



IV CONGRESSO INTERNACIONAL DE NUTROLOGIA

MECANISMOS PLEIOTRÓPICOS E AÇÕES NÃO CANÔNICAS DOS AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1: MODULAÇÃO MULTIORGÂNICA ALÉM DO CONTROLE GLICÊMICO

Clara Jacy de Freitas Queiroga; Ednaldo Queiroga Filho; Mariana Pereira Araújo; Hévila Suelen Neri de Lima; Mariana de Oliveira Gomes Santana Xerez; Victor Barreto Marques; Jayronn Jailson Santana dos Santos.

Instituição dos autores: Universo Nutro, João Pessoa - PB

RESUMO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA) foram desenvolvidos com base no efeito incretínico clássico, caracterizado por aumento da secreção de insulina dependente de glicose e supressão do glucagon. Entretanto, evidências recentes demonstram ações não canônicas independentes da redução da hemoglobina glicada ou da perda ponderal. Esta revisão narrativa sintetiza mecanismos pleiotrópicos em cérebro, sistema cardiovascular, rins e sistema imune. A ampla expressão do GLP-1R em tecidos extrapancreáticos permite ativação de vias como AMPK/SIRT1, PI3K/Akt e Nrf2, além da inibição do inflamassoma NLRP3. No sistema nervoso central, há aumento de BDNF, melhora da função mitocondrial e redução da neuroinflamação. No endotélio e miocárdio, observa-se aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e melhora da eficiência energética cardíaca. No rim, destacam-se natriurese e proteção podocitária. Adicionalmente, os GLP-1RA promovem polarização de macrófagos para fenótipo anti-inflamatório.

Palavras-chave: GLP-1. Ações não canônicas. Cardioproteção. Neuroproteção. Imunometabolismo.

Autor Submetedor: Clara Jacy de Freitas Queiroga

E-mail: clarajacy11@gmail.com

Telefone de Contato: (84) 99165-5336

INTRODUÇÃO

O sistema incretínico é essencial à homeostase metabólica. A identificação de receptores de GLP-1 em endotélio, cardiomiócitos, podócitos, neurônios e células imunes ampliou a compreensão de seus efeitos sistêmicos, incluindo modulação de inflamação, estresse oxidativo e bioenergética mitocondrial.^{1,2}

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo investigar o impacto da terapia com análogos do GLP-1 na saúde de adultos.³

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão narrativa baseada em busca nas bases PubMed/MEDLINE, Embase e Cochrane Library (2016–2026), incluindo ensaios clínicos, metanálises e estudos experimentais com desfechos cardiovasculares, renais, neurológicos e inflamatórios independentes do controle glicêmico. Busca inicial identificou 1.234 registros; após exclusão de 289 duplicatas, 945 títulos/resumos foram triados, com eliminação de 812 por foco exclusivo em glicemia. Permaneceram 133 artigos para leitura integral, dos quais 103 foram excluídos por ausência de dados pleiotrópicos, totalizando 30 estudos incluídos.^{1,4-6}

RESULTADOS

Os GLP-1RA ativam AMPK e PI3K/Akt, promovendo melhora mitocondrial e redução do estresse oxidativo (redução de ROS em 25-40%). No cérebro, reduzem ativação microglial e protegem neurônios (redução de amiloide em modelos animais). No sistema cardiovascular, estimulam eNOS, melhoram função endotelial e reduzem eventos MACE em 14-26% em metanálises (n>100 mil). No rim, diminuem hiperfiltração e fibrose (redução de albuminúria em 20-30%). No sistema imune, inibem NLRP3 e reduzem IL-6/TNF- α em 15-35%. Evidências sugerem modulação da autofagia, melhora da sensibilidade insulínica e eixo intestino-cérebro, com atenuação de senescência celular.^{1,3-9}

CONCLUSÃO

Os GLP-1RA apresentam perfil pleiotrópico robusto, atuando como modificadores de risco cardiometabólico e inflamatório, além do controle glicêmico.^{1,3}

REFERÊNCIAS

1. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of GLP-1 receptor agonists. *Cell Metab.* 2018;27(4):740-56.
2. Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab.* 2019;30:72-130.
3. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, et al. GLP-1 and neuroprotection: from bench to bedside. *Front Neurosci.* 2019;13:1112.
4. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-32.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CREDENCE trial. *N Engl J Med.* 2024.

6. Muskiet MHA, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. Nephroprotective functions of GLP-1 receptor agonists. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):605-28.
7. Wolf S, et al. Immunomodulatory actions of GLP-1 receptor agonists. *Front Immunol.* 2022;13:1004609.