Endocrinologia e Medicina Estética

Edição V

Capítulo 2

TERAPIA COM AGONISTAS DE GLP-1: EXPANSÃO ALÉM DOS DIABETES

DÊNISSON DAVID GOMES DO NASCIMENTO[1]
LUCAS DE MORAIS FRANCO[1]
GIOVANA DE OLIVEIRA FELICIANO[1]
JOSÉ ALVES DOS REIS NETO[1]
JOSÉ HENRIQUE LISBOA DA SILVA NETO[1]
KAROLINA KELLER CAÚLA PACHECO[1]
LÍVIA ISABELLY FERREIRA LOPES[1]
LIVIA MOREIRA VICTOR[1]
LORENA CAROLINA MENDES[1]
LUANA DE ARAÚJO SANTOS[1]
LUANA LURY MORIKAWA[1]
MARIA CLARA ALEXANDRE DE OLIVEIRA[1]
MARIA EDUARDA ALVES DE OLIVEIRA[1]
NICOLE POIT BERALDINELLI[1]
YASMIN GOMES DE SOUZA[1]

[1]Discente – Medicina Universidade Nove de Julho

Palavras-chave: *Agonistas de Glp-1; Expansão; Além dos Diabetes*

DOI 10.59290/978-65-6029-226-0.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A terapia com agonistas do receptor de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) tem emergido como uma abordagem farmacológica revolucionária, inicialmente projetada para o manejo da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), mas que atualmente demonstra aplicações promissoras em áreas terapêuticas além do controle glicêmico. Esses fármacos atuam imitando a ação do GLP-1, um hormônio incretina produzido no intestino que regula a secreção de insulina, a saciedade e a motilidade gástrica (ASTRAZENECA *et al*., 2023). Com base nesse mecanismo, estudos recentes têm mostrado que os agonistas de GLP-1 podem oferecer benefícios na redução do peso corporal, na proteção cardiovascular e até mesmo em condições como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e doenças neurodegenerativas, ampliando significativamente seu espectro de aplicação (MACHADO *et al*., 2024; FERNANDEZ *et al*., 2023).

A expansão no uso dessa classe terapêutica reflete a crescente prevalência de condições crônicas inter-relacionadas, como obesidade, dislipidemias e doenças cardiovasculares, que representam um desafio global para os sistemas de saúde (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2023). A obesidade, por exemplo, afeta mais de 650 milhões de adultos em todo o mundo e é considerada um dos fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de DMT2 e doenças cardíacas (NGUYEN *et al*., 2022). Os agonistas de GLP-1 têm se destacado como uma ferramenta essencial no combate a esses distúrbios metabólicos devido à sua eficácia na redução do peso corporal, diminuindo em média 15% a 20% do peso inicial, como demonstrado em ensaios clínicos recentes (SURYA *et al*., 2023).

Além disso, a introdução de moléculas mais avançadas, como o semaglutida e o tirzepatida, tem elevado o potencial terapêutico dos agonistas de GLP-1 a novos patamares. Essas drogas combinam múltiplos mecanismos de ação, como a agonização dupla de GLP-1 e GIP (peptídeo inibidor gástrico), proporcionando benefícios adicionais no controle metabólico e cardiovascular (MORALES *et al*., 2023). Estudos têm evidenciado que, além de melhorar a sensibilidade à insulina, esses medicamentos podem reduzir marcadores inflamatórios, melhorar o perfil lipídico e proteger contra o remodelamento vascular, resultando em desfechos cardiovasculares mais favoráveis, especialmente em pacientes de alto risco (FREITAS *et al*., 2024).

A segurança e a eficácia dessa classe terapêutica também têm sido amplamente documentadas. Os eventos adversos, como náuseas e desconfortos gastrointestinais, são geralmente transitórios e manejáveis, o que reforça a aceitabilidade dos agonistas de GLP-1 entre os pacientes e médicos (TANAKA *et al*., 2023). Essa tolerabilidade, aliada ao potencial multifacetado dos agonistas, tem alimentado um crescente interesse em explorar novas indicações, como o manejo de doenças hepáticas, incluindo DHGNA, cuja fisiopatologia está fortemente associada à resistência à insulina e à obesidade (SILVA *et al*., 2023).

Finalmente, o futuro da terapia com agonistas de GLP-1 parece promissor, com avanços tecnológicos e novas formulações, como medicamentos injetáveis de longa duração e formulações orais, que prometem melhorar ainda mais a adesão dos pacientes (COSTA *et al*., 2023). Além disso, pesquisas em andamento estão investigando o impacto dessa classe terapêutica em doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, com base em suas propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras (LEE *et al*., 2024).

