



**POTENCIAL NEFROPROTECTOR DA SEMAGLUTIDA EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÔNICA: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

**NEPHROPROTECTIVE POTENTIAL OF SEMAGLUTIDE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: CLINICAL EVIDENCE AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES**

**POTENCIAL NEFROPROTECTOR DE LA SEMAGLUTIDA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: EVIDENCIA CLÍNICA Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS**

 <https://doi.org/10.56238/levv16n54-025>

**Data de submissão:** 05/10/2025

**Data de publicação:** 05/11/2025

**Valéria Goulart Viana**  
Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá (MG)  
E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

**Lucrécia Furlan**

Graduanda em Medicina  
Instituição: Centro Universitário Campo Real – Guarapuava  
E-mail: med-lucreciafurlan@camporeal.edu.br

**Luanna Cristina dos Santos Bessa**  
Medicina

Instituição: Universidade Gama Filho  
E-mail: dluannabessa@gmail.com

**Melissa Hebling ALEN Loureiro**

Medicina  
Instituição: Faculdade Santa Marcelina  
E-mail: heblingmelissa@gmail.com

**Laís Burato**

Médica  
Instituição: Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)  
E-mail: laisburato@hotmail.com

**Suleimane Baldé**  
Medicina

Instituição: Universidade Federal de Alagoas (UFAL)  
E-mail: suleimane.balde@famed.ufal.br



**Manoela Bassani Castro**

Médica

Instituição: Universidade Positivo – Curitiba (PR)

E-mail: manoela2401@gmail.com

**Fernando Antonio Barbosa da Silva Filho**

Médico

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: fernando.abs97@gmail.com

**Giovanna Sarturi**

Médica

Instituição: Universidade Luterana do Brasil (ULBRA-RS)

E-mail: gisarturi@hotmail.com.br

**André Luís Bastos Lima**

Médico

Instituição: Universidade CEUMA – Campus Imperatriz

E-mail: andre\_luis\_bastos\_lima@hotmail.com

**Gedeão Batista de Oliveira**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC)

E-mail: gedeaooleiveira@msn.com

**Arthur Santos Marquezini**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA)

E-mail: arthur\_marquezini@hotmail.com

**Norton Martins de Barros**

Acadêmico de Medicina

Instituição: Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA)

E-mail: nm.barros.2025@aluno.unila.edu.br

**Deangelo Claudio Gomes de Lima**

Médico

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

E-mail: deangelo\_claudio@hotmail.com

**Jemina Vieira e Freitas Lourenço**

Médica

Instituição: Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

E-mail: jeminavieira@hotmail.com

**Felipe Magalhães Castro**

Bacharel em Ciências Militares

Instituição: Academia da Força Aérea

E-mail: felipecastropqd@gmail.com



**Jessica Regina Giacomelli**

Médica

Instituição: Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

E-mail: jessicagiacomelli.med@outlook.com

**Matheus Freitas Silva**

Médico

Instituição: Faculdade Brasileira de Cachoeiro de Itapemirim

E-mail: matheusfreitas.sv@gmail.com

**Letícia Antunes Moreira**

Acadêmica de Medicina

Instituição: Centro Universitário Atenas

E-mail: leticiamoreiraantunes@gmail.com

**Vitória Zamecki Andrade Nepomuceno**

Médica

Instituição: Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro

E-mail: vitorianepomed@gmail.com

**Fabricio Malnique**

Médico

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

E-mail: fabricio\_malnique@hotmail.com

## **RESUMO**

A doença renal crônica (DRC) é uma das complicações mais prevalentes e impactantes do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), estando associada a altos índices de morbimortalidade. Embora terapias tradicionais, como os inibidores do SRAA e os inibidores de SGLT2, ofereçam benefícios reconhecidos, ainda há significativa progressão da DRC em muitos pacientes. Nesse cenário, a semaglutida, um agonista do receptor GLP-1, tem se destacado por seus potenciais efeitos nefroprotetores além do controle glicêmico. Este artigo tem como objetivo revisar criticamente as evidências científicas atuais sobre os efeitos renais da semaglutida em pacientes com DM2 e DRC. Trata-se de uma revisão narrativa baseada em ensaios clínicos, estudos observacionais, análises mecanísticas e meta-análises publicadas entre 2018 e 2025. Os principais achados apontam para benefícios significativos na redução da albuminúria, estabilização da taxa de filtração glomerular (TFG), menor progressão para insuficiência renal terminal e redução de eventos cardiovasculares. Os mecanismos subjacentes envolvem modulação hemodinâmica glomerular, efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos, e melhora na sensibilidade à insulina. A consistência dos dados em diferentes contextos clínicos reforça o papel emergente da semaglutida como agente cardiorrenal. Conclui-se que a semaglutida representa uma abordagem terapêutica promissora, com potencial para transformar o manejo da DRC em pacientes com DM2.

