



CLÍNICA KOCHÉ

— por Dr. Getúlio Santos —

GUIA CLÍNICO COMPLETO

# Além da Balança

Os efeitos pleiotrópicos dos análogos de GLP-1 em 12 sistemas do corpo humano. Uma visão estruturada para pacientes e profissionais.

---

**Dr. Getúlio Santos**

Médico · UFMG · CRM-MG 71453

# 1. Coração e Vasos Sanguíneos

**Para o Paciente:** Pense nas suas artérias como canos que levam oxigênio para o corpo. Com o tempo, a inflamação e o colesterol criam "ferrugem" nesses canos. Os análogos de GLP-1 funcionam como um escudo que desinflama essa parede interna, reduzindo drasticamente o risco de infartos, muito antes de você precisar trocar de tamanho de calça.

**20%**

Redução no risco de infarto, AVC ou morte (Estudo SELECT)

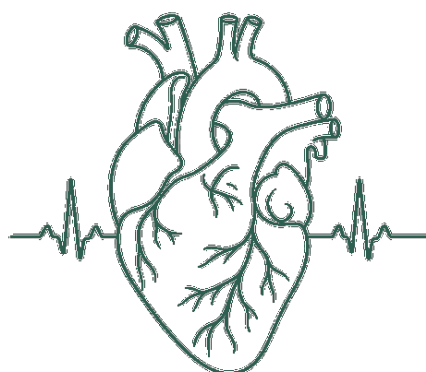
**3 Meses**

Tempo para as curvas de benefício se separarem

## Aprofundamento Técnico

A proteção isquêmica é o pilar da evidência peso-independente. A meta-análise de Sattar (2021) [1] estabeleceu a redução de 14% em MACE em pacientes com diabetes. O ensaio SELECT (2023) [2] estendeu o benefício para pacientes com obesidade sem diabetes, mostrando redução de 20% em MACE. A análise pré-especificada de mediação revelou que não houve associação linear entre a perda de peso na semana 20 e o risco subsequente de MACE [3]. O benefício precoce sugere um efeito direto de estabilização endotelial e redução de infiltração macrófágica na placa aterosclerótica.

**Prática Clínica:** Um paciente que perde apenas 3% do peso, mas atinge melhora pressórica e redução de PCR, já está colhendo a cardioproteção pleiotrópica. A droga altera a história natural da doença aterosclerótica. Certeza da evidência (GRADE): Alta.



## 2. Rins e Filtração

**Para o Paciente:** Nossos rins são filtros compostos por milhões de peneiras microscópicas. A pressão alta e o açúcar elevado forçam essas peneiras, causando vazamento de proteínas e falência do filtro. Essas medicações aliviam a pressão dentro do rim e desligam os sinais de inflamação, protegendo o órgão de forma impressionante.

24%

Redução no risco de agravamento da doença renal (Estudo FLOW)

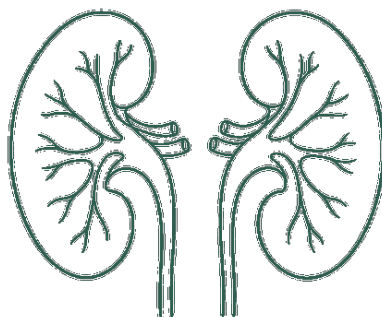
**Independente**

Benefício não depende da quantidade de peso perdido

### Aprofundamento Técnico

O ensaio FLOW (2024) [4] confirmou a nefroproteção primária da semaglutida em pacientes com DM2 e Doença Renal Crônica (DRC). O mecanismo envolve a redução da hiperfiltração glomerular e a diminuição do estresse oxidativo e da inflamação no túbulo proximal. É importante notar que essa atenuação do declínio da taxa de filtração glomerular (eGFR) opera de maneira autônoma, independentemente do emagrecimento ou do controle glicêmico estrito.

**Prática Clínica:** Em pacientes com nefropatia diabética ou hipertensiva, a introdução de um GLP-1 RA atua em sinergia com iSGLT2 para preservar a função renal e adiar ou evitar a necessidade de diálise. Certeza da evidência (GRADE): Alta.