Portanto, o presente capítulo busca explorar os avanços e as aplicações emergentes dos agonistas de GLP-1 além da diabetes, discutindo sua eficácia em condições metabólicas e cardiovasculares, além de avaliar suas perspectivas futuras no tratamento de doenças crônicas multifatoriais. A matéria abordará desde os mecanismos farmacológicos desta classe até as evidências mais recentes relacionadas ao impacto clínico em novas áreas terapêuticas, destacando os potenciais benefícios na saúde pública e os desafios para uma adoção ampla e sustentável.

MÉTODO

A realização deste estudo de revisão científica envolveu uma pesquisa extensiva em bases de dados científicas, tais como: PubMed, Scopus, Web of Science, Elsevier, Science Direct, SciELO, Cochrane Library, MEDLINE, LILACS e Google Acadêmico. Utilizou-se uma combinação de descritores, incluindo *("therapy with glp-1 agonists" or "glp-1 receptor agonists") and ("expansion beyond diabetes" or "non-diabetic conditions" or "cardiovascular" or "obesity" or "neuroprotection")* para identificar artigos relevantes e específicos publicados entre os anos de 2020 e 2025, ou seja, nos últimos 05 anos.

Na busca de artigos elegíveis, foram aplicados critérios de seleção rigorosos, com uma análise inicial dos títulos, resumos e textos completos, resultando em um total de 60 artigos. Desses, 25 foram incluídos para avaliação mais detalhada, enquanto 35 foram excluídos devido a critérios como falta de relevância direta com a terapia de agonistas de GLP-1, restrição de acesso ou visualização parcial, além de estudos que não apresentaram resultados significativos para a questão em estudo.

Os artigos selecionados abordaram a terapia com agonistas de GLP-1, com foco na sua expansão além do diabetes. Foram considerados estudos em português e inglês, e informações relevantes foram extraídas quanto à metodologia, resultados, discussões e conclusões.

Os dados foram avaliados e sintetizados para identificar padrões, lacunas na literatura e contribuições significativas. A análise crítica permitiu compreender melhor o papel dos agonistas de GLP-1 nessa nova aplicação além dos diabetes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1) é um hormônio com amplas funções metabólicas e grande potencial terapêutico. Secretado pelas células L do intestino em resposta à ingestão de alimentos, ele estimula a secreção de insulina, retarda o esvaziamento gástrico, promove a saciedade e apresenta efeitos cardiovasculares e neuroprotetores. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da ativação do receptor de GLP-1 (GLP-1R), encontrado no pâncreas, trato gastrointestinal e sistema nervoso central.

Os agonistas do receptor de GLP-1 foram desenvolvidos para potencializar esses efeitos, oferecendo benefícios além do controle glicêmico, incluindo a redução do peso corporal e a melhora de desfechos cardiovasculares. Esses fármacos surgiram como uma abordagem inovadora no tratamento do diabetes tipo 2 e vêm sendo explorados para diversas outras condições metabólicas. A seguir, serão abordados os principais aspectos da fisiologia do GLP-1 e o mecanismo de ação de seus agonistas, destacando sua relevância clínica e terapêutica.

Fisiologia do GLP-1 e Mecanismo de Ação dos Agonistas

O peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio com amplo potencial farmacológico. O GLP-1 é secretado pelas células L do intestino liberado em resposta a ingestão de alimentos, estimula secreção de insulina, diminuição do esvaziamento gástrico, aumento da

natriurese e diurese, possui efeitos como melhores desfechos cardiovasculares e neuroprotetores, os agonistas de receptor GLP-1 são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e atuar no centro de saciedade no cérebro (DRUCKER, 2021).

O GLP-1 exerce seus efeitos por meio da ativação do receptor de GLP-1 (GLP-1R), amplamente distribuído no pâncreas, trato intestinal e sistema nervoso central.

O GLP-1 surgiu como hormônio com grandes funções metabólicas, com numerosos benefícios que o tornam um excelente candidato para o desenvolvimento de farmacoterapias. Ele desempenha um papel essencial para a homeostase metabólica, regulando a secreção de insulina, o esvaziamento gástrico e a saciedade. Seu potencial terapêutico tem sido amplamente explorado (JENDLE *et al*., 2023).

Os agonistas do receptor do GLP-1 promovem a perda ponderal, retardando o esvaziamento gástrico e estimulando regiões cerebrais que controlam o apetite, promovendo uma sensação de saciedade.

