Endocrinologia e Medicina Estética

Edição XI

Capítulo 1

ANÁLOGOS DO GLP-1: INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS, EFEITOS METABÓLICOS E CONTROVÉRSIAS CLÍNICAS

CAROLINA BISOL D'ÁVILA[1]
DANIELA SEIBERT ALVES[2]
ISABELA MORELATTO DA SILVA[2]
MARINA STÜKER FRANCISCO[2]
NATHÁLIA FEITEN STECKER[2]
SOFIA DELATORRE FONSECA[3]

[1]Discente – Medicina na Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires.
[2]Discente – Medicina na Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos).
[3]Discente – Medicina na Universidade Federal do Pampa (Unipampa).

Palavras-chave: *Análogos GLP-1; Efeitos Metabólicos; Obesidade*

DOI 10.59290/0120029211

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) configuram importantes desafios de saúde pública global, com elevada prevalência e impacto significativo na morbimortalidade e nos custos em saúde (Organização Mundial da Saúde [OMS], 2025). Ambas as condições compartilham mecanismos fisiopatológicos, especialmente a resistência à insulina e a disfunção das células beta pancreáticas, sendo influenciadas por fatores genéticos, ambientais e comportamentais (OLIVEIRA *et al*., 2023). Nesse contexto, a busca por terapias que promovam simultaneamente controle glicêmico e redução ponderal impulsionou o desenvolvimento de abordagens inovadoras.

Entre essas, destacam-se as terapias baseadas em incretinas, que têm modificado de forma significativa o manejo do DM2 e da obesidade, sobretudo pelo potencial de melhorar o perfil metabólico e reduzir o risco cardiovascular (WILDING *et al*., 2021). O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é uma incretina fundamental na homeostase glicêmica, atuando por meio do estímulo da secreção de insulina e da inibição da liberação de glucagon de maneira dependente da glicose. Além disso, exerce efeitos extrapancreáticos relevantes, como retardo do esvaziamento gástrico, aumento da saciedade e melhora da sensibilidade à insulina, contribuindo para o controle do peso corporal (VÁZQUEZ LIMA & VIDAL LOPO, 2026).

Com base nesses mecanismos, foram desenvolvidos os agonistas do receptor de GLP-1, fármacos que mimetizam a ação desse hormônio e que atualmente representam uma das principais estratégias terapêuticas no tratamento do DM2 e da obesidade. Além do controle glicêmico, esses agentes demonstram benefícios metabólicos, cardiovasculares e renais, o que ampliou significativamente seu uso na prática clínica (BROOKS & SANDERSON, 2026).

Dessa forma, considerando a crescente utilização e o impacto clínico dessas terapias, o presente capítulo tem como objetivo analisar de forma abrangente os análogos do GLP-1, abordando suas bases fisiológicas e farmacológicas, as principais indicações terapêuticas no manejo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, bem como seus efeitos metabólicos, cardiovasculares e renais. Além do ponto citado acima, busca-se discutir aspectos relacionados à segurança, eventos adversos, controvérsias clínicas, uso fora das indicações formais e desafios éticos associados à expansão do uso desses fármacos na prática clínica contemporânea.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e *Brazilian Journal of Health Review*, utilizando-se os descritores "agonistas de GLP-1", "*GLP-1 receptor agonists", "obesidade"* e "indicações terapêuticas", em português e inglês, de forma isolada e combinada, abrangendo o período de 2010 a 2025. Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que abordassem o uso dos análogos de GLP-1 no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade, bem como publicações relacionadas aos seus efeitos metabólicos, perfil de segurança e efeitos adversos. Também foram considerados documentos que discutissem aspectos éticos e controvérsias associados ao uso desses fármacos na prática clínica e na medicina estetica. Os dados foram analisados de forma descritiva e interpretativa, permitindo a síntese dos principais achados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia do GLP-1 e Bases Farmacológicas dos Análogos

Papel das Incretinas na Homeostase Glicêmica

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é um hormônio produzido no trato gastrointestinal e constitui uma das principais incretinas fisiológicas, ele é produzido e secretado pelas células L no intestino distal (íleo e cólon). Após a ingestão alimentar, ele é liberado na circulação e se liga a seus respectivos receptores nos tecidos, principalmente no pâncreas, no cérebro e no trato gastrointestinal (LIU, 2024). A ativação desses receptores promove a ativação da proteína G, desencadeando sinalização intracelular e amplificação da secreção de insulina. Quando administrado em concentrações elevadas por infusão exógena, o GLP-1 desencadeia maior resposta insulinotrópica em comparação ao GIP (LIU, 2024).