**Palavras-chave:** Semaglutida. Doença Renal Crônica. Diabetes Tipo 2. Agonistas do GLP-1. Nefroproteção. Albuminúria.

## **ABSTRACT**

Chronic kidney disease (CKD) is one of the most prevalent and impactful complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), associated with high morbidity and mortality rates. Although conventional therapies, such as RAAS inhibitors and SGLT2 inhibitors, provide recognized benefits, many patients still experience progressive kidney function decline. In this context, semaglutide, a GLP-1 receptor agonist, has gained attention for its potential nephroprotective effects beyond glycemic control. This article aims to critically review current scientific evidence on the renal effects of semaglutide in



patients with T2DM and CKD. A narrative review was conducted based on clinical trials, observational studies, mechanistic analyses, and meta-analyses published between 2018 and 2025. The main findings indicate significant benefits in reducing albuminuria, stabilizing estimated glomerular filtration rate (eGFR), lowering progression to end-stage renal disease, and reducing cardiovascular events. The underlying mechanisms include glomerular hemodynamic modulation, anti-inflammatory and antifibrotic effects, and improved insulin sensitivity. The consistency of results across various clinical contexts reinforces the emerging role of semaglutide as a cardio-renal therapeutic agent. In conclusion, semaglutide represents a promising therapeutic approach with potential to transform the management of CKD in patients with T2DM.

**Keywords:** Semaglutide. Chronic Kidney Disease. Type 2 Diabetes. GLP-1 Receptor Agonists. Nephroprotection. Albuminuria.

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las complicaciones más frecuentes e impactantes de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Si bien las terapias tradicionales, como los inhibidores del SRAA y los inhibidores del SGLT2, ofrecen beneficios reconocidos, muchos pacientes aún experimentan una progresión significativa de la ERC. En este contexto, la semaglutida, un agonista del receptor GLP-1, se ha destacado por sus potenciales efectos nefroprotectores, además de su capacidad para controlar la glucemia. Este artículo tiene como objetivo revisar críticamente la evidencia científica actual sobre los efectos renales de la semaglutida en pacientes con DM2 y ERC. Se trata de una revisión narrativa basada en ensayos clínicos, estudios observacionales, análisis mecanísticos y metaanálisis publicados entre 2018 y 2025. Los principales hallazgos apuntan a beneficios significativos en la reducción de la albuminuria, la estabilización de la tasa de filtración glomerular (TFG), el retraso en la progresión a la insuficiencia renal terminal y la reducción de eventos cardiovaseulares. Los mecanismos subyacentes incluyen la modulación hemodinámica glomerular, efectos antiinflamatorios y antifibróticos, y una mayor sensibilidad a la insulina. La consistencia de los datos en diferentes contextos clínicos refuerza el papel emergente de la semaglutida como agente cardiorrenal. Se concluye que la semaglutida representa una opción terapéutica prometedora con el potencial de transformar el manejo de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo 2.

**Palabras clave:** Semaglutida. Enfermedad Renal Crónica. Diabetes Tipo 2. Agonistas Del GLP-1. Nefroprotección. Albuminuria.



## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma das complicações microvasculares mais prevalentes e impactantes do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), associada a elevada morbimortalidade cardiovascular e progressiva perda da função renal. Estima-se que cerca de 40% dos indivíduos com DM2 desenvolverão algum grau de comprometimento renal ao longo da vida, o que evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes para retardar a evolução da doença (BIOMEDICINES, 2022; MAHAFFEY et al., 2024).

Historicamente, o tratamento da DRC em pacientes diabéticos baseou-se no controle glicêmico intensivo, no uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e, mais recentemente, em inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i) (NEFROLOGIA, 2023; BUENO et al., 2022). Embora essas abordagens tenham reduzido a taxa de progressão em parte dos pacientes, muitos continuam a apresentar declínio funcional renal, o que impulsiona a busca por intervenções adicionais com ação nefroprotetora comprovada (LONG et al., 2024).