Agonistas do GLP-1 Disponíveis e Perfis Farmacológicos

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) surgiram como uma inovação no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, oferecendo benefícios que vão além do controle glicêmico. Esses medicamentos, desenvolvidos a partir de modificações na estrutura do GLP-1 humano, são projetados para resistir à ação da enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), prolongando sua meia-vida e potencializando sua eficácia terapêutica. Sua ação envolve a ativação de receptores GLP-1 em órgãos como pâncreas e sistema nervoso central, promovendo a liberação de insulina em resposta à glicose, além de inibir o glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e reduzir o apetite, o que contribui para a perda de peso significativa (DRUCKER, 2021).

Os medicamentos dessa classe apresentam diferenças importantes em suas características farmacológicas. Entre os agentes de ação curta, destacam-se a exenatida, baseada na exendina-4 e administrada duas vezes ao dia, e a lixisenatida, cuja administração é diária. Já entre os agentes de ação prolongada, incluem-se a liraglutida, utilizada tanto para controle glicêmico quanto para perda de peso; a dulaglutida, que permite uma aplicação semanal; e a semaglutida, disponível nas formas subcutânea semanal e oral diária, ambas com eficácia comprovada no controle do peso e da glicemia (NAUCK & MEIER, 2021). Mais recentemente, a tirzepatida, um agonista duplo que combina ações nos receptores GLP-1 e GIP, foi introduzida, trazendo avanços promissores na abordagem de condições metabólicas (JENDLE *et al*., 2023).

Além de suas diferenças estruturais e farmacocinéticas, os agonistas do GLP-1 diferem em seus perfis de segurança e tolerabilidade. Náuseas e vômitos, especialmente no início do tratamento, são os efeitos adversos mais relatados. No entanto, esses eventos geralmente diminuem com a continuidade do uso. A escolha do agonista mais adequado depende do perfil do paciente, considerando fatores como preferências pessoais, comorbidades e objetivos terapêuticos. O crescente número de estudos aponta para usos clínicos além do diabetes, incluindo obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome dos ovários policísticos, ampliando o impacto desses medicamentos na prática médica (MARSO *et al*., 2020; EVERT *et al*., 2022).

A relevância clínica dos agonistas do GLP-1 está embasada em seu potencial de transformar não apenas o manejo do diabetes, mas também o tratamento de outras condições metabólicas e cardiovasculares. Com resultados consistentes em diversas populações, essas terapias estão moldando o futuro da abordagem integrada de doenças metabólicas, com implicações

significativas para a saúde global (DRUCKER, 2021).

Expansão do Uso Clínico Além do Diabetes

Os análogos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) revolucionaram o tratamento do diabetes tipo 2, proporcionando controle glicêmico. No entanto, as aplicações terapêuticas desses fármacos vão muito além do diabetes, expandindo-se para diversas áreas da medicina, visto que os análogos de GLP-1 exercem seus efeitos terapêuticos através de múltiplos mecanismos (OLD *et al*., 2025).

Dessa maneira, devido a esses mecanismos de ação multifacetados, os análogos de GLP-1 têm se mostrado promissores no tratamento de diversas condições, além do diabetes tipo 2, os quais serão abordados posteriormente (OLD *et al*., 2025).

Controle do Peso e Obesidade

Os medicamentos chamados de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP1-RAs) são aqueles que mimetizam os efeitos hormonais das incretinas, como o peptídeo GLP-1 endógeno. Inicialmente, esse tipo de medicamento foi utilizado para tratar diabetes e com o aprimoramento da ciência médica, pode-se observar bons resultados para tratar também a obesidade (MARTINS, *et al*., 2020).

Este fato ocorre devido ao GLP-1 possuir uma gama de funções metabólicas, que resultam no controle da homeostasia da glicemia, que pode variar de acordo com a dieta e consumo nutricional do paciente e do seu estado glicêmico naquele determinado momento. Pode-se observar que, em jejum, a concentração de GLP-1 varia de 7,6 ± 1 pM. Em contrapartida, em estado pós-prandial, ocorre um aumento da sua concentração, podendo chegar a 41,6 ± 5 pM. (RICO, *et al*., 2021).

Assim, o GLP-1 é um agente hipoglicemiante, que tem como um dos órgãos alvos as células beta do pâncreas, devido a sua capacidade de reduzir os níveis de glicose, através do estímulo da secreção de insulina e inibição do glucagon pela ativação dos receptores de GLP-1, no entanto o GLP-1 é degradado de forma rápida pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4), dessa forma o GLP-1 é degradado e há uma redução da liberação de insulina, então o efeito hipoglicemiante é mitigado. Nesse sentido, o agonista de GLP-1 é resistente a DPP4, possibilitando, assim, que o efeito do GLP-1 se prolongue e seja possível colaborar para atuar no controle da diabetes e obesidade, uma vez que devido ao efeito hipoglicemiante prolongado há uma redução da hemoglobina glicada, perda de peso e redução do apetite.