Mecanismos de Ação do GLP-1 Endógeno

O GLP-1 exerce seus efeitos por meio da ligação ao GLP-1R, receptor acoplado à proteína G. A ligação hormonal ao domínio extracelular do receptor é comunicada ao domínio intracelular, levando à ativação da proteína G (LIU, 2024). Sua ativação estimula a adenilil ciclase, aumenta a produção de AMP cíclico e está associada à inibição da atividade vagal (JALLEH, 2025).

Um dos principais efeitos fisiológicos do GLP-1 é a desaceleração do esvaziamento gástrico. O esvaziamento gástrico mais rápido promove maior entrega de nutrientes ao intestino delgado, estimulando a secreção de hormônios anorexígenos, incluindo GLP-1, peptídeo YY (PYY), colecistocinina (CCK) e oxintomodulina. GLP-1 e PYY, co-secretados pelas células L, retardam o esvaziamento gástrico por meio de um mecanismo de *feedback* negativo denominado “freio ileal” (JALLEH, 2025).

Infusões exógenas de GLP-1, em doses farmacológicas ou modestamente suprafisiológicas, retardam o esvaziamento gástrico tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com diabetes tipo 2. Esse efeito é mais pronunciado quando a taxa basal de esvaziamento gástrico é relativamente mais rápida e pode ser menos evidente quando o esvaziamento já se encontra retardado (JALLEH, 2025).

Estrutura e Diferenças entre os Análogos do GLP-1

O GLP-1 endógeno é rapidamente degradado na circulação, com meia-vida inferior a um minuto, o que exigiria administração em altas doses para o tratamento de doenças como a Diabetes Mellitus e aumentaria a ocorrência de efeitos adversos. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de moléculas com ação mais prolongada, como a exendina-4, peptídeo isolado do veneno do réptil monstro-de-gila que é estruturalmente semelhante ao GLP-1 humano, mas com duração de ação superior a duas horas.

A exenatida é a versão sintética do hormônio exenida-4, ela tem meia-vida média de 2,4 horas, ou seja, tem forte atividade biológica no organismo. A liraglutida possui 97% de homologia de sequência com o GLP-1, ela tem meia-vida de 13 horas e auxilia na redução da glicemia, aumentando a produção de insulina endógena e reduzindo a gliconeogênese hepática. Ela também retarda o esvaziamento gástrico, controlando o apetite e reduzindo a ingestão de alimentos. A dulaglutida é um fármaco de ação prolongada, que é administrado apenas uma vez por semana, o que tende a melhorar a adesão do paciente ao tratamento. A semaglutida também é um agonista de longa duração utilizado uma vez por semana, e melhora o controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.

Farmacocinética e Vias de Administração

Os agonistas de GLP-1 são majoritariamente administrados por via subcutânea, mas, atualmente, está sendo desenvolvida a formulação oral de semaglutida, com foco na absorção gastrointestinal e considerando biodisponibilidade, metabolismo de primeira passagem e possíveis interações.

Após a absorção, eles apresentam baixo volume de distribuição, permanecendo predominantemente na corrente sanguínea. Porém, atuam sobre receptores em tecidos envolvidos na regulação da glicemia, com grande afinidade por células pancreáticas.

Em relação ao metabolismo, a exenatida sofre processamento nos rins e no fígado por meio de hidrólise, gerando peptídeos menores e inativos que são excretados. A liraglutida sofre clivagem proteolítica, resultando em fragmentos inativos. A semaglutida é degradada em aminoácidos individuais por ação de proteases séricas e teciduais, sua excreção ocorre predominantemente por via renal (COLLINS & COSTELLO, 2024).

Em suma, esses fármacos são aplicados por via subcutânea, em razão da baixa biodisponibilidade por via oral. A liraglutida é administrada diariamente. A semaglutida por via subcutânea é administrada semanalmente, mas diariamente se por via oral. A tirzepatida e a dulaglutida devem ser utilizadas semanalmente.

Indicações Terapêuticas no Diabetes Mellitus Tipo 2

Controle Glicêmico e Redução da HbA1c

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se enquadra como um importante problema de saúde pública global, com prevalência crescente. As terapias tradicionais apresentam limitações importantes, como risco de hipoglicemia e ganho ponderal, o que compromete a adesão e o prognóstico clínico. Nesse contexto, os agonistas do receptor de GLP-1 destacam-se como alternativa eficaz, por atuarem de forma fisiopatologicamente direcionada, promovendo aumento da secreção de insulina dependente da glicose, redução do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e diminuição da ingestão calórica, com efeito favorável sobre o peso corporal (VISHAL GUPTA, 2013).