Entre as terapias emergentes, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs) têm ganhado destaque, não apenas pelo controle metabólico, mas também por seus efeitos extrapancreáticos. A semaglutida, pertencente a essa classe, foi inicialmente aprovada para o manejo do DM2 e da obesidade, mas vem sendo progressivamente estudada por seu potencial benefício direto sobre o parênquima renal, independente da ação hipoglicemiante (PRATLEY et al., 2024; RAO et al., 2024).

Estudos clínicos recentes sugerem que os efeitos renais da semaglutida são mediados por múltiplos mecanismos, incluindo redução da inflamação glomerular, modulação hemodinâmica, diminuição da fibrose intersticial e preservação da taxa de filtração glomerular (TFG). Além disso, observou-se redução sustentada da albuminúria em diferentes estágios da DRC, mesmo em pacientes com risco cardiovascular elevado (KRAJEWSKA et al., 2024; PHARMACEUTICS, 2025; APPERLOO et al., 2024).

O FLOW Trial, principal ensaio clínico randomizado a abordar diretamente os desfechos renais da semaglutida em pacientes com DM2 e DRC, demonstrou redução significativa nos eventos compostos relacionados à progressão da doença, como necessidade de terapia renal substitutiva, agravamento da albuminúria e declínio acentuado da TFG (PERKOVIC et al., 2024; MAHAFFEY et al., 2024). Subanálises do estudo evidenciaram manutenção do efeito protetor mesmo entre pacientes com insuficiência cardíaca e risco cardiovascular aumentado (PRATLEY et al., 2024).

Estudos observacionais também têm contribuído com dados relevantes, apontando para consistência dos efeitos renais e cardiovasculares da semaglutida em diferentes populações, inclusive entre pacientes já em uso de outras classes terapêuticas, como SGLT2i e inibidores do SRAA. Esses



resultados sugerem um possível efeito aditivo e sinérgico no manejo da nefropatia diabética (DE LUCAS et al., 2022; HADJADJ et al., 2025; GARCÍA DE LUCAS et al., 2023).

Diante do panorama atual e da crescente base de evidências clínicas e fisiopatológicas, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente a literatura científica disponível sobre o uso da semaglutida em pacientes com DM2 e DRC. Serão discutidos seus mecanismos de ação renal, benefícios terapêuticos potenciais e implicações clínicas no contexto da prática nefrológica contemporânea.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma **revisão narrativa da literatura** com abordagem qualitativa, descritiva e exploratória, cujo objetivo foi reunir, analisar e discutir criticamente as evidências clínicas, fisiopatológicas e terapêuticas sobre o uso da semaglutida em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC), com ênfase em seus potenciais efeitos nefroprotetores. Optou-se por esse tipo de revisão por permitir a integração de diferentes tipos de estudos, ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises e investigações pré-clínicas, oferecendo uma visão ampla e atualizada do tema.

A busca por artigos científicos foi realizada entre agosto e outubro de 2025 nas seguintes bases de dados: **PubMed/MEDLINE**, **Scopus**, **Web of Science**, **SciELO** e **Google Scholar**. Foram utilizadas estratégias de busca com combinações dos descritores controlados (DeCS/MeSH): "*Semaglutide*", "*Chronic Kidney Disease*", "*Type 2 Diabetes Mellitus*", "*Diabetic Nephropathy*", "*Renal Outcomes*", "*Nephroprotection*", além de termos livres relacionados.

Os critérios de **inclusão** foram:

- (a) artigos originais publicados entre **2018 e 2025**,
- (b) estudos em humanos e modelos animais com relevância translacional,
- (c) publicações nos idiomas **português, inglês ou espanhol**,
- (d) acesso ao texto completo, e
- (e) estudos com dados relacionados à função renal, nefroproteção ou desfechos renais em pacientes com DM2 tratados com semaglutida.

Foram **excluídos**:

- (a) artigos duplicados,
- (b) estudos com foco exclusivo em outras classes farmacológicas,
- (c) publicações de opinião não baseadas em evidência científica (ex: editoriais, cartas ao editor),
- (d) estudos com dados insuficientes sobre função renal, e
- (e) trabalhos exclusivamente voltados para o diabetes tipo 1.



A triagem foi realizada inicialmente por leitura dos títulos e resumos, seguida pela leitura integral dos textos elegíveis. A seleção e análise dos artigos foram realizadas por dois revisores de forma independente. As divergências foram resolvidas por consenso, com base na relevância e na qualidade metodológica dos estudos. Após o processo de seleção, foram incluídos **35 artigos** que atenderam aos critérios estabelecidos, divididos em cinco categorias temáticas: (1) ensaios clínicos e estudos observacionais; (2) revisões sistemáticas e meta-análises; (3) estudos mecanísticos e pré-clínicos; (4) revisões narrativas e guias clínicos; (5) estudos complementares e regionais.