Doença Cardiovascular e Insuficiência Cardíaca

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), compõem uma classe de fármacos que está atrelado ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que além do controle glicêmico, estão envolvidos com a perda de peso, melhoramento do perfil lipídico e controle reducional da pressão arterial, proporcionando uma diminuição do risco cardiovascular (HELMSTÄDTER *et al*.,2022).

Atualmente, o GLP-1 tem sido legitimado por ocasionar benefícios cardiovasculares adicionais em pacientes com DMT2, os seus estudos transparecem uma redução significativa em eventos cardiovasculares adversos, como por exemplo, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (USSHER *et al*.,2023).

O DMT2 está diretamente ligado à doenças cardiovasculares, como por exemplo a aterosclerose, insuficiência cardíaca e a hipertensão. Logo mais, os agonistas receptores desenvolvidos recentemente para o peptídeo -1, acomete e trata tanto os pacientes com a DMT2, como também as doenças cardiovasculares (MA *et al*., 2021). Além disso, estudos com esses re-

ceptores demonstraram inúmeros efeitos protetores cardiovasculares, em indivíduos com ou sem a DMT2. Dentre esses efeitos, podem ser citados a redução da aterosclerose, a contenção da pressão arterial, como também redução nos níveis de lipídios plasmáticos (MA *et al*., 2021).

A terapia com agonistas do receptor acarretou bastante interesse pelos efeitos benéficos que atuavam nas doenças cardiovasculares. No entanto, há controvérsias sobre seu impacto na insuficiência cardíaca, pois o GLP-1 parece prevenir a hospitalização por insuficiência cardíaca e limitar os sintomas, porém, ainda assim, o agonista do GLP-1 sucedeu resultados neutros, ou até mesmo, prejudiciais há pacientes com insuficiência (NESTI *et al*., 2024). Isso porque, os agonistas do receptor GLP-1 beneficiam, de maneira indireta, o sistema cardiovascular, por meio dos seus efeitos metabólicos, no mesmo momento em que é questionado o seu efeito direto no coração (NESTI *et al*., 2024).

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH)

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é uma condição crônica que acomete cerca de 30% da população mundial, sendo mais prevalente em hispânicos, afro-americanos e caucasianos. Se trata de um distúrbio caracterizado pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos, causado pela associação entre uma síndrome metabólica e a resistência à insulina, as quais acarretam no aumento do tecido adiposo, sendo que esses lipídios acabam por produzir citocinas pró - inflamatórias, aumentar a liberação de ácidos graxos livres dos adipócitos, e reduzir a produção do hormônio adiponectina dos adipócitos, contribuindo para uma Esteato-hepatite não alcoólica, que cursara com sintomas e complicações (POUWELS *et al*., 2022).

É uma doença que a longo prazo resulta em um processo inflamatório que por ser na maioria das vezes assintomático, pode evoluir para outras condições ainda mais graves como esteato hepatite, cirrose e por fim carcinoma hepatocelular (CHC). Dessa forma, há algumas características laboratoriais que podem ser levadas em consideração para o diagnóstico como: elevação de duas a quatro vezes as concentrações séricas de AST e ALT, concentração sérica de fosfatase alcalina ligeiramente aumentada e concentração sérica de ferritina elevada (POUWELS *et al*., 2022).

A fisiopatologia da doença é dividida em “golpes”, o primeiro golpe se trata das alterações hepáticas iniciais que causam a lipotoxicidade, o segundo golpe causa estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e liberação de citocinas inflamatórias, o terceiro golpe é a promoção do aumento da capacidade regenerativa dos hepatócitos devido ao processo de reparo das lesões causadas, ocasionando fibroses, cirrose e o CHC. É importante ressaltar que existem fatores predisponentes para essa doença e nenhum deles envolve o etilismo, as principais causas são: obesidade, resistência à insulina e síndromes metabólicas, dietas ricas em açúcar e gorduras, principalmente a gordura trans (BOGLIOLO, 2021).

A Esteato Hepatite Não Alcoólica (na última atualização a doença passa a ter a nomenclatura de MASH (Disfunção Metabólica Associada à Esteato Hepatite) surge da progressão de cerca de 20% dos casos de DHGNA, causando fibrose avançada e a formação de corpúsculos de Mallory Denk. Ela é caracterizada histologicamente pela presença de esteatose macro e/ou microvesicular em conjunto com um infiltrado inflamatório que dão ao órgão a aparência de inchaço (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA & SHAUNAK *et al*., 2020).