Evidências provenientes de uma revisão sistemática demonstraram que os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs) promovem reduções estatisticamente e clinicamente significativas da hemoglobina glicada (HbA1c) e da glicemia de jejum quando comparados ao placebo (YAO *et al*., 2024). De acordo com a revisão, os análogos de GLP-1 reduziram a HbA1c entre 0,6% e 1,6%, com impacto significativo na glicemia de jejum e pós-prandial, enquanto a liraglutida e exenatida alcançaram reduções de até 1,5%, com eficácia semelhante ou superior às terapias tradicionais e, em alguns cenários, superior à insulina basal, associando-se a menor risco de hipoglicemia.

Efeito sobre Resistência Insulínica e Função Beta-pancreática

Os agonistas de GLP-1 exercem efeito insulinotrópico de forma dependente da glicose, característica que confere maior segurança no controle glicêmico do DM2. Esses fármacos potencializam a secreção de insulina estimulada pela glicose, apresentando pouca ou nenhuma atividade em condições de normoglicemia ou hipoglicemia. Dessa forma, promovem redução da hiperglicemia com mínima ocorrência de hipoglicemia, configurando-se como estratégias terapêuticas mais seguras para o manejo glicêmico (MELONI AR *et al*., 2013).

As células β pancreáticas, localizadas nas ilhotas de Langerhans, são essenciais na homeostase glicêmica por sintetizarem e secretarem

insulina. Porém, no DM2, elas sofrem disfunção progressiva, reduzindo a resposta à glicose, a secreção insulínica e causam perda de massa celular por apoptose (CHON S, 2016). Dessa forma, o GLP-1 e seus agonistas atuam como moduladores finos da excitabilidade elétrica das células β e da maquinaria exocítica dos grânulos de insulina, amplificando respostas fisiológicas já iniciadas pelo estímulo glicêmico. Esse sistema garante redução eficaz da hiperglicemia sem comprometer os níveis basais necessários para o metabolismo energético, o que explica o seu perfil de segurança glicêmica (MELONI AR *et al*., 2013).

Uso no Tratamento da Obesidade e Efeitos Sobre o Peso Corporal

Mecanismos Centrais e Periféricos na Regulação do Apetite

No SNC, a ativação dos receptores de GLP-1 promove modulação de circuitos neuronais relacionados à fome e saciedade, reduzindo o consumo calórico e aumentando a sensação de plenitude. Essa ação envolve a estimulação de neurônios anorexigênicos e a inibição de vias orexigênicas no núcleo arqueado do hipotálamo, além da modulação de áreas relacionadas ao sistema de recompensa alimentar. Agonistas do receptor de GLP-1 também atuam em circuitos centrais associados ao comportamento alimentar hedônico, reduzindo o desejo por alimentos altamente calóricos (JASTREBOFF *et al*., 2023).

Além da ação central, há importante efeito periférico. Os análogos de GLP-1 retardam o esvaziamento gástrico, aumentam a distensão gástrica e reduzem a secreção ácida, prolongando a saciedade pós-prandial (COSTA *et al*., 2021). Também promovem estímulo à secreção de insulina dependente de glicose, supressão do glucagon e redução da gliconeogênese hepática, contribuindo para melhor controle glicêmico.

Redução Ponderal e Composição Corporal

Os análogos de GLP-1 demonstram eficácia consistente na redução do peso corporal em indivíduos com obesidade, especialmente quando associados a intervenções no estilo de vida. A liraglutida, por exemplo, pode promover a redução de peso entre 5% e 15%, valores relacionados à melhora de desfechos metabólicos. A associação de terapia comportamental intensiva com liraglutida evidencia efeito sinérgico entre farmacoterapia e modificação comportamental (COSTA *et al*., 2021).

Estudos mais recentes com semaglutida e tirzepatida demonstram perdas ponderais ainda mais expressivas, frequentemente superiores a 15% do peso corporal inicial. A tirzepatida, agonista dual de GIP e GLP-1, tem apresentado reduções de peso superiores às observadas com agonistas isolados de GLP-1, possivelmente devido ao efeito combinado nos dois receptores incretínicos (JASTREBOFF *et al*., 2023).

Em relação à composição corporal, observa-se redução significativa da gordura visceral e melhora na distribuição do tecido adiposo. A diminuição da adiposidade central está diretamente associada à redução do risco cardiometabólico. Além disso, há melhora da função das células beta pancreáticas, especialmente em indivíduos com pré-diabetes ou diabetes inicial (COSTA *et al*., 2021).