### 3. Insuficiência Cardíaca (HFpEF)

**Para o Paciente:** Quando o coração fica rígido e não consegue relaxar para se encher de sangue, surge o cansaço extremo e a falta de ar, uma condição chamada Insuficiência Cardíaca. O excesso de gordura comprime o coração e os pulmões. Ao emagrecer, a medicação retira esse "peso" de cima do coração, devolvendo a capacidade de caminhar e subir escadas.

**+21m**

Aumento na distância caminhada em 6 minutos

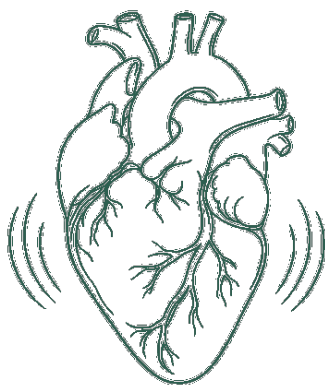
**Mediado**

O benefício é proporcional à quantidade de peso perdido

#### Aprofundamento Técnico

Os ensaios STEP-HFpEF (2023) [5] e SUMMIT (2024) focaram na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) no fenótipo de obesidade. Houve melhora drástica no escore KCCQ-CSS e redução de NT-proBNP. Diferente da proteção isquêmica, a análise de mediação do STEP-HFpEF [6] demonstrou que a magnitude do benefício na capacidade de exercício foi diretamente proporcional à extensão da perda de peso, destacando o alívio mecânico e hemodinâmico.

**Mensagem Chave:** Na HFpEF, o emagrecimento é o motor principal da melhora clínica. Quanto maior a perda de peso, maior a redução do estresse parietal cardíaco e da congestão. Certeza da evidência (GRADE): Alta.



## 4. Fígado (MASLD/MASH)

**Para o Paciente:** O acúmulo de gordura no fígado é uma epidemia silenciosa que pode levar à cirrose. O GLP-1 atua como um "detergente metabólico", ajudando o fígado a metabolizar e eliminar essa gordura estocada, revertendo a inflamação e permitindo que o órgão volte a funcionar perfeitamente.

**62,9%**

Resolução da esteato-hepatite (Estudo ESSENCE)

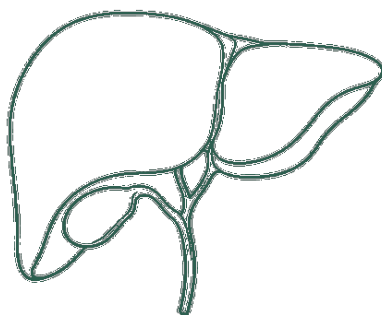
**Mediado**

Benefício tracionado pela redução da gordura visceral

### Aprofundamento Técnico

A disfunção metabólica associada à esteato-hepatite (MASH) encontrou nos GLP-1 RAs sua primeira terapia de alta eficácia. O ensaio fase 3 ESSENCE (2025) [7] revelou que a semaglutida levou à resolução da esteato-hepatite sem piora da fibrose no fígado. A melhora da sensibilidade à insulina e a redução do aporte de ácidos graxos livres para o fígado são os mecanismos centrais, fortemente tracionados pelo balanço energético negativo.

**Prática Clínica:** É a intervenção farmacológica de escolha atual para pacientes com obesidade e elevação de transaminases ou esteatose documentada por ultrassom/elastografia, prevenindo a progressão para fibrose avançada. Certeza da evidência (GRADE): Moderada.



## 5. Apneia Obstrutiva do Sono

**Para o Paciente:** O ronco alto e as paradas respiratórias durante o sono (apneia) não apenas causam cansaço durante o dia, mas também disparam a pressão arterial à noite. A medicação derrete a gordura acumulada ao redor do pescoço e da via aérea, abrindo espaço para o ar passar livremente, o que transforma a qualidade do seu sono e a sua energia diária.