O tratamento para ambas as condições hepáticas engloba mudanças alimentares e no estilo de vida, sobretudo no que se refere à prática de exercícios físicos e controle dos fatores predisponentes dos indivíduos. Mesmo que muitas vezes devido ao péssimo estado do órgão seja necessário a realização de um transplante de fígado. Os agonistas do GLP-1 são promissores para o tratamento da DHGNA e NASH, especialmente em pacientes com obesidade e resistência à insulina. Eles atuam na redução da esteatose, inflamação e fibrose hepática, além de promoverem benefícios metabólicos gerais. Estudos adicionais ainda são necessários para definir seu papel no tratamento padrão dessas doenças (KUMAR *et al.*, 2023).

Saúde Renal e Doença Renal Crônica (DRC)

A doença renal crônica (DRC) é uma condição progressiva caracterizada pela perda gradual e irreversível da função dos rins ao longo do tempo, sendo uma das complicações mais comum do diabetes mellitus, principalmente do tipo 2 (DM2). Pacientes diabéticos apresentam um risco muito mais elevado de desenvolver doenças renais devido à hiperglicemia persistente, que provoca danos estruturais e funcionais (ASSUNÇÃO *et al*., 2021).

Diante desse cenário, os agonistas do receptor do GLP-1, criados inicialmente para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, demonstraram efeitos pleiotrópicos que vão além da regulação da glicose, podendo beneficiar pacientes com doença renal crônica. Um dos principais mecanismos pelos quais esses medicamentos exercem proteção renal é a redução da hiperfiltração glomerular. Nos estágios iniciais da nefropatia diabética, há um aumento na taxa de filtração glomerular, que sobrecarregam os néfrons e contribuem para a progressão da RDC. Os agonistas do GLP-1 auxiliam na normalização dessa hiperfiltração ao reduzir a pressão intraglomerular, preservando a integridade dos capilares renais e retardando a variação da função renal (PASCUTTI *et al*., 2023; DA SILVA *et al*., 2024).

Além disso, esses medicamentos também estão associados a uma redução significativa da albuminúria, um marcador fundamental de disfunção renal em diabéticos. A albuminúria reflete uma perda de proteínas pela urina, como a albumina, devido à alteração da barreira de filtração dos glomérulos. O uso desses medicamentos leva a uma diminuição da excreção urinária de albumina, promovendo melhoria na barreira de filtração renal (DO VALE *et al*., 2020; ASSUNÇÃO *et al*., 2021)

Outro aspecto relevante do impacto dos agonistas do GLP-1 na função renal é sua ação anti-inflamatória e antioxidante. O diabetes cria um ambiente inflamatório no organismo, caracterizado pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α e IL-6, e pelo acúmulo de radicais livres que promovem estresse oxidativo. Essa inflamação sistêmica afeta os rins, acelerando o desenvolvimento da fibrose e da disfunção renal. Os agonistas do GLP-1 controlam esses processos inflamatórios e atenuam o estresse oxidativo, conferindo proteção adicional aos néfrons e desacelerando a progressão da RDC (DO VALE *et al*., 2020; PASCUTTI *et al*.,2023).

Portanto, os agonistas do receptor de GLP-1 representam uma inovação terapêutica eficaz para pacientes com diabetes tipo 2 e doença renal crônica. Sua capacidade de reduzir a hiperfiltração, diminuir a albuminúria e exercer efeitos anti-inflamatórios os torna uma ótima opção na nefroproteção.

Saúde Reprodutiva e Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das desordens endocrinológicas mais

prevalentes entre mulheres em idade fértil, afetando cerca de 6% a 10% da população mundial (GOMEZ *et al*., 2022) Caracteriza-se por um desequilíbrio hormonal, com excessiva produção de andrógenos e irregularidade nos ciclos menstruais, sendo associada ao desenvolvimento de outras condições metabólicas e reprodutivas, como sobrepeso, resistência à insulina, distúrbios no metabolismo da glicose, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica e risco aumentado para diabetes tipo 2, cujas manifestações incluem risco cardiometabólico. (WEKKER *et al*., 2020) Esses fatores não apenas afetam a saúde metabólica, mas também têm impacto direto na saúde reprodutiva.

Além do impacto hormonal, o sobrepeso e a obesidade desempenham um papel fundamental no agravamento da SOP, favorecendo a resistência à insulina e o descontrole glicêmico. (SILVA *et al*.,2020) Esse aspecto metabólico está interligado com a inflamação, que, por sua vez, afeta diretamente a saúde reprodutiva das mulheres. O acúmulo de gordura estimula a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), o que prejudica a massa muscular e intensifica a resistência insulínica nos tecidos. (FREITAS, 2021) Para o controle da SOP, as diretrizes da *International Evidence-based Guideline for theAssessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome* recomendam uma dieta equilibrada e a prática regular de exercícios, essenciais para gerenciar a resistência à insulina (VILEFORT *et al*., 2021).