Impactos sobre Síndrome Metabólica

Os análogos de GLP-1 demonstram benefícios relevantes sobre os principais componentes da síndrome metabólica. Observa-se melhora significativa do controle glicêmico, com redução da glicemia e da hemoglobina glicada, além de aumento da sensibilidade à insulina. Também há redução da pressão arterial sistólica,

melhora do perfil lipídico e diminuição dos níveis de triglicerídeos e colesterol. Há ainda redução de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (COSTA *et al*., 2021).

Além dos efeitos metabólicos, estudos recentes apontam benefícios cardiovasculares importantes, incluindo redução do risco de eventos como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral em indivíduos com alto risco cardiometabólico (JASTREBOFF *et al*., 2023).

Evidências Clínicas em Indivíduos sem DM2

Os análogos de GLP-1 demonstram eficácia também em indivíduos com obesidade sem DM2. Estudos comparativos indicam que a redução ponderal tende a ser maior em indivíduos sem diabetes quando comparados aos diabéticos, possivelmente em virtude de menor resistência à insulina basal. Adicionalmente, esses fármacos contribuem para a redução da gordura visceral, melhora da função pancreática e prevenção da progressão para diabetes tipo 2 (COSTA *et al*., 2021). Estudos recentes com semaglutida e tirzepatida em indivíduos sem DM2 demonstram reduções expressivas de peso corporal, consolidadas como uma das terapias farmacológicas mais eficazes atualmente disponíveis para tratamento da obesidade (JASTREBOFF *et al*., 2023).

Benefícios Metabólicos e Cardiovasculares

Efeitos sobre Perfil Lipídico e Pressão Arterial

A obesidade e o diabetes tipo 2 configuram estados metabólicos complexos associados à resistência insulínica, inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e dislipidemia aterogênica. A chamada dislipidemia diabética envolve hipertrigliceridemia, redução do HDL e predomínio de partículas densas de LDL, fatores que, de maneira integrada, aceleram o processo aterosclerótico e elevam substancialmente o risco cardiovascular.

Evidências clínicas demonstram que os agonistas de GLP-1 promovem reduções consistentes de colesterol total, LDL e triglicerídeos. Em relação a ação dos agentes antidiabéticos, notou-se redução significativa de LDL e diminuição de colesterol total quando comparados a outras terapias (LINCOFF *et al*., 2023).

Nessa perspectiva, a semaglutida foi avaliada em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, sem diabetes, e demonstrou melhora global do perfil cardiometabólico (LINCOFF *et al*.2023). Além de redução do peso corporal e de risco cardiovascular (SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Redução de Eventos Cardiovasculares Maiores

Os análogos do GLP-1 foram consolidados como agentes modificadores de risco cardiovascular, o que redefiniu o papel terapêutico da classe em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida, independentemente da presença de diabetes. Houve a observação da redução de 20% no desfecho composto primário de eventos cardiovasculares maiores (MACE: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal). A incidência foi de 6,5% no grupo semaglutida versus 8,0% no grupo placebo (SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Além do desfecho primário, foram observadas reduções clinicamente relevantes em componentes individuais: diminuição de 28% no infarto do miocárdio não fatal e redução de 23% em procedimentos de revascularização miocárdica (SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Fica evidente, que a redução de MACE associada a semaglutida parece decorrer de efeito

multifatorial, envolvendo perda ponderal sustentada, aproximadamente 10%, melhora de parâmetros lipídico, redução pressórica e modulação inflamatória sistêmica (AGUIRRE & MARTINEZ, 2025). Nesse contexto, a redução de 37% na proteína C reativa ultrassensível observada no SELECT sugere papel relevante da atenuação da inflamação subclínica na estabilização de placas ateroscleróticas (SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Impacto na Mortalidade em Populações de Alto Risco

A redução da mortalidade constitui o desfecho de maior relevância clínica na avaliação de intervenções cardiovasculares, por representar o indicador mais robusto de benefício prognóstico. No ensaio SELECT, que incluiu indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida, sem diabetes, a semaglutida associou-se à redução relativa de 19% na mortalidade por todas as causas ao longo de seguimento médio de 39,8 meses (LINCOFF *et al*., 2023; SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Embora a redução da mortalidade cardiovascular isolada não tenha alcançado significância estatística convencional, observou-se redução consistente do desfecho composto primário (MACE) em 20%, além de diminuição de 28% no infarto do miocárdio não fatal e 23% nos procedimentos de revascularização miocárdica (LINCOFF *et al*., 2023; SARAIVA & COUTINHO, 2024).

Em perspectiva populacional, considerando a elevada prevalência global de obesidade e doença cardiovascular aterosclerótica, a redução relativa de 19% na mortalidade por todas as causas representa avanço terapêutico de magnitude substancial, com impacto significativo na prevenção cardiovascular (LINCOFF *et al*., 2023; DAS *et al*., 2025).

