

O USO DE AGONISTAS DE RECEPTOR GLP-1 EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS OU IMUNOSSUPRIMIDOS

THE USE OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN IMMUNOCOMPROMISED OR
IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS

EL USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR GLP-1 EN PACIENTES
INMUNOCOMPROMETIDOS O INMUNODEPRIMIDOS

Mariana Mota Botelho¹
Eduarda Luísa Lopes²
Maria Cândida Monteiro Paredes³
Taís Tork Martins⁴
Gisele Boari Melara⁵

RESUMO: Este estudo tem como objetivo sintetizar as evidências clínicas de artigos selecionados para analisar o impacto e a segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) em cenários de imunocomprometimento. A metodologia consistiu em uma revisão integrativa com análise qualitativa fundamentada em dados epidemiológicos de coortes retrospectivas, ensaios clínicos controlados de fase 2b e estudos de caso-controle de base populacional. Os resultados apontam que a introdução de GLP-1RAs reduziu em 52% o risco de mortalidade por todas as causas e em 34% a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes com diabetes tipo 2 e doenças inflamatórias imunomediadas concomitantes. Em indivíduos vivendo com HIV e lipohipertrofia associada, a semaglutida semanal promoveu redução de 30,6% no tecido adiposo visceral abdominal sem exacerbação de eventos adversos graves. Observou-se também atenuação dose-dependente na progressão para esteato-hepatite (MASH, NAFLD). Conclui-se que o uso de GLP-1RAs em pacientes imunodeprimidos ou imunossuprimidos é clinicamente seguro e eficaz, demonstrando propriedades imunomoduladoras sistêmicas que reduzem expressivamente a morbimortalidade cardiovascular e metabólica, sem indícios de comprometimento à segurança imunológica ou exacerbação de infecções oportunistas.

Palavras-chave: Agonistas do Receptor de GLP-1. Imunodepressão. Segurança Clínica.

¹Ensino superior incompleto. CEUB.

²Ensino médio completo. CEUB.

³Graduando em Medicina, CEUB.

⁴Ensino superior incompleto. CEUB.

⁵Ensino médio CEUB.

ABSTRACT: This study aims to synthesize clinical evidence from selected articles to analyze the impact and safety of GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in immunocompromised settings. The methodology consisted of an integrative review with qualitative analysis based on epidemiological data from retrospective cohorts, phase 2b controlled clinical trials, and population-based case-control studies. The results indicate that initiating GLP-1RAs reduced the risk of all-cause mortality by 52% and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) by 34% in patients with type 2 diabetes and concomitant immune-mediated inflammatory diseases. In people living with HIV and associated lipohypertrophy, weekly semaglutide promoted a 30.6% reduction in abdominal visceral adipose tissue without exacerbating severe adverse events. A dose-dependent attenuation in progression to steatohepatitis (MASH, NAFLD) was also observed. In conclusion, the use of GLP-1RAs in immunosuppressed or immunocompromised patients is clinically safe and effective, demonstrating systemic immunomodulatory properties that significantly reduce cardiovascular and metabolic morbidity and mortality, with no evidence of compromising immunological safety or exacerbating opportunistic infections.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. Immunosuppression. Immune-Mediated Inflammatory Diseases. Glycemic Control. Clinical Safety.

INTRODUÇÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA, do inglês *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists*) inovaram o manejo clínico de transtornos metabólicos crônicos. Feitos inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus 2 (DM2), esses fármacos demonstraram eficácia robusta no controle glicêmico e na perda ponderal, ampliando consideravelmente suas indicações para o tratamento de comorbidades complexas, como a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD, do inglês *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*). Conforme indicado por Cusi *et al.* (2022) e Chang *et al.* (2024), a introdução dessa terapia atua diretamente na redução de riscos associados a essas patologias.

Em populações específicas com alta demanda de controle inflamatório, Olbrich *et al.* (2026) apontam que o uso de GLP-1RA tem se associado a desfechos clínicos promissores, incluindo reduções acentuadas na incidência de principais eventos adversos (MACE, do inglês *Major Adverse Cardiovascular Events*). Essa abordagem configura-se como uma opção viável quando comparada a meios tradicionais, conforme discutido por Kim *et al.* (2023), além de se mostrar relevante no manejo de pacientes com disfunções renais crônicas concomitantes, como destacado por Kosaraju e Zhang (2024).