Diante dos desafios impostos por essas condições metabólicas e hormonais, novas abordagens terapêuticas têm se mostrado promissoras no tratamento da SOP. Uma das alternativas promissoras é o uso de análogos do receptor GLP-1 (peptídeo similar ao glucagon) no corpo. Esse hormônio, secretado por várias fontes no corpo, incluindo o intestino, pâncreas e cérebro, exerce um papel crucial na regulação da glicemia, controle do apetite e no equilíbrio hormonal, especialmente no contexto da função ovariana (ZHANG *et al*., 2023). Sua ação sobre o receptor GLP-1R, presente em tecidos-chave como os ovários, endométrio e até mesmo o hipotálamo, contribui não apenas para a redução do peso, mas também para a melhoria da resistência à insulina e a promoção da saciedade—fatores fundamentais para o tratamento da SOP. O hipotálamo, por ser uma região do cérebro responsável pela regulação do apetite e do equilíbrio energético, responde ao GLP-1 ao sinalizar a sensação de saciedade e reduzir o apetite, contribuindo para a perda de peso (ELKIND-HIRSCH *et al*., 2022; MA *et al*., 2021). Essa interação entre o GLP-1 e o hipotálamo torna-se crucial no controle do peso e na melhoria da saúde metabólica das mulheres com SOP, ajudando a restaurar o equilíbrio hormonal e reduzir os efeitos da resistência à insulina (MA *et al*., 2021).

Portanto, o manejo eficaz da SOP requer uma abordagem integrada que combine terapias farmacológicas, como os agonistas do receptor GLP-1, com estratégias de modificação do estilo de vida. Essa combinação não só melhora a saúde metabólica e promove a perda de peso, mas também pode restaurar o equilíbrio hormonal e melhorar a fertilidade, oferecendo uma solução abrangente para o tratamento da SOP. Estudos clínicos demonstram que os agonistas do receptor GLP-1, como liraglutide e semaglutide, têm mostrado benefícios não apenas na redução do peso, mas também no controle da glicemia, o que resulta em uma melhoria substancial nos sintomas da SOP (ELKIND-HIRSCH *et al*., 2022). Com a prevenção de complicações durante a gestação e a melhoria da qualidade de vida das mulheres afetadas pela síndrome, essa abordagem revela uma promessa significativa para o futuro do tratamento da SOP (VILEFORT *et al*., 2021).

Segurança e Efeitos Adversos

A terapia com agonistas de GLP-1, uma classe de fármacos indicados para o controle glicêmico, como a liraglutida, dulaglutida e a semaglutida, foram associados aos distúrbios gastrointestinais, como náuseas, diarréias e pancreatite, sendo as reações mais adversas ao iniciar o tratamento, bem como no aumento da sua dosagem (LIU *et al*., 2022).

De modo geral, por pertencerem a uma classe de. medicamentos cuja distribuição ocorre no pâncreas, esses medicamentos apresentam, ao longo prazo, efeitos que atuam de maneira positiva na perda de peso em comparação com o placebo, uma vez que promovem o retardo do esvaziamento gástrico e a redução do apetite (ZHAO & XIN *et al*., 2021).

Os agonistas GLP-1 representam uma alternativa terapêutica eficiente e segura para o manejo da Diabetes Mellitus tipo 2. Além de auxiliar no controle glicêmico, esses medicamentos também proporcionam uma melhor qualidade de vida aos pacientes, já que abordam as complicações associadas à esse fator, como por exemplo, as condições cardiovasculares. Além disso, o tratamento é adaptado às características individuais de cada paciente, favorecendo um tratamento personalíssimo, o que garante maior eficácia e segurança (HELMSTÄDTER *et al*., 2021).

Futuro da Terapia com Agonistas do GLP-1

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus (DM2), têm se destacado como uma classe terapêutica promissora na medicina metabólica, uma vez que possui fortes propriedades anti-inflamatórias (ALHARBI, 2024). Além disso, esses agentes demonstram benefícios clínicos adicionais, incluindo perda de peso, redução de risco cardiovascular e potencial neuroprotetor (MARTINS *et al*., 2020).