O presente estudo não envolveu coleta de dados primários com seres humanos e, portanto, **não exigiu aprovação por comitê de ética em pesquisa**. A revisão respeitou os princípios éticos da integridade científica, com rigor na identificação e citação das fontes utilizadas.

### **3 RESULTADO E DISCUSSÃO**

#### **3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO DIABETES TIPO 2**

As alterações funcionais e estruturais que caracterizam a nefropatia diabética resultam de um conjunto complexo de alterações hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias, que levam à lesão progressiva do néfron e à perda da função renal. Em muitos casos, o processo é silencioso em sua fase inicial, tendo a microalbuminúria persistente como primeiro marcador detectável de disfunção glomerular (MAHAFFEY et al., 2024).

A hiperglicemia crônica desempenha papel central na fisiopatologia da doença, induzindo glicotoxicidade e estresse oxidativo, os quais ativam vias inflamatórias e promovem a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs). Esses compostos desencadeiam disfunção endotelial, expansão mesangial e comprometimento da integridade da membrana basal (ZHOU et al., 2024). Em paralelo, ocorre ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), com consequente vasoconstrição da arteriola eferente e aumento da pressão intraglomerular, favorecendo a hiperfiltração e o dano podocitário (TUTTLE et al., 2020).

A progressão da DRC está fortemente associada à expressão de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e fatores fibrogênicos, como o TGF- $\beta$ , que estimulam fibrose túbulo-intersticial e esclerose glomerular (BJORNSTAD et al., 2022; KOVESDY et al., 2024). Essa cascata leva à queda gradual da taxa de filtração glomerular (TFG), culminando frequentemente na necessidade de terapia renal substitutiva.

Outros fatores agravantes incluem a resistência à insulina, que favorece lipotoxicidade nos túbulos proximais e disfunção mitocondrial (CHRISTENSEN et al., 2023), além da hipertensão arterial, altamente prevalente nesse grupo, que agrava o dano hemodinâmico e acelera a evolução da doença (DE LUCA et al., 2024).



No plano clínico, a DRC em diabéticos permanece subdiagnosticada nas fases iniciais, comprometendo oportunidades de intervenção precoce. A avaliação rotineira da TFG estimada e da albuminúria é essencial para a estratificação de risco e definição da estratégia terapêutica. Nas últimas décadas, agentes com efeitos diretos sobre o rim, como os inibidores do SGLT2 e os agonistas do GLP-1, têm demonstrado benefícios adicionais ao tratamento convencional com inibidores do SRAA (LIU et al., 2024; KRAJEWSKA et al., 2024).

Diante desse cenário multifatorial, compreender a fisiopatologia da DRC associada ao DM2 é crucial para justificar o uso de intervenções que atuem em múltiplas frentes, como a semaglutida, cujos efeitos não se restringem ao controle glicêmico, mas também alcançam vias inflamatórias, oxidativas e fibrogênicas. No entanto, apesar da sólida base teórica, ainda há necessidade de estudos que elucidem a eficácia dessas terapias em fases mais avançadas da doença e em subgrupos específicos de pacientes.

### 3.2 MECANISMOS RENAS DE AÇÃO DA SEMAGLUTIDA

A semaglutida é um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RA), inicialmente desenvolvido para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com eficácia comprovada no controle glicêmico e na redução ponderal. Entretanto, evidências recentes apontam para um papel multifatorial da molécula na proteção renal, que ultrapassa seus efeitos hipoglicemiantes tradicionais (APPERLOO et al., 2024; KRAJEWSKA et al., 2024).

Os principais mecanismos envolvidos nessa ação renoprotetora incluem a modulação hemodinâmica glomerular, a atenuação da inflamação intrarrenal, a inibição da fibrose intersticial e a melhora do perfil metabólico sistêmico. Em conjunto, esses efeitos contribuem para retardar a progressão da doença renal crônica (CHRISTENSEN et al., 2023). Uma das vias mais estudadas refere-se à redução da pressão intraglomerular, mediada por vasodilatação da arteriola aferente e relaxamento do músculo liso vascular, o que ajuda a prevenir a hiperfiltração, fenômeno comum nas fases iniciais da nefropatia diabética (BJORNSTAD et al., 2022).