### Queda

Redução drástica no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)

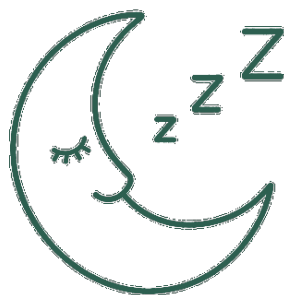
### Mecânico

Desobstrução da via aérea pela perda de gordura cervical

### Aprofundamento Técnico

O programa SURMOUNT-OSA (2024) [8] testou a tirzepatida em pacientes com obesidade e apneia obstrutiva do sono (SAOS). Ocorreu redução profunda do IAH, da carga hipóxica noturna e da pressão arterial sistólica. O mecanismo é puramente mecânico e mediado pela perda de peso: a redução do volume do tecido adiposo cervical aumenta o calibre da via aérea superior, diminuindo a colapsabilidade durante o sono.

**Mensagem Chave:** Em muitos casos, a redução do peso permite o desmame do uso de aparelhos de CPAP, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida. Certeza da evidência (GRADE): Moderada-Alta.



## 6. Inflamação Sistêmica

**Para o Paciente:** A obesidade mantém o corpo em um estado de "alerta e inflamação" constante, como se houvesse uma infecção crônica de baixo grau. Isso causa dores articulares e envelhecimento precoce. Os análogos de GLP-1 agem como um extintor de incêndio, acalmando o sistema imunológico e reduzindo marcadores de inflamação no sangue de forma muito rápida.

### Aprofundamento Técnico

As ações anti-inflamatórias dos GLP-1 RAs são profundas e ocorrem tanto de forma aguda quanto crônica. Estudos experimentais com controle de peso pareado [9] e análises de biomarcadores em humanos [10] mostram reduções expressivas de Proteína C-Reativa ultrasensível (hs-CRP), IL-6 e TNF-alfa. Os receptores de GLP-1 presentes em macrófagos induzem a polarização do estado pró-inflamatório (M1) para o estado de reparo tecidual (M2).

**Prática Clínica:** A queda da PCR-us ocorre frequentemente antes da perda de peso substancial, confirmando um mecanismo de sinalização celular direto. Essa modulação do imunometabolismo é o substrato biológico que explica grande parte da proteção orgânica global. Certeza da evidência (GRADE): Alta.



## 7. Cérebro, Comportamento e Vícios

**Para o Paciente:** Você já percebeu que o remédio não tira apenas a fome, mas também o "desejo" de comer doces? Isso acontece porque ele atua no centro de recompensa do cérebro. O mais fascinante é que essa mesma ação tem ajudado pacientes a perderem a vontade de consumir álcool, cigarro e a controlarem compulsões, silenciando o "ruído" mental.

### Craving

Redução documentada na fissura por álcool e recompensas

### Neurologia

Falha em demonstrar benefício no Alzheimer precoce

#### Aprofundamento Técnico

Os GLP-1 RAs modulam a via dopaminérgica mesolímbica. Um ensaio randomizado recente (JAMA Psychiatry, 2025) [11] demonstrou que doses baixas de semaglutida reduziram significativamente o consumo de álcool e o \*craving\* em pacientes com Transtorno do Uso de Álcool. No entanto, a expectativa de neuroproteção para doenças degenerativas sofreu um revés: os megatrials EVOKE e EVOKE+ (2026) [12] com semaglutida oral em Alzheimer precoce foram completamente negativos para preservação cognitiva.

**Mensagem Chave:** O impacto comportamental (redução de compulsões e vícios) é um benefício central emergente e real. Contudo, o uso para tentar frear demências não encontra respaldo na evidência atual. Certeza da evidência (GRADE): Baixa a Moderada.



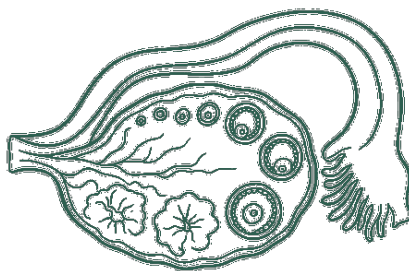
## 8. Ovários Policísticos e Fertilidade

**Para o Paciente:** A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é alimentada pela resistência à insulina, que desregula os hormônios femininos, dificultando a ovulação e a gravidez. Ao corrigir o metabolismo e promover a perda de peso, essas medicações ajudam a "reiniciar" o ciclo menstrual, restaurando a fertilidade em muitas mulheres.