Apesar do perfil de eficácia bem documentado, os efeitos sistêmicos de GLP-1RA sobre as vias imunológicas despertam importantes debates na comunidade científica. Por um lado, investigações conduzidas por Karacabeyli, *et al.* (2024) voltadas a pacientes com DM2 e doenças

inflamatórias imunomediadas (IMIDs, do inglês *Immune-Mediated Inflammatory Diseases*) apontam reduções expressivas na mortalidade, reforçando a segurança do fármaco nesses cenários. Sob a mesma ótica de segurança, análises subsequentes de Karacabeyli, *et al.* (2026) em pacientes com diabetes demonstraram que o tratamento com GLP-1RA não eleva o risco para o surgimento de doenças reumáticas autoimunes (DRA). Todavia, Lee, *et al.* (2025) alertam que dados epidemiológicos de farmacovigilância exigem monitoramento clínico cuidadoso, uma vez que estudos retrospectivos de larga escala sugerem uma associação marginal com o risco aumentado de certos transtornos autoimunes em comparação a outros tratamentos.

As nuances de dados na literatura médica internacional apresentados definem o problema central e estabelecem as principais lacunas de conhecimento que este artigo pretende abordar. Há uma escassez crítica de dados focados especificamente em avaliar o comportamento metabólico e a segurança imunológica dos GLP-1RA em indivíduos imunodeprimidos ou sob regimes ativos de imunossupressão terapêutica. Embora Eckard *et al.* (2024) tragam evidências de benefícios pontuais em quadros crônicos específicos, como o uso de semaglutida para a redução da gordura visceral na lipohipertrofia associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), e Kwiek *et al.* (2026) relatem melhora em transtornos imunomediadas refratárias, pouco se compreende sobre os riscos de exacerbação autoimune ou prejuízos na vigilância imunológica a longo prazo nesses pacientes vulneráveis. Logo, este estudo irá sintetizar as evidências clínicas de artigos selecionados para analisar o impacto e a segurança dos GLP-1RA em cenários de imunocomprometimento, auxiliando a tomada de decisão médica personalizada e segura.

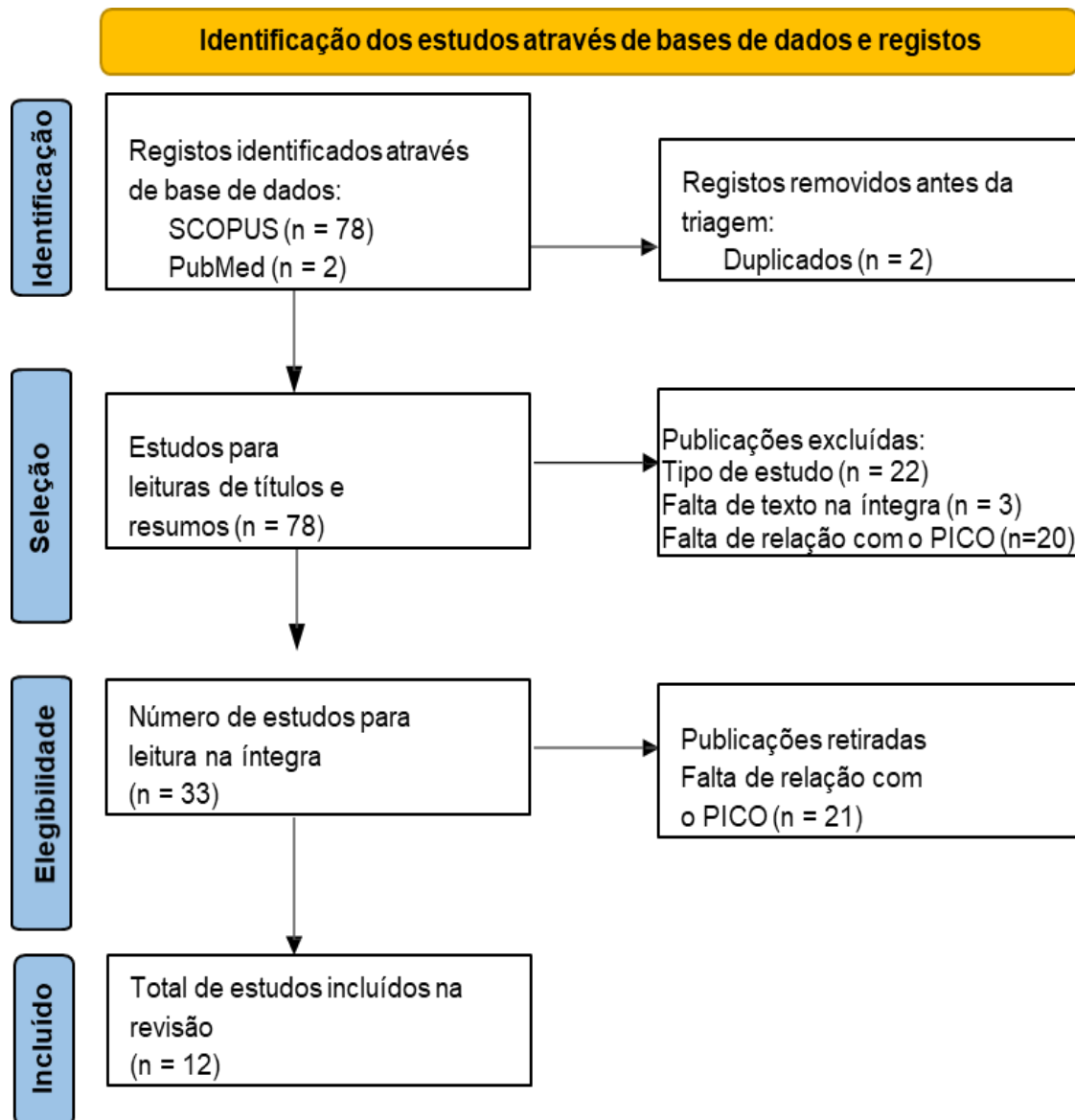
MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa de caráter descritivo. Quanto à abordagem, caracteriza-se como pesquisa qualitativa, uma vez que procurou-se identificar os desafios e recursos proporcionados pelo uso de agonistas de receptores de GLP-1 em pacientes imunodeprimidos (incluindo-se imunodeficientes e imunossuprimidos).