Do ponto de vista inflamatório, estudos em modelos animais demonstraram redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- $\alpha$ , bem como inibição da via do fator de transcrição NF- $\kappa$ B, um dos principais mediadores da inflamação crônica renal (CHRISTENSEN et al., 2023). Além disso, há evidências de diminuição do estresse oxidativo e da apoptose nos túbulos proximais, com consequente preservação da arquitetura renal (PHARMACEUTICS, 2025).

Quanto à fibrose intersticial, a semaglutida parece atuar negativamente sobre a via TGF- $\beta$ 1/Smad3, responsável pela deposição de matriz extracelular e esclerose glomerular progressiva (KRAJEWSKA et al., 2024). Esse potencial antifibrótico tem sido correlacionado à preservação funcional em modelos pré-clínicos e em subanálises de grandes ensaios clínicos (APPERLOO et al., 2024).



Outro mecanismo relevante envolve a melhora da sensibilidade à insulina, com consequente redução da lipotoxicidade e acúmulo de triglicerídeos nos túbulos renais, efeito particularmente útil em pacientes com síndrome metabólica ou obesidade (BJORNSTAD et al., 2022). A redução sustentada da albuminúria, observada tanto em estudos experimentais quanto clínicos, representa um marcador indireto robusto da ação protetora da droga sobre o parênquima renal (MAHAFFEY et al., 2024; DE LUCAS et al., 2023).

Assim, a semaglutida atua de forma integrada em múltiplos eixos fisiopatológicos da progressão da DRC no DM2, sendo considerada uma candidata promissora dentro do conceito contemporâneo de terapias cardiorrenais multifuncionais. No entanto, apesar desses mecanismos plausíveis e bem descritos, ainda são necessários estudos translacionais e clínicos que confirmem a extensão e durabilidade desses efeitos em populações mais diversas e em estágios avançados da doença.

### 3.3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: ENSAIOS RANDOMIZADOS

Os ensaios clínicos randomizados representam o mais alto nível de evidência científica para a avaliação de intervenções terapêuticas. No contexto da doença renal crônica (DRC) associada ao diabetes tipo 2 (DM2), estudos com semaglutida têm demonstrado resultados consistentes e promissores quanto à sua eficácia nefroprotetora. O principal deles foi publicado em 2024, sob a sigla **FLOW** (*Finding the Effect of Semaglutide in Diabetic Kidney Disease*), um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu mais de 3.500 pacientes com DM2 e DRC em diferentes estágios (PERKOVIC et al., 2024). Os participantes foram acompanhados por um período médio de 3,4 anos, recebendo semaglutida subcutânea uma vez por semana (1 mg ou 2 mg) ou placebo, além do tratamento padrão (incluindo SGLT2i e inibidores do SRAA, quando indicados). Os resultados mostraram uma redução de 24% no risco de desfechos renais compostos, como progressão para terapia renal substitutiva, duplicação da creatinina sérica e morte por causas renais. Contudo, vale destacar que a pesquisa excluiu pacientes em estágios mais avançados da DRC, como aqueles com TFG abaixo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou em hemodiálise, o que limita a aplicabilidade direta dos achados a essa população. Além disso, os desfechos renais, embora significativos, foram analisados como um desfecho composto, o que pode obscurecer a magnitude do efeito em cada componente individualmente.

Subanálises derivadas da mesma investigação mostraram que os benefícios da semaglutida foram consistentes em todos os estágios da doença renal, com efeitos particularmente relevantes na redução da albuminúria e na preservação da taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) ao longo do tempo (MAHAFFEY et al., 2024). Houve também impacto positivo na redução de eventos



cardiovasculares maiores (MACE), como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, sobretudo entre indivíduos com maior comprometimento renal.

Em outra análise focada em desfechos cardíacos, observou-se redução significativa na hospitalização por insuficiência cardíaca entre os pacientes tratados com semaglutida (PRATLEY et al., 2024). Esses dados reforçam o perfil de proteção cardiorrenal integrada da molécula, alinhando-se ao conceito contemporâneo de abordagens terapêuticas multissistêmicas para populações de alto risco.

Além desse ensaio pivotal, evidências complementares provêm de análises secundárias de estudos prévios, como o SUSTAIN-6. Embora não tenha tido desfechos renais como foco primário, esse estudo identificou redução significativa na progressão da albuminúria, sugerindo efeitos precoces sobre o rim (WANNER et al., 2019).

Importante destacar que muitos desses ensaios incluíram participantes em uso concomitante de medicamentos reconhecidos pela proteção renal, como SGLT2i e inibidores do SRAA, o que evidencia o efeito aditivo da semaglutida em esquemas terapêuticos já estabelecidos. Esses achados apoiam o uso combinado e individualizado da droga em pacientes com DRC e DM2 (YANG; LIU, 2024).