### Aprofundamento Técnico

Mulheres com SOP apresentam hiperandrogenismo e resistência insulínica severa. Meta-análises recentes [13] indicam que os GLP-1 RAs (especialmente liraglutida e semaglutida) são altamente eficazes na redução do IMC, melhora do HOMA-IR e regulação do eixo eixo hipotálamo-hipófise-ovariano em pacientes com SOP. O emagrecimento induzido frequentemente restaura a ovulação espontânea e melhora os desfechos de tratamentos de reprodução assistida.

**Atenção Clínica:** O aumento da fertilidade exige cautela. Como não há dados de segurança fetal estabelecidos para os análogos de GLP-1, é obrigatório o uso de contracepção segura durante o tratamento. A medicação deve ser descontinuada pelo menos 2 meses antes das tentativas de concepção. Certeza da evidência (GRADE): Moderada.



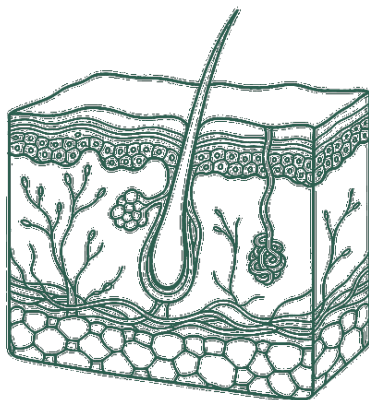
## 9. Pele (Psoríase e Hidradenite)

**Para o Paciente:** Doenças de pele como a psoríase e a hidradenite supurativa (aquelas inflamações dolorosas nas axilas e virilhas) são pioradas pelo excesso de peso e pela inflamação interna. O tratamento com GLP-1 tem mostrado um efeito duplo: a pele melhora tanto pelo emagrecimento mecânico quanto pela ação direta do remédio nas células de defesa.

### Aprofundamento Técnico

O tecido adiposo hipertrofiado secreta adipocinas que exacerbam doenças dermatológicas imunomediadas. Estudos observacionais e análises retrospectivas de grandes bases de dados (Medicare) [14] mostram associação entre o uso de GLP-1 RAs e a redução da gravidade da psoríase e da frequência de surtos de hidradenite supurativa (HS). A modulação da razão de células iNKT nas lesões sugere um mecanismo imunológico direto, somado ao benefício do emagrecimento que reduz o atrito nas áreas de dobras cutâneas.

**Mensagem Chave:** Embora ainda faltem grandes ensaios clínicos fase 3 com desfechos primários dermatológicos, o uso de GLP-1 RAs como terapia adjuvante em pacientes obesos com psoríase ou HS tem forte racional biológico e respaldo clínico crescente. Certeza da evidência (GRADE): Baixa (Observacional).



## 10. Risco de Câncer

**Para o Paciente:** A obesidade é um dos maiores fatores de risco conhecidos para vários tipos de câncer, incluindo útero, mama e intestino. Ao tratar a obesidade e reduzir a inflamação, as evidências populacionais mostram que os pacientes em uso dessas medicações apresentam um risco significativamente menor de desenvolver essas doenças malignas ao longo dos anos.

### Redução

Menor incidência de cânceres associados à obesidade

### Tireoide

Alerta de bula não confirmado em grandes estudos humanos

### Aprofundamento Técnico

Um grande estudo de coorte retrospectivo (JAMA Oncology, 2025) [15] com dezenas de milhares de pacientes com obesidade sem diabetes demonstrou que o uso de GLP-1 RAs foi associado a um risco significativamente reduzido de cânceres globais, com destaque para tumores de endométrio e ovário. Meta-análises corroboram a ausência de aumento de risco neoplásico global. O \*black box warning\* da FDA para carcinoma medular de tireoide baseia-se em modelos de roedores, não havendo até o momento confirmação epidemiológica robusta em humanos.