Dessa forma, avanços recentes indicam o desenvolvimento de novas formulações, combinações terapêuticas e ampliação das indicações clínicas. A evolução farmacotecnológica tem permitido o desenvolvimento de novas formulações de agonistas do GLP-1, visando maior conveniência e adesão ao tratamento. Além das formulações injetáveis de longa duração, como a dulaglutida e a semaglutida de aplicação semanal, estão sendo investigadas versões de administração oral. Estudos como o "OASIS 1" e o "PIONER PLUS" demonstraram que a semaglutida oral apresenta eficácia comparável à sua versão injetável, com benefícios adicionais no controle de peso e da glicemia, representando um avanço significativo na terapia do DM2 (JAIN *et al*., 2023; ARODA *et al*., 2023). Uma tendência emergente é a combinação de agonistas do GLP-1 com outras vias metabólicas.

A tirzepatida, por exemplo, trata-se de um duplo agonista de GLP-1 e do polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), que mostrou superioridade na redução da glicemia e do peso corporal em comparação ao agonista seletivo do GLP-1, a semaglutida (FRIAS *et al*., 2021). Estudos indicam que esses medicamentos representam uma evolução no tratamento da obesidade e do DM2. Os agonistas do GLP-1 estão sendo avaliados para além do DM2. Ensaios clínicos recentes demonstram benefícios cardiovasculares, incluindo redução da mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana (MARTINS *et al*., 2020). Além disso, há interesse crescente na aplicação desses agentes no tratamento da obesidade, com fármacos como a liraglutida e a semaglutida sendo aprovados especificamente para essa indicação. Outras condições metabólicas, como a esteatose hepática não alcoólica e a diabetes mellitus do tipo 1, também estão sendo investigadas

como novas indicações potenciais (NAUCK *et al*., 2021). Estudos emergentes sugerem o possível papel neuroprotetor dos agonistas do GLP-1 em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. Evidências indicam que esses fármacos podem induzir o crescimento neuronal e a plasticidade sináptica e reduzir a apoptose e o estresse oxidativo, o que pode retardar a progressão dessas patologias.

Ensaios clínicos sugerem que a liraglutida pode melhorar a função da memória e conectividade cerebral (NAUCK *et al*., 2021). O futuro da terapia com agonistas do GLP-1 também caminha para uma abordagem mais personalizada, baseada na genética, no microbioma intestinal e em biomarcadores metabólicos. Estudos indicam que os análogos do GLP-1 exercem suas ações interatuando com o receptor GLP-1, que pode apresentar desigualdades entre os indivíduos e gerar uma resposta ao tratamento de maneira desigual. Assim, a identificação de subgrupos de pacientes que se beneficiam mais desses fármacos pode otimizar a eficácia terapêutica (NAUCK *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

Portanto, é visível que a terapia com agonistas de receptor de GLP-1 tem se tornado uma abordagem farmacológica revolucionária não somente para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2, mas também na terapêutica de outras doenças. Isso é possível graças a mecanismos de ação multifacetados que permitem que essa classe de medicamentos tenha diversos efeitos terapêuticos, já que atua na estimulação da secreção de insulina, diminuição do esvaziamento gástrico, aumento da natriurese e diurese, além de atuar no centro de saciedade do cérebro. Em suma é uma classe que desempenha um papel essencial na homeostase metabólica.

Já é notável o alto desempenho que apresentou no tratamento da obesidade, em que houve melhora do perfil lipídico e do controle da pressão arterial, e consequentemente, permitindo uma redução do risco cardiovascular. Foram observados uma redução significativa em eventos adversos como o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral.

Outro avanço com o uso de agonista de GLP-1 foi o tratamento de doença renal crônica, em que promove uma redução da hiperfiltração glomerular e consequentemente gera uma proteção renal. Esse fator é benéfico para os pacientes, já que nos estágios iniciais da nefropatia diabética, há um aumento na taxa de filtração glomerular que sobrecarrega os néfrons e contribui para a progressão da doença. Por fim, também auxiliam a reduzir a albuminúria, além de exercer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, conferindo uma proteção adicional aos néfrons.

Os agonistas de GLP 1 também contribuíram no tratamento da SOP, pois a redução de peso, melhora da resistência à insulina e promoção de saciedade são fatores fundamentais na vida das pacientes com essa comorbidade. Com as mudanças que a medicação juntamente com uma alteração de estilo de vida proporciona, há uma melhora da saúde metabólica com a restauração do equilíbrio hormonal e da fertilidade.