Segurança e Eventos Adversos

Efeitos Gastrointestinais e Tolerabilidade

Nos ensaios de fase 3 reportados no estudo de Smits & Raalte 2021, tanto a semaglutida oral quanto a subcutânea foram associadas a distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, efeitos bem conhecidos dessa classe de medicamentos. Quando comparada ao placebo, a semaglutida subcutânea por 30 semanas induziu náuseas em 11,4% a 20% dos pacientes tratados com semaglutida (placebo 3,3% a 8%), vômitos em 4% a 11,5% (placebo 2% a 3%) e diarreia em 4,5% a 11,3% (placebo 1,5% a 6%). É importante ressaltar que, para ambas as formulações, doses mais elevadas estão frequentemente associadas a efeitos ad-versos gastrointestinais mais frequentes. Por esse motivo, recomenda-se um esquema de escalonamento de dose, começando com uma dose baixa (3 mg). SMITS & RAALTE 2021 mencionam um estudo de fase 2 mencionado em que 77% dos pacientes apresentaram efeitos adversos gastrointestinais quando um escalonamento rápido de dose de 2 semanas foi utilizado para atingir 40 mg, em comparação com 54% no grupo com escalonamento de dose mais lento de 8 semanas. Geralmente, as queixas gastrointestinais com a semaglutida ocorrem nas primeiras 8 a 12 semanas de tratamento durante o escalonamento de dose e diminuem com o tempo. No geral, os efeitos adversos são de intensidade leve a moderada e geralmente autolimitados. Contudo, as queixas gastrointestinais são a principal causa de descontinuação do medicamento relacionada a eventos adversos com taxas de até 12% (SMITS & RAALTE, 2021).

Além da titulação gradual da dose, os dados sobre como prevenir ou tratar distúrbios gastrointestinais com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) são limitados. Os pacientes podem ser aconselhados a comer devagar, com porções menores por refeição, parar de comer

quando se sentirem saciados e evitar alimentos ricos em gordura (SMITS &RAALTE, 2021).

Pancreatite, Neoplasias e Controvérsia

Poucos anos após a introdução dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs), esses agentes foram associados à ocorrência de pancreatite aguda e sugeridos como potenciais causadores de câncer pancreático. Nos anos subsequentes, muitos estudos de farmacovigilância e de banco de dados foram realizados, com resultados conflitantes. Dada a natureza dos estudos observacionais, os dados podem ter sido enviesados, uma vez que pacientes com diabetes que têm indicação para terapia com GLP-1RA frequentemente apresentam fatores de risco concomitantes para pancreatite (notadamente obesidade, maior duração do diabetes e uso concomitante de outros medicamentos) (SMITS & RAALTE, 2021).

Sinais observacionais iniciais de 2011 sugeriram um risco aumentado de pancreatite aguda e câncer pancreático em pacientes que utilizavam terapias baseadas em GLP-1 em comparação com não usuários (razão de chances ajustada [RC]: 2,24, IC 95% 1,36-3,68), levando o FDA a emitir um alerta sobre a segurança pancreática dos GLP-1 RAs. No entanto, esses achados não foram confirmados em ensaios clínicos randomizados (ECR) subsequentes de grande escala. Uma metanálise de sete ensaios de desfechos cardiovasculares controlados por placebo não encontrou aumento do risco de pancreatite aguda ou câncer pancreático com o tratamento com GLP-1 RA (RC de Peto: 1,05, IC 95% 0,78-1,40), fornecendo evidências tranquilizadoras contra essa preocupação em populações de alto risco (MOIZ *et al*., 2025).

Uma descoberta consistente é um aumento sutil e assintomático nos níveis plasmáticos de lipase e amilase, que ocorre poucas horas após a administração. Em um ensaio clínico randomizado controlado de 26 semanas, a semaglutida oral aumentou os níveis de lipase de 9 a 55% de forma dose-dependente, e a semaglutida subcutânea, em 36%. O aumento nos níveis enzimáticos não foi associado à ocorrência de eventos pancreáticos em ensaios com liraglutida (SMITS & RAALTE, 2021).

Alguns dos mecanismos propostos que ligam os GLP-1RAs à pancreatite aguda e ao câncer pancreático incluem alterações no tecido pancreático, como hiperplasia ductal, neoplasia intraepitelial, aumento da proliferação celular e aumento da massa pancreática, além do fato de que a elevação dos níveis de enzimas pancreáticas (amilase e lipase) está relacionada à inflamação e à hipertrofia pancreática (FAOUR *et al*., 2025). Os GLP-1RAs promovem a sobrevivência e a proliferação das células beta, o que é benéfico no tratamento

do diabetes, mas pode levar à redução da apoptose em células ductais pancreáticas, o que potencialmente permitiria a proliferação de células cancerígenas (FAOUR *et al*., 2025).