A pergunta de pesquisa foi desenvolvida a partir do acrônimo “PICO” (P: população, I: intervenção, C: controle, O: outcome/desfecho. Os descritores “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists” “Immunocompromised” foram escolhidos por sugestão de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). Foram utilizados então os descritores “GLP-1 agonist” AND “imunossupressed” OR “imunocompromised” OR “autoimmune disease” nas seguintes bases pesquisadas: PUDMED/MEDLINE e SCOPUS,

restringindo apenas para estudos publicados nos últimos 5 anos dos tipos: clinical trial, randomized control trial, observational study, cohort.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Melara G.B. *et al.* (2026)

RESULTADOS

Quadro 1: Matriz síntese dos artigos incluídos

Autores (ano)	Tipo de estudo/ amostra(N)	Principais achados
LOPES AM, <i>et al.</i> (2025)	Estudo Transversal (N= 439)	Participantes com diabetes tipo 1, 33,8% apresentavam pelo menos uma doença autoimune associada, sendo as mais frequentes a tireoidite de Hashimoto (28,8%) e a doença celíaca (3,9%). Apesar da elevada frequência de comorbidades autoimunes, não foram observadas diferenças significativas no controle glicêmico entre pacientes com e sem doenças autoimunes associadas, incluindo HbA1c, indicador de manejo glicêmico derivado do CGM e tempo em faixa-alvo. Os autores concluem que a presença de outras doenças autoimunes não parece comprometer o alcance de metas glicêmicas em indivíduos com DM1. O estudo destaca a importância do rastreamento sistemático de autoimunidade e da individualização terapêutica, além da necessidade de estudos prospectivos para avaliar impactos metabólicos e cardiovasculares em longo prazo.
TRIPLETT JD <i>et al.</i> (2025)	estudo de caso- controle retrospectivo (N= 104)	Demonstrou que o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), como a semaglutida e a dulaglutida, está associado a um risco significativamente maior de desenvolvimento de duas condições neurológicas raras: a Radiculoplexopatia Lombossacra Diabética (DLRPN) e a Neuropatia Fibular Comum (CFN). De acordo com os achados, os usuários dessas medicações apresentaram uma probabilidade 51% maior de desenvolver DLRPN e 30% maior de desenvolver CFN em comparação ao grupo de controle. Os dados revelaram um aumento explosivo de casos entre 2020 e 2024 (700% para DLRPN e 900% para CFN), acompanhando diretamente o aumento expressivo nas prescrições desses fármacos nos últimos anos. A DLRPN mostrou-se fortemente ligada a um componente metabólico, desencadeada pela rápida e acentuada redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) apresentando uma redução mediana de 2,4% e início dos sintomas cerca de 6 meses após o começo do tratamento. Biópsias nervosas nesses pacientes confirmaram uma alta taxa de microvasculite. Por outro lado, a CFN associou-se a um componente mecânico e compressivo decorrente da perda rápida de peso (média de 15,7% de redução corporal com início médio em 15 meses), sugerindo que a redução drástica do tecido adiposo diminui o amortecimento natural ao redor do joelho, deixando o nervo suscetível à compressão.
KO H.Y. <i>et al.</i> (2025)	Estudo Coorte (N = 24.528)	Estudo de coorte incluindo pacientes com MASLD que iniciaram o uso de SGLT2i (dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina ou ertugliflozina) ou GLP-1RA (dulaglutida, lixisenatida, liraglutida ou exenatida), entre 1º de setembro de 2014 e 31 de dezembro de 2023. O estudo comparou a eficácia renal entre os inibidores de SGLT2 (SGLT2i) e os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), focando no risco de Doença Renal em Estágio Terminal (DRET). Como principal achado, os inibidores de SGLT2 demonstraram uma superioridade significativa na nefroproteção em comparação aos GLP-1RA, reduzindo o risco de DRET tanto em pacientes com comprometimento renal prévio quanto naqueles com função renal inicialmente preservada. Especificamente, na coorte de pacientes que já apresentavam doença renal crônica (DRC) basal, o uso de SGLT2i associou-se a uma redução de 33% no risco de DRET, além de