Dessa forma, os estudos randomizados mais recentes fortalecem a compreensão da semaglutida como agente com benefícios renais robustos e clinicamente significativos, com potencial para modificar o curso evolutivo da DRC em pacientes diabéticos.

### 3.4 ESTUDOS OBSERVACIONAIS COM SEMAGLUTIDA NA DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Além dos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais têm desempenhado papel importante na avaliação da eficácia e segurança da semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC), especialmente em cenários de prática clínica real. Esses estudos fornecem dados complementares sobre desfechos clínicos relevantes, como evolução da albuminúria, variações da taxa de filtração glomerular (TFG) e resposta terapêutica em subgrupos com diferentes estágios da doença.

Em um estudo retrospectivo conduzido por Long et al. (2024), que avaliou prontuários eletrônicos de pacientes com falência renal, a semaglutida demonstrou boa tolerabilidade, com melhora no controle glicêmico e estabilização da função renal, mesmo em indivíduos com TFG inferior a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Os achados são relevantes por indicarem possível segurança do fármaco em estágios mais avançados da DRC, uma população frequentemente excluída dos ensaios clínicos.

De maneira semelhante, Bueno et al. (2022) acompanharam 312 pacientes com DM2 e DRC em uso ambulatorial de semaglutida, observando reduções significativas nos níveis de albuminúria e hemoglobina glicada (HbA1c), sem registro de eventos adversos renais graves. Realizado no Brasil, o estudo reforça a aplicabilidade do tratamento em contextos de saúde pública e privada.



Na Espanha, García de Lucas et al. (2023) estratificaram os resultados conforme o estágio da DRC e identificaram melhora da TFG estimada e menor necessidade de intensificação com insulina entre pacientes com função renal moderadamente reduzida. Esses dados sugerem manutenção da eficácia glicêmica e potencial benefício renal mesmo em estágios mais comprometidos da função renal.

Adicionalmente, Yabe et al. (2023) avaliaram pacientes asiáticos com DM2 e DRC, observando redução sustentada da albuminúria, melhora da HbA1c e menor progressão para doença renal terminal. A presença de síndrome metabólica ou obesidade não comprometeu a resposta ao tratamento, o que amplia a aplicabilidade da semaglutida em diferentes perfis étnicos e metabólicos.

Outro dado de relevância foi trazido por Wang e Xie (2025), que analisaram mais de 1.200 prontuários e relataram menor taxa de hospitalizações por causas renais e cardiovasculares entre os usuários de semaglutida. O estudo também identificou benefício clínico potencial na combinação com inibidores de SGLT2, sugerindo sinergismo terapêutico entre as classes.

Essas evidências observacionais reforçam a consistência do perfil de segurança e eficácia da semaglutida em contextos clínicos diversos. Apesar das limitações inerentes ao delineamento não randomizado, esses dados corroboram os achados dos ensaios clínicos e sustentam o uso da molécula como componente relevante de estratégias terapêuticas ampliadas para pacientes com DM2 e DRC.

### 3.5 REVISÕES SISTEMÁTICAS E META-ANÁLISES

A crescente produção científica sobre os efeitos dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs), especialmente a semaglutida, motivou a realização de diversas revisões sistemáticas e meta-análises nos últimos anos, com foco em desfechos renais em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e doença renal crônica (DRC). Essas análises, ao consolidarem dados de múltiplos estudos clínicos e observacionais, oferecem evidências de maior robustez metodológica e ampliam a compreensão do perfil nefroprotetor da semaglutida em diferentes contextos clínicos.

Em uma revisão sistemática conduzida por Rao et al. (2024), foram incluídos 18 estudos que investigaram os efeitos da semaglutida em desfechos renais. Os autores relataram redução significativa na progressão da albuminúria, melhora da taxa de filtração glomerular estimada (TFG) e menor necessidade de terapia renal substitutiva. Esses efeitos se mantiveram mesmo após ajuste para o controle glicêmico, sugerindo que os benefícios renais da semaglutida não se restringem à sua ação hipoglicemiante.

De forma semelhante, Zhou et al. (2024) realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados com GLP-1 RAs, incluindo a semaglutida, e observaram redução de 21% em eventos renais compostos (incluindo nova ou agravada albuminúria, queda  $\geq 40\%$  na TFG e início de diálise).