Embora seja difícil descartar completamente os eventos adversos pancreáticos, uma avaliação da FDA e da EMA concluiu que uma associação causal entre medicamentos à base de incretinas e pancreatite ou câncer pancreático é inconsistente com os dados atuais (SMITS & RAALTE, 2021).

Doença da Vesícula Biliar

Um risco aumentado de distúrbios da vesícula biliar e das vias biliares foi observado em múltiplos ensaios clínicos que avaliaram agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs), particularmente em doses mais elevadas, durações de tratamento mais longas (>26 semanas) e quando utilizados para controle de peso. Uma metanálise de 76 ensaios clínicos randomizados (ECRs), envolvendo mais de 100.000 adultos com sobrepeso, obesidade ou diabetes tipo 2, constatou que o tratamento com GLP-1 RA, em

comparação com placebo ou outros comparadores ativos, foi associado a um risco ligeiramente elevado de colelitíase (RR: 1,27; IC 95%: 1,10-1,47), colecistite (RR: 1,36; IC 95%: 1,14-1,62) e doença biliar em geral (RR: 1,55; IC 95%: 1,08-2,22), correspondendo a um aumento absoluto de aproximadamente 27 eventos por 10.000 pacientes por ano. Os mecanismos propostos para explicar essa associação incluem perda de peso rápida, redução da motilidade da vesícula biliar ou alterações na composição da bile, embora a causalidade permaneça incerta (MOIZ, *et al*., 2025).

Uma metanálise recente observou um aumento de 28% no risco de colelitíase com o tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA), mas não apresentou uma discriminação para cada agente (SMITS & RAALTE 2021).

Inicialmente, os eventos na vesícula biliar foram atribuídos à perda de peso induzida por agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA), como, por exemplo, nos estudos SCALE e LEADER, em que os pacientes com eventos na vesícula biliar apresentaram perda de peso acima da média. No entanto, como a doença da vesícula biliar não é um problema com inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT-2) (com perda de peso semelhante), e eventos na vesícula biliar também ocorreram em pacientes tratados com GLP-1RA mesmo após a redução de peso, outros mecanismos podem estar envolvidos (SMITS & RAALTE, 2021).

Embora esses dados sejam considerados benéficos, também indicam que os agonistas do receptor GLP-1 podem ter efeitos adversos diretos sobre o sistema biliar. O mecanismo exato por trás dos eventos na vesícula biliar requer estudos adicionais, mas provavelmente envolve uma combinação de fatores (SMITS & RAALTE, 2021).

Contraindicações e Populações Especiais

Atualmente, considera-se uma abordagem mais personalizada na prescrição, particularmente para pacientes com histórico pessoal ou familiar de doença pancreática, ou outros fatores de risco predisponentes, como colelitíase, pancreatite crônica ou consumo excessivo de álcool (FAOUR *et al*., 2025). Nesses indivíduos, a tomada de decisão compartilhada deve incluir uma discussão tanto dos benefícios terapêuticos quanto dos potenciais riscos pancreáticos, mesmo que raros (FAOUR *et al*., 2025). Os clínicos devem também orientar os pacientes quanto a sintomas de alerta e permanecer vigilantes para sinais precoces de pancreatite até que evidências mais definitivas estejam disponíveis (FAOUR *et al*., 2025).

É importante que todos os profissionais de saúde estejam cientes de que populações especiais podem e não podem ser tratadas com agonistas do receptor de GLP-1 de administração semanal (QW GLP-1 RAs). Ensaios clínicos em populações especiais, como pacientes com doença renal crônica (DRC), idosos e crianças, são limitados e justificam mais pesquisas. Com exceção da exenatida, todos os GLP-1 RAs de administração semanal podem ser usados sem ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal; especificamente a dulaglutida e a semaglutida podem ser usadas em pacientes com insuficiência renal grave sem ajuste de dose, mas a exenatida não deve ser utilizada. Comorbidades e polifarmácia podem potencialmente complicar o tratamento do diabetes tipo 2 em idosos. Atualmente, não há dados publicados para gestantes (TRUJILLO, 2020).