		diminuir o risco de progressão para o estágio 5 da DRC em 46% e a necessidade de diálise ou transplante em 47%.
OLBRICH H. <i>et al.</i> (2026)	Estudo de coorte retrospectivo de base populacional (N = 47.134)	O tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) em pacientes com psoríase e comorbidade de obesidade ou diabetes foi associado a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (HR = 0,219). Houve uma redução significativa no risco de principais eventos cardíacos adversos maiores (MACE) (HR = 0,561), especificamente para insuficiência cardíaca (HR = 0,534) e acidente vascular cerebral/AVC (HR = 0,352). Demonstrou riscos significativamente menores para o abuso de álcool (HR = 0,346) e abuso de substâncias (HR = 0,510). As reduções de risco cirúrgico e clínico foram mais acentuadas e pronunciadas nos pacientes com psoríase do que nos grupos de controle que tinham apenas obesidade ou diabetes sem psoríase. O medicamento mostrou-se seguro, e os eventos adversos típicos da classe não foram mais frequentes no coorte que utilizou GLP-1RA.
KARACAB EYLI, D. <i>et al.</i> (2024)	Estudo de coorte observacional de base populacional (N = 10.855)	Redução na Mortalidade por Todas as Causas: O início do tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1-RAs) foi associado a uma redução de 52% no risco relativo de mortalidade por todas as causas em comparação com os inibidores de DPP-4 (HR ponderado de 0,48; IC 95%, 0,31–0,75). Isso representou uma diferença de taxa de 9,4 menos mortes por 1.000 pessoas-ano. Redução em Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE): Os usuários de GLP-1-RAs apresentaram uma redução de 34% no risco de MACE (HR ponderado de 0,66; IC 95%, 0,50–0,88), gerando uma diferença de 10,5 menos eventos por 1.000 pessoas-ano. Componentes do MACE: Na análise individual dos componentes, o risco relativo ponderado foi de 0,62 para infarto do miocárdio (IM), 0,53 para morte cardiovascular e 0,74 para AVC isquêmico. Análise do Subgrupo com Artrite Reumatoide (AR): No subgrupo específico de pacientes com AR e diabetes, a associação protetora permaneceu estatisticamente significativa, demonstrando um HR de 0,45 para mortalidade por todas as causas e de 0,39 para MACE. Comparação com Controles sem IMID: O estudo repetiu a análise em adultos pareados por idade e sexo que não tinham IMIDs, descobrindo que as magnitudes de efeito benéfico eram semelhantes às do grupo com IMID.
CHANG K.-C. <i>et al.</i> (2024)	Estudo de caso-controle aninhado de base nacional (N = 50.800)	Risco Geral com as Terapias: O uso isolado de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) ou de inibidores de SGLT-2 (SGLT2is) foi associado a uma redução estatisticamente não significativa no risco de desenvolver Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica / Esteato-hepatite Não Alcoólica (NAFLD/NASH). Os odds ratios (OR) ajustados foram de 0,84 (IC 95%, 0,46–1,52) para GLP-1RAs e 0,85 (IC 95%, 0,63–1,14) para SGLT2is. Efeito de Dose-Resposta com SGLT2is: O aumento cumulativo das doses de inibidores de SGLT-2 foi significativamente associado a um menor risco de desenvolver NAFLD/NASH (OR de 0,61 [IC 95%, 0,38–0,97]). Efeito de Maior Exposição ao GLP-1RA: Um tempo de terapia mais longo com GLP-1RAs (>183 dias) e uma maior dose cumulativa (>180 doses diárias definidas) mostraram uma tendência de redução de risco (OR de 0,56 e 0,62, respectivamente), porém sem atingir significância estatística devido ao intervalo de confiança amplo. Incidência: Ao longo de um acompanhamento mediano de 1,8 anos, a taxa de incidência global de NAFLD/NASH foi de 2,7 casos por 1.000 pessoas-ano. Conclusão Geral: Os tratamentos com GLP-1RA e SGLT2i em pacientes com diabetes tipo 2 podem prevenir o desenvolvimento de gordura no fígado, apontando que um risco significativamente menor está atrelado a uma maior exposição. tempo de uso de tais medicações.