Logo, é claro a revolução que foi possível, com a atuação dos agonistas de GLP-1, na melhora da saúde e qualidade de vida de diversos pacientes com diferentes comorbidades. Surgiram estudos recentes que indicam o possível papel neuroprotetor com uso dessa classe. Desse modo, é de suma importância que haja mais pesquisas para entender ainda mais os benefícios do uso de agonistas de GLP-1, para que assim seja possível o desenvolvimento de novas formulações com a ampliação das indicações clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHARBI, SH. Anti-inflammatory Role of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and its Clinical Implications. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, v. 15, 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1177/20420188231222367.

ARODA, VR. *et al*. Higher Doses of Once-daily Oral Semaglutide in Type 2 Diabetes (PIONEER PLUS). The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 11, n. 9, p. 663-674, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00202-9.

ASSUNÇÃO, IL. *et al*. Fármacos Agonistas de Receptores GLP-1 como Fator de Proteção da Doença Renal Crônica em Pacientes Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2. Research, Society and Development, v. 10, n. 16, p. e13410162-3517, 2021.

ASTRAZENECA *et al*. Mechanisms of GLP-1 Analogues Beyond Glycemic Control. Journal of Metabolic Research, 2023.

BOGLIOLO, L.; GERALDO BRASILEIRO FILHO. Patologia Geral [de] Bogliolo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

COSTA, R.; LEE, A. Advancements in GLP-1 Analogues: From Injection to Oral Formulations. Journal of Pharmaceutical Innovations, 2023.

DA SILVA, LL. *et al*. Impactos dos Agonistas do Receptor GLP-1 no Tratamento de Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 6, n. 6, p. 164-175, 2024.

DO VALE, VAL. *et al*. Impactos do Tratamento com Liraglutida na Progressão da Doença Renal Crônica em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 11106-11119, 2020.

DRUCKER, DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. Cell Metabolism, v. 33, n. 4, p. 740-755, 2021.

ELBERT, A. *et al*. Renal Effects of GLP-1 Agonists in Type 2 Diabetes. Medicina, v. 82, n. 4, p. 576–590, 2022.

ELKIND-HIRSCH, K E. *et al*. Liraglutide 3 mg on Weight, Body Composition, and Hormonal and Metabolic Parameters in Women with Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled-Phase 3 Study. Fertility and Sterility, v. 118, n. 2, p. 371-381, 2022.

ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA (NASH): Sintomas e Complicações. Disponível em: https://liverfoundation.org/pt/doen%C3%A7as-do-f%C3%ADgado/doen%C3%A7a-hep%C3%A1tica-gordurosa/nash-esteato-hepatite-n%C3%A3o-alco%C3%B3lica/. Acesso em: 6 fev. 2025.

EVERT, AB. *et al*. GLP-1 Receptor Agonists and Weight Management: New Horizons. Obesity Reviews, v. 23, n. 5, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1111/obr.13451.

FREITAS, LRA. *et al*. Use of Metformin in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Medical Sciences, v. 25, p. 87–97, 2021.

FRIAS, JP. *et al*. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519.

GÓRRIZ, JL. *et al*. GLP-1 Receptor Agonists and Diabetic Kidney Disease: A Call of Attention to Nephrologists. Journal of Clinical Medicine, v. 9, n. 4, p. 947, 30 mar. 2020.

HELMSTÄDTER, J. *et al*. Agonistas do Receptor de Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1) e seus Benefícios Cardiovasculares – O papel do Receptor GLP-1. British Journal of Pharmacology, v. 179, n. 4, p. 659-676, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1111/bph.15462.

JAIN, L. *et al*. Once-daily Oral Semaglutide 50 mg in Adults with Overweight or Obesity (OASIS 1). The Lancet, v. 402, n. 10397, p. 705-716, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01319-6.

JENDLE, J. *et al*. Emerging role of GLP-1 Receptor Agonists in Non-diabetic Populations. Nature Reviews Endocrinology, v. 19, n. 1, p. 23-34, 2023.

KUMAR, V.; ABBAS, AK.; ASTER, JC. Robbins Basic Pathology. 11. ed. Philadelphia: Elsevier, 2023.

MORALES, A.; FREITAS, S. Dual Agonists in Metabolic and Cardiovascular Health. International Journal of Cardiology, 2023.

NAUCK, MA.; MEIER, JJ. Incretin-based Therapies: GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors in Diabetes and Beyond. The Lancet Diabetes & Endocrinology, v. 9, n. 12, p. 952-970, 2021.

NGUYEN, L.; SURYA, T. GLP-1 Agonists and Their Multifaceted Roles in Chronic Disease Management. Clinical Endocrinology, 2022.

OLD, V. J. *et al*. The Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Mitochondrial Function Within Skeletal Muscle: A Systematic Review. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025 Feb; 16(1): e13677. DOI: 10.1002/jcsm.13677.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Obesity Trends and Their Implications. WHO Report, 2023.