Controvérsias Clínicas, Uso Inadequado e Desafios Éticos

Os análogos do GLP-1 são, desde junho de 2025, medicamentos de dispensação controlada por receita, uma vez que podem culminar em

significativos efeitos adversos, como disfunções gastrointestinais, geralmente dose-dependentes, ou, menos comumente, doença da vesícula biliar, pancreatite e complicações perioperatórias associadas ao retardo do esvaziamento gástrico. Esses medicamentos, utilizados no controle glicêmico e na perda de peso, em ensaios clínicos randomizados (RCTs), possuem altas taxas de eficácia, contudo, evidências de fora do ambiente controlado de pesquisas, revelam controvérsias, incluindo altas taxas de descontinuação. Uma pesquisa identificou aumento relativo de risco para doença da vesícula biliar, especialmente em contextos de perda de peso rápida, associado à mobilização lipídica e estase biliar (YANG *et al*., 2024). No mundo real, taxas de descontinuação chegam até 50% no primeiro ano, principalmente por efeitos como náusea, vômito, diarreia e por custos elevados (THOMSEN *et al*.,2025). Esses e outros achados chamam atenção para o uso de fins estéticos, o que destaca dilemas éticos presentes na atualidade.

Uso Fora das Indicações Formais

O uso de análogos do GLP-1 para emagrecimento em indivíduos não diabéticos e não obesos é *off-label*, dado que a aprovação de sua utilização prevê pacientes DM2 ou IMC≥30 kg/m². O consumo fora das indicações formais expõe populações saudáveis a riscos desnecessários sem benefícios proporcionais e comprovados. Dados de meta-análise mostram maior risco para colelitíase e para colecistite aguda, sendo esse risco ainda maior em estudos voltados a pacientes com obesidade, provavelmente relacionada à litogênese biliar decorrente do uso desses análogos (HE *et al*., 2022). Evidências reais ainda enfatizam menor eficácia fora de protocolos rigorosos, devido à interrupção precoce por disfunções GI em mais de um terço dos casos (THOMSEN *et al*.,2025). Paralelamente, os usos indevidos apresentam ainda maior risco à saúde do usuário, já que se carece de dados robustos sobre os impactos em pacientes não indicados (como para rápida perda de peso, estética ou sem acompanhamento e indicação clínica) para o tratamento com os análogos do GLP-1.

Prescrição Estética e Medicalização da Obesidade

A prescrição estética tem usado os análogos do GLP-1 como ferramentas de "melhoramento corporal", medicalizando tanto a obesidade quanto o sobrepeso como uma questão unicamente estética, ao invés de uma doença crônica e multifatorial. As consequências do uso voltado à aparência, contudo, desconsideram a perpetuação dos resultados esperados, dado que a mudança do estilo de vida do paciente com obesidade está intimamente ligada à resposta corporal ao medicamento. Na realidade dos usos *off-label*, percebe-se normalmente pacientes estéticos usando doses mais baixas e com interrupções, causando modesta perda de peso (menos de 10%) seguida de efeito rebote pós-descontinuação, além de frequentemente causar náuseas e acentuar perda de massa magra (THOMSEN *et al*.,2025; ROSSI *et al*.,2025). Efeitos adversos GI persistentes levam a grande taxa de abandono. Essa prática reforça estigmas corporais e culmina em maior insatisfação corporal e, por vezes, distúrbios alimentares.

Custos, Acesso e Desigualdade em Saúde

Outra problemática associada ao uso de análogos do GLP-1 é o custo elevado (>R$1.000/mês no Brasil) para adesão ao tratamento. O valor é o principal contribuinte para descontinuação em 20-50% dos casos, especialmente no Brasil, perpetuando desigualdades socioeconômicas no acesso a terapias eficazes para obesidade. Uma Nota Conjunta da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), da Sociedade

Brasileira de Diabetes (SBD) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre a não incorporação dos análogos do GLP-1 ao SUS, pela inviabilidade de sustentabilidade financeira, foi publicada escancarando o fato que esse bloqueio vai de encontro aos princípios de equidade propostos pelo sistema, uma vez que os usuários do SUS concentram maior prevalência de obesidade grave (IMC≥35) e comorbidades. Pacientes com planos privados mantêm tratamento por mais tempo, assemelhando-se aos resultados de RCTs, ao passo que populações de baixa renda abandonam precocemente, agravando diferenças nos resultados cardiovasculares e na mortalidade.

