análise dos desfechos de segurança e eficácia em prazos maiores. No entanto, a importância do tema é inquestionável, dado que a redefinição dos agonistas incretínicos como agentes de estabilização cardiorrenal pode alterar o prognóstico de populações não diabéticas com sobreposição de obesidade e disfunção orgânica. O futuro reserva a consolidação dos agonistas triplos como moléculas promissoras, visando refinar a seleção de pacientes e otimizar a relação custo-efetividade das terapias. Espera-se que estudos longitudinais de larga escala elucidem a durabilidade da proteção orgânica após a estabilização ponderal, consolidando essas terapias como importantes pilares no manejo da saúde cardiovascular e renal global.

REFERÊNCIAS

BLAHA, M. J. et al. All-cause and cause-specific mortality in individuals with zero or minimal coronary artery calcium. **Atherosclerosis**, v. 294, p. 72-79, 2019.

BORLAUG, B. A. et al. Effects of tirzepatide on circulatory overload and end-organ damage in heart failure with preserved ejection fraction and obesity: a secondary analysis of the SUMMIT trial. **Nature Medicine**, v. 31, n. 2, p. 544-551, fev. 2025.

BROCKMEYER, M. et al. Absolute treatment effects of novel antidiabetic drugs on a composite renal outcome: meta-analysis of digitalized individual patient data. **Journal of Nephrology**, v. 37, n. 2, p. 309-321, 2024.

GALLI, M. et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 86, n. 20, p. 1805–1819, nov. 2025.

GUO, H. et al. Glucagon-like peptide-1 analog prevents obesity-related glomerulopathy by inhibiting autophagy overactivation in podocytes. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 314, n. 2, p. F181-F189, 2018.

HEERSPINK, H. J. L. et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the FLOW trial. **The New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 109-121, 2024.

HERNANDEZ, A. F. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes (Harmony Outcomes). **The Lancet**, v. 392, n. 10157, p. 1519-1529, 2018.

KOSIBOROD, M. N. et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 12, p. 1069-1084, 2023.

LINCOFF, A. M. et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin-based therapies: challenges, hopes, and promised successes. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 9, n. 8, p. 525-544, 2021.

NDUMELE, C. E. et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. **Circulation**, v. 148, n. 20, p. 1606-1635, 2023.

NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 7, p. 644-657, 2017.

PACKER, M. et al. Interaction of Chronic Kidney Disease and the Effects of Tirzepatide (SUMMIT Trial). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 85, n. 18, p. 1721–1735, maio 2025.

PERKOVIC, V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 24, p. 2295-2306, 2019.

RAZAVI, A. C. et al. Allocation of Semaglutide According to Coronary Artery Calcium and BMI: Applying the SELECT Trial to MESA. **Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc Imaging**, v. 18, n. 4, p. 451-461, abr. 2025.

SIDDIQUI, H. F. et al. Sex differences in the efficacy of GLP-1 receptor agonists. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 27, n. 12, p. 6847-6856, dez. 2025.

SMOLDEREN, K. G. et al. Lower risk of cardiovascular events in patients initiated on semaglutide 2.4 mg in the real-world: Results from the SCORE study (Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity in the Real World). **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 27, n. 11, p. 6691-6704, nov. 2025.

SRIDHAR, V. S. et al. Making a case for the combined use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for cardiorenal protection. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 4, p. 467-477, 2020.

WIBERG, S. et al. Efficacy of a glucagon-like peptide-1 agonist and restrictive versus liberal oxygen supply in patients undergoing coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement: study protocol for a 2-by-2 factorial designed, randomised clinical trial. **British Medical Journal Open**, v. 11, n. 11, p. e052340, 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.