**Prática Clínica:** O balanço risco-benefício oncológico é francamente favorável. A correção da hiperinsulinemia e da sinalização mitogênica do tecido adiposo atua como profilaxia primária contra neoplasias relacionadas à obesidade. Certeza da evidência (GRADE): Moderada (Coortes grandes).



## 11. Mortalidade e 12. Avaliação Crítica

### 11. Mortalidade por Todas as Causas

A meta-análise seminal de Sattar et al. (2021) e atualizações recentes (JACC, 2025) [16] que englobam quase 100.000 pacientes randomizados são inequívocas: o uso de análogos de GLP-1 confere uma redução estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas (redução relativa em torno de 12%). Trata-se de uma das poucas classes farmacológicas na medicina moderna capaz de prolongar a sobrevida global em populações de alto risco metabólico.

### 12. Avaliação Crítica e Limitações (MBE Cruel)

Apesar do entusiasmo, o protocolo da Medicina Baseada em Evidências exige apontar os vieses. A totalidade dos grandes ensaios clínicos (SELECT, FLOW, SURMOUNT) foi integralmente financiada pela indústria farmacêutica. A presença de funcionários das empresas como autores principais impõe um rebaixamento na certeza da evidência por risco de viés de financiamento. Além disso, o risco aumentado de complicações de retinopatia diabética visto precocemente no SUSTAIN-6 (HR 1,76) permanece um alerta clínico real para pacientes com DM2 e mau controle prévio, exigindo rastreio oftalmológico.

**Resumo Prático Final:** Os análogos de GLP-1 alteram a história natural da doença cardiometabólica. O emagrecimento potencializa benefícios mecânicos (ICFEp, apneia, esteatose), mas a biologia endotelial e tubular responde à molécula de forma autônoma. O manejo clínico deve focar na preservação de órgãos-alvo e no prolongamento da vida, onde a balança é apenas um dos muitos indicadores de sucesso.



## Fontes e Referências Principais

- [1] Sattar N, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021.
- [2] Lincoff AM, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes (SELECT). *N Engl J Med.* 2023.
- [3] Deanfield J, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline and changes in adiposity measurements: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet.* 2025.
- [4] Perkovic V, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes (FLOW). *N Engl J Med.* 2024.
- [5] Kosiborod MN, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity (STEP-HFpEF). *N Engl J Med.* 2023.
- [6] Borlaug BA, et al. Semaglutide in HFpEF across obesity class and by body weight reduction. *Nat Med.* 2023.
- [7] Sanyal AJ, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (ESSENCE). *N Engl J Med.* 2025.
- [8] Malhotra A, et al. Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity (SURMOUNT-OSA). *N Engl J Med.* 2024.
- [9] Drucker DJ. Antiinflammatory actions of glucagon-like peptide-1-based therapies. *Nat Med / PMC.* 2025.
- [10] Banerjee M, et al. The effect of GLP-1 receptor agonists on circulating inflammatory markers. *Diabetes Obes Metab.* 2021.
- [11] Hendershot CS, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2025.
- [12] Cummings JL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in early-stage Alzheimer's disease (evolve and evolve+). *Lancet.* 2026.
- [13] Liu Y, et al. GLP-1 receptor agonist treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2026.
- [14] Ma EJ, et al. The impact of GLP-1 receptor agonists on MACE among hidradenitis suppurativa, psoriasis, and atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* 2025.
- [15] Wang L, et al. GLP-1 Receptor Agonists and Cancer Risk in Adults With Obesity. *JAMA Oncol.* 2025.
- [16] Galli M, et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2025.

### DISCLAIMER MÉDICO

Este material tem finalidade exclusivamente educativa e informativa. Não constitui prescrição, diagnóstico ou orientação clínica individualizada, e não substitui a avaliação do médico assistente. As informações baseiam-se em evidências científicas disponíveis até a data de elaboração. Qualquer decisão terapêutica deve ser tomada exclusivamente com orientação médica. Clínica Kocher · Dr. Getúlio Santos · CRM-MG 71453.



**Dr. Getúlio Santos** 

@drgetuliosantos

Médico · UFMG · CRM-MG 71453