ECKARDA. R. <i>et al.</i> (2024)	Ensaio clínico de fase 2b, unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. (N = 108)	Redução da Gordura Visceral Abdominal (Desfecho Primário): O uso de semaglutida uma vez por semana durante 32 semanas resultou em uma redução significativa na quantidade de tecido adiposo visceral abdominal em comparação ao grupo placebo (redução de 30,6%; variação estimada de -30,82 cm² [IC 95%, -50,13 a -11,51]). Redução em Outros Compartimentos de Gordura: Também foram observadas reduções estatisticamente significativas no tecido adiposo subcutâneo abdominal (diminuição de 11,2%; variação de -42,01 cm² [IC 95%, -75,49 a -8,52]) e na gordura corporal total (diminuição de 18,9%). Segurança e Eventos Adversos: Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa geral de eventos adversos possivelmente relacionados ou diretamente relacionados entre os dois grupos. Contudo, foram reportados casos específicos no grupo da semaglutida, incluindo uma elevação de lipase de grau 4 e dois casos de coleditiase (graus 1 e 2). Conclusão Geral: A semaglutida mostrou-se promissora e eficaz no tratamento da lipohipertrofia associada ao HIV, embora o risco potencial de eventos adversos graves exija uma investigação mais aprofundada em ensaios clínicos maiores.
LIN Y.R. <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional retrospectivo de coorte. (N = 117.850)	A combinação de inibidores de SGLT2 (SGLT2i) + pioglitazona apresentou o menor risco de eventos cardiovasculares maiores (4P-MACE) entre os grupos avaliados (HR ajustado = 0,66; IC95% 0,54-0,80). O tratamento combinado reduziu mais os desfechos cardiovasculares do que o uso isolado de SGLT2i ou de pioglitazona. Não houve aumento significativo no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca com a terapia combinada (SHR ajustado = 0,73; IC95% 0,49-1,07). Os autores concluíram que a combinação SGLT2i + pioglitazona pode proporcionar benefícios cardiovasculares sinérgicos em pacientes com diabetes tipo 2 sem insuficiência cardíaca prévia, sem elevar o risco de insuficiência cardíaca.
KIM, M. <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional retrospectivo (N = 96)	Após 24 semanas, a redução da HbA1c foi semelhante nos dois grupos ($\approx 1,1\%$ em ambos). A terapia oral quádrupla apresentou eficácia glicêmica comparável à terapia baseada em GLP-1RA semanal. Níveis mais baixos de C-peptídeo estavam associados à pior resposta ao GLP-1RA, mas não à terapia oral quádrupla. No subgrupo com baixo C-peptídeo, a redução da HbA1c foi superior com terapia oral quádrupla (-1,3%) em comparação ao GLP-1RA (-0,1%). Não foram observados eventos adversos graves em nenhum dos grupos.
KOSARAJ US. <i>et al.</i> (2024)	Estudo observacional retrospectivo. (N = 96)	Houve redução significativa da HbA1c após o início da tirzepatida. Os pacientes apresentaram perda de peso clinicamente relevante durante o acompanhamento. Observou-se redução da razão albumina/creatinina urinária (UACR), sugerindo potencial benefício renal. A função renal (eGFR) permaneceu estável ao longo do seguimento. Os resultados apoiam a eficácia e a segurança da tirzepatida em pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica na prática clínica real.
Lee Yun-Jui, <i>et al.</i> (2025)	Estudo de coorte retrospectivo (N = 484.156)	Este estudo sugere que, em comparação com os inibidores da DPP-4, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 está associado a um risco aumentado de certas doenças autoimunes. Pode ser necessário um monitoramento cuidadoso em pacientes que utilizam agonistas do receptor de GLP-1.

Karacabeyli D <i>et al.</i> (2026)	Estudo de coorte retrospectivo (N = 229.300)	Nem o tratamento com GLP-1RA nem com SGLT2i estiveram associados a um risco aumentado ou diminuído de doenças reumáticas autoimunes (DRA) em comparação com DPP4i em adultos com diabetes tipo 2; no entanto, o uso de SGLT2i esteve associado a um risco significativamente menor de DRAs sistêmicas, justificando estudos adicionais.
------------------------------------	--	---

Fonte: Melara G.B. *et al.* (2026)

A análise integrativa dos dados evidenciou diferentes aspectos de eficácia clínica, segurança imunológica e desfechos metabólicos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), bem como a sua correlação com outras classes terapêuticas.