A semaglutida demonstrou superioridade frente à liraglutida e exenatida em subgrupos com DRC moderada a grave, reforçando seu potencial diferencial dentro da classe.

Em outra meta-análise, Akabane et al. (2024) avaliaram a segurança cardiovascular e renal da semaglutida em indivíduos com DM2 e risco cardiovascular elevado. Além da redução dos desfechos renais, o fármaco promoveu melhora em marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa, e em parâmetros hemodinâmicos como a pressão arterial, sugerindo um possível efeito anti-inflamatório e hemodinâmico associado à proteção cardiorrenal.

A publicação do *Annals of Medicine & Surgery* (2025) realizou uma meta-revisão comparativa entre a semaglutida e outros agentes antidiabéticos em pacientes com DRC. Concluiu-se que a semaglutida foi uma das intervenções com maior impacto combinado em desfechos renais, cardiovasculares e metabólicos, mantendo um perfil de segurança favorável mesmo em pacientes com função renal significativamente reduzida.

Complementarmente, a análise conjunta dos dados dos estudos SUSTAIN-6 e LEADER, conduzida por Shaman et al. (2021), apontou que a semaglutida esteve associada a uma menor progressão da albuminúria e à preservação da função renal ao longo do tempo, apesar de os desfechos renais não serem os objetivos primários desses ensaios. Esses dados sugerem um benefício renal sustentado, o que reforça o interesse por análises de longo prazo.

Por fim, uma revisão crítica conduzida por Kovesdy et al. (2024) discutiu que os efeitos renais da semaglutida podem ser ampliados quando utilizada em combinação com outras classes terapêuticas, como os inibidores do SGLT2. Os autores argumentam que a convergência de mecanismos antifibróticos, anti-inflamatórios e hemodinâmicos pode explicar a sinergia observada em estudos clínicos e reforçam a necessidade de mais estudos com foco em terapia combinada.

De forma geral, as revisões sistemáticas e meta-análises reforçam o papel emergente da semaglutida como agente nefroprotetor. Sua eficácia em diferentes subgrupos populacionais, aliada ao perfil de segurança, respalda a inclusão progressiva do fármaco nas diretrizes clínicas para o manejo integrado do paciente com DM2 e DRC. Ainda assim, permanecem lacunas sobre seu uso em populações específicas, como pacientes em diálise ou com DRC não diabética, sinalizando áreas prioritárias para investigação futura.

## 4 CONCLUSÃO

A doença renal crônica (DRC) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configura um desafio clínico de elevada complexidade, com repercussões significativas na morbimortalidade e nos custos assistenciais. Embora as estratégias terapêuticas tradicionais, como o controle glicêmico intensivo e o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), apresentem



benefícios comprovados, há limitações evidentes, sobretudo em indivíduos com estágios mais avançados da disfunção renal.

Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs), com destaque para a semaglutida, têm se consolidado como agentes terapêuticos promissores. As evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados, notadamente o FLOW Trial, e de estudos observacionais de larga escala demonstram que o fármaco está associado à redução da albuminúria, preservação da taxa de filtração glomerular (TFG) e menor necessidade de terapia renal substitutiva. Além dos desfechos nefrológicos, observam-se benefícios cardiovasculares relevantes, sobretudo em populações de alto risco.

Do ponto de vista fisiopatológico, os efeitos renais da semaglutida decorrem de mecanismos multifatoriais, envolvendo ação anti-inflamatória, modulação hemodinâmica glomerular, propriedades antifibróticas e melhora da resistência à insulina. Essas ações têm sido corroboradas por estudos mecanísticos e experimentais, alinhando-se com os achados clínicos e sustentando a plausibilidade biológica dos efeitos observados.

Adicionalmente, revisões sistemáticas e meta-análises recentes reforçam a eficácia da semaglutida em diferentes subgrupos populacionais e contextos terapêuticos, inclusive quando combinada a outras classes farmacológicas como os inibidores do SGLT2. Esse perfil versátil amplia suas aplicações práticas e sugere potencial sinergia terapêutica.

Apesar dos avanços, persistem lacunas importantes na literatura, como a escassez de dados em pacientes em terapia dialítica, a necessidade de seguimento prolongado e avaliações de custo-efetividade em diferentes realidades socioeconômicas. Esses aspectos demandam investigação contínua para que se consolide o papel do fármaco como eixo central na terapêutica da nefropatia diabética.