Perspectivas Futuras e Necessidade de Novos Estudos

Perspectivas futuras incluem agonistas orais, que prometem melhor adesão, mas a alta taxa de efeitos adversos se mantém como um problema. A falta de estudos longitudinais para avaliar os riscos e os efeitos dos medicamentos, especialmente em populações de uso *off-label*, também é uma realidade que precisa mudar. Entretanto, a exploração de moduladores alostéricos positivos (PAMs) do GLP-1R oferece uma nova abordagem regulatória que poderia aprimorar o perfil terapêutico de agonistas de pequenas moléculas do GLP-1R (CERON *et al*.). Esses moduladores podem potencialmente fornecer uma ativação mais seletiva do receptor, reduzindo os efeitos adversos e melhorando a eficácia. Além disso, destaca-se também a necessidade de melhora no acesso ao medicamento, a fim de que os benefícios não fiquem restritos às populações mais abastadas, e a necessidade de cuidado relacionado ao aumento exponencial na popularidade impulsionado pelas redes sociais.

O panorama terapêutico para obesidade e condições metabólicas relacionadas evoluiu substancialmente com o surgimento dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RAs) (MOIZ *et al*., 2025). Esses agentes desempenham agora um papel central não apenas no controle do peso e no tratamento do diabetes, mas também estão sendo investigados em um número crescente de condições, incluindo doenças cardiovasculares, renais, hepáticas, neurológicas e transtornos por uso de substâncias. À medida que suas indicações se expandem, também deve expandir nossa compreensão sobre a eficácia a longo prazo, a segurança e as estratégias de tratamento centradas no paciente (MOIZ *et al*., 2025).

Os efeitos a longo prazo do uso de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) para perda de peso continuam sendo uma área importante para pesquisas futuras. Embora os estudos atuais tenham demonstrado perda de peso substancial e melhorias metabólicas a curto prazo, a sustentabilidade desses resultados em períodos prolongados requer investigação adicional. Estudos longitudinais devem investigar como esses agentes impactam os desfechos de saúde a longo prazo, como a incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade. Além disso, a segurança a longo prazo precisa ser estabelecida. Estudos abrangentes de longo prazo ajudarão a esclarecer a relação risco-benefício da terapia prolongada com GLP-1 RA (MOIZ *et al*., 2025).

Esforços contínuos para aprimorar a implementação na prática clínica serão essenciais para garantir que os GLP-principalmente no pâncreas, o cérebro e o trato gastrointestinal1 RAs proporcionem benefícios clínicos e de saúde pública significativos em uma variedade de condições crônicas (MOIZ *et al*., 2025).

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIRRE-CASTRO, S.; MARTÍNEZ-LOZANO, D. Efectos de la Semaglutida sobre los Factores Cardiovasculares en Pacientes con Sobrepeso y Obesidad. Indexia Revista Médico-Científica, n. 13, p. 41-52, jan.–abr. 2025.

COSTA, I. M. *et al*. Uso de Análogos de GLP-1 no Tratamento da Obesidade: Uma Revisão Narrativa. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 4236-4247, mar./abr. 2021.

DAS, S. R. *et al*. Management of Peripheral Artery Disease in Adults with Diabetes: 2025 ACC Scientific Statement. Journal of the American College of Cardiology, 17 dez. 2025. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.11.027.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Boletim Observatório COVID-19: dados refletem a tendência de diminuição de casos graves, internações e mortes por COVID-19. Disponível em: https://portal.fiocruz.br. Acesso em: 8 set. 2021.

JALLEH, R.; MARATHE, C.; RAYNER, C. *et al*. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-Based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. Endocrinology, v. 166, n. 1, 2025. DOI: 10.1210/endocr/bqae155.

JASTREBOFF, A. M. *et al*. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. The New England Journal of Medicine, v. 387, p. 205-216, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

LIMA, A. V. *et al*. GLP-1 Receptor Analogues and Perioperative Management: A Narrative Review. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition), v. 73, n. 1, art. 501985, jan. 2026. DOI: 10.1016/j.redare.2026.501985. DOI: 10.1016/j.redare.2026.501985.

LINCOFF, A. M. *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity Without Diabetes. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 14 dez. 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2307563.

LIU, Q. K. Mechanisms of Action and Therapeutic Applications of GLP-1 and Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonists. Frontiers in Endocrinology, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1431292.

OLIVEIRA, M. S.; COSTA, G. D.; RODRIGUES, G. G. *et al*. Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Abrangente sobre a Etiologia, Epidemiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 5, p. 24074-24085, 2023.

SARAIVA, J. F. K.; COUTINHO, E. R. Semaglutida e Desfechos Cardiovasculares em Obesos sem Diabetes – Estudo SELECT. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 35, n. 1, p. 12-14, 2024.

SMITS, M. M.; VAN RAALTE, D. H. Safety of Semaglutide. Frontiers in Endocrinology, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.645563.

TRUJILLO, J. *et al*. Safety and Tolerability of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, v. 45, s. 1, p. 43-60, 2020. DOI: 10.1111/jcpt.13167.