No que tange às Doenças Inflamatórias Imunomediadas (IMIDs) concomitantes ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), a introdução dos GLP-1RAs demonstrou reduções de morbimortalidade. Em comparação com os inibidores de DPP-4, o tratamento associou-se a uma redução de 52% no risco relativo de mortalidade por todas as causas e de 34% na incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE). No subgrupo de pacientes portadores de artrite reumatoide e diabetes a associação protetora permaneceu estatisticamente significativa. Alinhado a esse cenário de proteção de órgãos-alvo, o tratamento de base populacional em pacientes com psoríase e comorbidades metabólicas também revelou reduções acentuadas na mortalidade geral e no risco de eventos como insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC). (Quadro 1)

8

Além disso, observou-se nestes indivíduos uma diminuição associada para o abuso de álcool e de outras substâncias. Sob a perspectiva da composição corporal e do manejo de gordura ectópica, os estudos apontam para o papel dos GLP-1RAs como modificadores estruturais. Em indivíduos vivendo com HIV e lipohipertrofia associada, à utilização semanal de semaglutida por 32 semanas promoveu uma redução de 30,6% no tecido adiposo visceral abdominal, acompanhada por reduções significativas na gordura subcutânea e corporal total, sem exacerbação de eventos adversos graves em relação ao placebo. Paralelamente, verificou-se que a exposição prolongada e em doses cumulativas elevadas de GLP-1RA atua como um fator atenuante na progressão e no desenvolvimento de infiltração gordurosa hepática e esteato-hepatite (NAFLD/MASH). (Quadro 1)

No entanto, os dados revelam importantes considerações de segurança mecânica e metabólica, além de distinções de eficácia nefrológica frente a outras classes de antidiabéticos. Evidenciou-se que a redução rápida e acentuada da hemoglobina glicada (HbA1c) provocada por medicamentos como semaglutida e dulaglutida associou-se a um risco elevado para o desenvolvimento de Radiculoplexopatia Lombossacra Diabética (DLRPN), manifestando

achados histopatológicos de microvasculite. Ademais, a perda ponderal repentina aumentou a vulnerabilidade à Neuropatia Fibular Comum (CFN) devido à perda do amortecimento adiposo no joelho. Quanto a parte da proteção nefrológica, em pacientes com doença hepática esteatótica (MASLD), os inibidores de SGLT₂ (SGLT₂i) demonstraram reduzir significativamente o risco de progressão para Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) e a necessidade de terapias de substituição renal. (Quadro 1)

Por fim, a presença de autoimunidade preexistente DM1 demonstrou não comprometer o alcance de metas glicêmicas ideais, medidas por monitoramento contínuo da glicose, dados de farmacovigilância de coorte retrospectiva em larga escala sugerem uma associação entre o uso de GLP-1RAs e o risco aumentado para algumas patologias autoimunes quando comparados aos inibidores de DPP-4. (Quadro 1)

DISCUSSÃO

A evolução dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) marca uma transição fundamental na medicina metabólica: de agentes focados estritamente no controle glicêmico para ferramentas de proteção sistêmica multidimensional contra a metainflamação. Em populações que enfrentam estados de desregulação imunitária persistente — como as portadoras de Doenças Inflamatórias Imunomediadas (IMIDs), VIH ou Psoríase — o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) deixa de ser uma comorbidade isolada para se tornar um "multiplicador inflamatório". Nestes cenários, a sinergia entre a imunopatologia de base e o desarranjo metabólico acelera drasticamente o envelhecimento vascular e a aterogênese. A necessidade de uma intervenção farmacológica multifatorial é imperativa para interromper este ciclo de dano orgânico, justificando o papel dos GLP-1RAs como moduladores da sobrevivência que atuam na interface imuno-metabólica.

Nas doenças inflamatórias imunomediadas, a redução da mortalidade é o padrão de ouro para validar qualquer nova terapia, dada a vulnerabilidade cardiovascular intrínseca exacerbada pelo estado inflamatório crônico. Dados de Olbrich *et al.* (2026) e Karacabeyli *et al.* (2024) demonstram que os GLP-1RAs oferecem uma proteção sem precedentes: Redução da Mortalidade Global: Diminuição de 52% no risco relativo de mortalidade por todas as causas (HR=0,48), o que representa uma Redução do Risco Absoluto (ARR) de 9,4% menos mortes por 1.000 pessoas-ano. Proteção Cardiovascular (MACE): Redução de 34% na incidência de eventos cardiovasculares maiores (HR=0,66), com 10,5% menos eventos por 1.000 pessoas-ano. Eficácia

Excepcional na Psoríase: Reduções drásticas na mortalidade geral ($sHR=0,219$) e em desfechos como o AVC isquêmico ($sHR=0,352$).