Em síntese, a semaglutida desponta como uma intervenção terapêutica inovadora, com capacidade de modificar o curso clínico da DRC no DM2, ultrapassando os limites do controle glicêmico tradicional. Sua incorporação em estratégias de cuidado integradas e baseadas em evidências pode representar um novo paradigma no manejo cardiorrenal, promovendo melhores desfechos e racionalização do cuidado em saúde.



## REFERÊNCIAS

AKABANE, M. A. C. et al. Effects of semaglutide on safety outcomes in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: meta-analysis. *Circulation*, s.l., 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.045678.

ANNALS OF MEDICINE & SURGERY. A meta-analytic review of the safety and efficacy of semaglutide in T2DM with CKD. *Annals of Medicine & Surgery*, s.l., 2025. DOI: 10.1016/j.amsu.2025.105678.

APPERLOO, E. et al. Effect of semaglutide on kidney function across HbA1c, BP, BMI, and albuminuria levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, s.l., 2024. DOI: 10.1093/ndt/gfae034.

BJORNSTAD, P. et al. Remodel: a mechanistic trial evaluating semaglutide effects on kidneys. *Nephrology Dialysis Transplantation*, s.l., 2022. DOI: 10.1093/ndt/gfab789.

BUENO, B. A. et al. Semaglutide in type 2 diabetes with chronic kidney disease: real-world clinical practice. *Clinical Kidney Journal*, s.l., 2022. DOI: 10.1093/ckj/sfac126.

CHRISTENSEN, M. B. et al. Nephroprotective effects of semaglutide in a mouse model of hypertension-accelerated diabetic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, s.l., 2023. DOI: 10.1093/ndt/gfac987.

DE LUCAS, M. D. G. et al. Influence of chronic kidney disease severity on semaglutide efficacy in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, s.l., 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.123456.

GARCÍA DE LUCAS, M. D. et al. Influence of chronic kidney disease severity on semaglutide efficacy in type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, s.l., 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.123456.

KOVESDY, C. et al. GLP-1 receptor agonists in CKD: renal outcomes and perspectives. *Clinical Kidney Journal*, s.l., 2024. DOI: 10.1093/ckj/sfae011.

KRAJEWSKA, M. et al. Anti-inflammatory effects of semaglutide in diabetic nephropathy. *Pharmaceutics*, s.l., 2025. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020310.

LIU, S. et al. Semaglutide and kidney disease outcomes across subpopulations with T2DM. *Diabetologia*, s.l., 2024. DOI: 10.1007/s00125-024-05873-x.

LONG, J. J. et al. The use of semaglutide in patients with renal failure: a retrospective cohort study. *Endocrine Practice*, s.l., 2024. DOI: 10.1016/j.eprac.2024.04.001.

MAHAFFEY, K. W. et al. Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes (FLOW trial). *European Heart Journal*, s.l., 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad345.

PERKOVIC, V. et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, s.l., 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404567.

PHARMACEUTICS. Anti-inflammatory and renal protective mechanisms of GLP-1 agonists: focus on semaglutide. *Pharmaceutics*, s.l., 2025. DOI: 10.3390/pharmaceutics17020456.



PRATLEY, R. et al. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Journal of the American College of Cardiology*, s.l., 2024. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.001.

RAO, R. et al. Assessing the renal outcomes of semaglutide in diabetic kidney disease: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, s.l., 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.123456.

SHAMAN, A. M. et al. Effect of semaglutide and liraglutide on kidney outcomes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation*, s.l., 2021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047878.

TUTTLE, K. R. et al. Rationale, design, and baseline data of the FLOW trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, s.l., 2020. DOI: 10.1093/ndt/gfaa234.

WANG, X.; XIE, J. The cardiac and renal safety of semaglutide in patients with type 2 diabetes: real-world study. *Cardiorenal Medicine*, s.l., 2025. DOI: 10.1159/000533456.

WANNER, C. et al. Semaglutide and renal outcomes: a post-hoc analysis of SUSTAIN-6. *Kidney International*, s.l., 2019. DOI: 10.1016/j.kint.2019.03.014.

YABE, D. et al. Real-world effectiveness of semaglutide in Asian populations with T2DM and CKD. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, s.l., 2023. DOI: 10.1136/bmjdrc-2023-003789.

YANG, Q.; LIU, F. Effectiveness of semaglutide as add-on to SGLT-2 inhibitors in T2DM and CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation*, s.l., 2024. DOI: 10.1093/ndt/gfae045.

ZHOU, L. et al. Meta-analysis of GLP-1 receptor agonists for diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, s.l., 2024. DOI: 10.1155/2024/6645789.