A análise do subgrupo com Artrite Reumatoide (AR), ainda dos estudos supracitados, revela um HR de 0,39 para MACE, uma magnitude de efeito superior à da população geral. Interpretamos este dado como evidência de uma ação sinérgica anti-inflamatória: os GLP-1RAs parecem atenuar diretamente o eixo citocínico $TNF-\alpha/IL-6$, que é o motor tanto da sinovite na AR como da instabilidade da placa aterosclerótica, sugerindo benefícios que transcendem largamente a euglicemia.

A gordura visceral deve ser abordada como um órgão endócrino inflamatório patogênico. Em doentes com VIH sob terapêutica antirretroviral, a lipohipertrofia exacerba o risco inflamatório basal. O estudo de Eckard *et al.* (2024) demonstra que a semaglutida promove uma remodelação tecidual profunda.

Quanto à proteção hepática, embora Chang *et al.* (2024) sugiram uma tendência preventiva contra a esteato-hepatite (MASH/NAFLD) após 183 dias de exposição ao GLP-1RA, é clinicamente vital notar que este resultado não atingiu significância estatística (IC amplo), ao contrário dos inibidores de SGLT2 (SGLT2i), que mostraram um efeito dose-resposta robusto e significativo. Portanto, na prevenção primária de MASH, os dados atuais conferem maior peso estatístico aos SGLT2i.

A eficácia robusta dos GLP-1RAs introduz riscos de iatrogenia neurológica associados ao "fluxo metabólico" acelerado. Triplett *et al.* (2025) reportaram um aumento alarmante de 700% nos casos de Radiculoplexopatia Lombossacra Diabética (DLRPN) e de 900% na Neuropatia Fibular Comum (CFN) entre 2020 e 2024.

No campo da segurança imunológica, o debate é matizado. Enquanto Lee *et al.* (2025) sugerem um risco marginal de autoimunidade baseado em dados de farmacovigilância (sujeitos a viés de notificação), o estudo de Karacabeyli (2026), com uma coorte robusta de 229.300 doentes, não encontrou associação entre GLP-1RAs e doenças reumáticas autoimunes, o que oferece uma base de segurança mais sólida para a prescrição em larga escala.

A medicina de precisão exige reconhecer as competências distintas de cada classe. Segundo Ko HY *et al.* (2025), em doentes com doença hepática esteatótica (MASLD), os SGLT2i são superiores aos GLP-1RAs na nefroproteção, reduzindo o risco de Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) entre 33% e 47%.

A estratégia de otimização pode passar pela terapia combinada. Lin *et al.* (2024) destacam a associação de SGLT2i com Pioglitazona como altamente eficaz na redução de MACE

(HR=0,66). Contudo, como diretriz de segurança crítica, esta combinação deve ser reservada estritamente para doentes sem insuficiência cardíaca prévia, evitando o risco de descompensação volêmica associado às tiazolidinedionas.

Os GLP-1RAs consolidam-se como terapia de primeira linha para doentes imunocomprometidos com risco metabólico, atuando na proteção multiorgânica e na redução da mortalidade global.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do objetivo de analisar o impacto e a segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 em cenários de imunocomprometimento, conclui-se que o uso dessa classe farmacológica em pacientes imunodeprimidos ou imunossuprimidos consiste em uma abordagem terapêutica altamente recomendável, segura e eficaz. Os resultados avaliados demonstram que o balanço entre riscos e benefícios é amplamente favorável, consolidando esses agentes como ferramentas estratégicas na prática clínica contemporânea.

No que tange aos parâmetros metabólicos e estruturais, as evidências apontam que os benefícios desses medicamentos transcendem o controle glicêmico tradicional. Houve reduções volumétricas acentuadas de gordura visceral ectópica e atenuação dose-dependente contra a progressão da infiltração gordurosa hepática, com respostas clínicas sustentadas e seguras mesmo em cenários de disfunções orgânicas e metabólicas preexistentes complexas.

Sob a perspectiva imunológica, o tratamento foi associado a reduções robustas em desfechos clínicos duros, incluindo reduções expressivas na mortalidade por todas as causas e na ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, equiparando-se aos índices de proteção observados em indivíduos imunocompetentes. Não foram identificados indícios de exacerbação de infecções oportunistas ou prejuízos à vigilância imunológica, sugerindo um efeito imunomodulador intrínseco capaz de atenuar vias inflamatórias sistêmicas crônicas com total segurança para os pacientes.

REFERÊNCIAS

BECK R. W. *et al.* Automated insulin delivery is beneficial in adults with insulin-treated type 2 diabetes with and without GAD65 antibodies. **Diabetes Care**, v. 49, n. 2, p. e18-e20, fev. 2026. DOI: 10.2337/dc25-2059.

CHANG K.-C. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease risk with GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: a nationwide nested case-control study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 23, n. 1, p. 367, out. 2024. DOI: 10.1186/s12933-024-02461-2.

CHEN V. L. *et al.* Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD Practice Guidance. **Hepatology**, v. 81, n. 1, p. 312-320, jan. 2025. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001112.

CUSI K. *et al.* American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). **Endocrine Practice**, v. 28, n. 5, p. 528-562, maio 2022. DOI: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

ECKARD A. R. *et al.* Once-weekly semaglutide in people with HIV-associated lipohypertrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b single-centre clinical trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 12, n. 8, p. 523-534, ago. 2024. DOI: 10.1016/S2213-8587(24)00150-5.

EL ANSARI N. *et al.* Type 2 diabetes in Morocco: toward a precision diabetology, from pathogenesis to treatment. **Annals of African Medicine**, v. 25, n. 2, p. 297-303, mar./abr. 2026.

HAN T. *et al.* Diagnostic efficacy of fasting insulin-to-C-peptide ratio in exogenous insulin autoimmune syndrome. **Frontiers in Medicine**, v. 13, p. e1710461, jan. 2026. DOI: 10.3389/fmed.2026.1710461.

HUYNH D. J.; RENELUS, B. D.; JAMORABO, D. S. Dual metformin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy reduces mortality and hepatic complications in cirrhotic patients with diabetes mellitus. **Annals of Gastroenterology**, v. 36, n. 5, p. 555-563, set./out. 2023. DOI: 10.20524/aog.2023.0814.

JOSEFSEN K. *et al.* Development of type 1 diabetes may occur through a type 2 diabetes mechanism. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. e1032822, dez. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.1032822.

KARACABEYLI D. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, and risk of autoimmune rheumatic diseases. **Arthritis & Rheumatology**, v. 78, n. 3, mar. 2026. DOI: 10.1002/art.70044.

KARACABEYLI D. *et al.* Mortality and major adverse cardiovascular events after glucagon-like peptide-1 receptor agonist initiation in patients with immune-mediated inflammatory diseases and type 2 diabetes: a population-based study. **PLOS ONE**, v. 19, n. 8, p. e0308533, ago. 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0308533.

KIM M. *et al.* The efficacy of treatment intensification by quadruple oral therapy compared to GLP-1RA therapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients: a real-world data study. **Diabetes & Metabolism Journal**, v. 47, n. 1, p. 135-139, jan. 2023. DOI: 10.4093/dmj.2021.0373.

KO H. Y. *et al.* End-stage renal diseases associated with SGLT2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 218, p. e112921, out. 2025. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112921.

KOSARAJU S. A.; ZHANG, R. M. Tirzepatide prescribing practices and efficacy in patients with diabetes and chronic kidney disease at a large tertiary care center in the United States.

Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, v. 17, p. 3621-3628, out. 2024. DOI: 10.2147/DMSO.S473319.

KWIEK B. *et al.* Improvement of chronic spontaneous urticaria after glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy: report of two cases. **Dermatology and Therapy**, v. 16, n. 2, p. 1419-1425, jan. 2026. DOI: 10.1007/s13555-025-01640-7.

LEE Y.-J. *et al.* Association between autoimmune diseases and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world evidence study. **Journal of Autoimmunity**, v. 155, p. e103453, jun. 2025. DOI: 10.1016/j.jaut.2025.103453.

LI Y.-R. *et al.* Synergistically improved cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with combined treatment of SGLT-2 inhibitors and pioglitazone. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, p. e1420485, ago. 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1420485.

LOPES A. M. *et al.* Prevalence of autoimmune comorbidities and association with glycemic control by CGM-derived parameters in type 1 diabetes. **Endocrine**, v. 90, p. 507-516, nov. 2025. DOI: 10.1007/s12020-025-04354-0.

OLBRICH H. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and reduced mortality, cardiovascular and psychiatric risks in patients with psoriasis: a large-scale cohort study. **British Journal of Dermatology**, v. 194, n. 1, p. 59-66, jan. 2026. DOI: 10.1093/bjd/ljaf346.

TRIPLETT J. D. *et al.* GLP-1RA-associated diabetic lumbosacral radiculoplexus and common fibular neuropathies: a case-control evaluation. **Neurology**, v. 105, n. 3, p. e213916, ago. 2025.