

TERAPIA BASEADA EM INCRETINAS: IMPACTO CLÍNICO DOS AGONISTAS DE GLP-1 NO DIABETES TIPO 2

GRESPAN, Leonardo Costa¹
FERREIRA, Guilherme Henrique da Costa²
KARVAT, Juliano de Oliveira

RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 configura-se como uma das principais doenças metabólicas da atualidade, marcada pela resistência à insulina e risco elevado de complicações cardiovasculares, hepáticas e neurológicas. Embora terapias tradicionais, como a metformina e a insulina, desempenhem papel relevante no controle glicêmico, apresentam limitações importantes, especialmente quanto à manutenção do peso corporal e à prevenção de eventos adversos. Nesse cenário, os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) emergem como uma estratégia terapêutica inovadora, capaz de mimetizar os efeitos fisiológicos da incretina GLP-1, promovendo secreção de insulina dependente da glicose, inibição do glucagon, redução do apetite e retardamento do esvaziamento gástrico. Os estudos revisados neste artigo evidenciam que fármacos como liraglutida, semaglutida, dulaglutida e, especialmente, a tirzepatida apresentam impacto significativo na redução da hemoglobina glicada, perda ponderal e melhora do perfil cardiovascular e hepático, com baixo risco de hipoglicemia. Além disso, recentes pesquisas sugerem efeitos neuroprotetores e hepatoprotetores, ampliando o potencial de uso desses agentes. A análise também aponta a evolução terapêutica para agonistas duais e triplos, que combinam diferentes incretinas e demonstram eficácia superior, consolidando um novo paradigma no manejo do diabetes tipo 2. Conclui-se que os GLP-1RA representam uma das maiores inovações farmacológicas da última década, integrando eficácia metabólica, segurança clínica e benefícios multifatoriais que redefinem a abordagem contemporânea do tratamento do diabetes.

PALAVRAS-CHAVE: diabetes tipo 2; GLP-1 agonistas; eventos cardiovasculares; redução ponderal; efeitos metabólicos.

INCRETIN-BASED THERAPY: CLINICAL IMPACT OF GLP-1 AGONISTS IN TYPE 2 DIABETES

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is one of the leading metabolic diseases of modern times, characterized by insulin resistance and a high risk of cardiovascular, hepatic, and neurological complications. Although traditional therapies such as metformin and insulin play a key role in glycemic control, they have important limitations, particularly regarding weight management and the prevention of adverse events. In this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have emerged as an innovative therapeutic strategy capable of mimicking the physiological effects of the incretin GLP-1, promoting glucose-dependent insulin secretion, inhibiting glucagon release, reducing appetite, and delaying gastric emptying. Studies reviewed in this article demonstrate that drugs such as liraglutide, semaglutide, dulaglutide, and especially tirzepatide, have a significant impact on lowering glycated hemoglobin, inducing weight loss, and improving

¹ Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - Cascavel – PR. E-mail: lcgrespan@minha.fag.edu.br

² Acadêmico do curso de Medicina do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - Cascavel – PR. E-mail: ghcferreira@minha.fag.edu.br

cardiovascular and hepatic profiles, with a low risk of hypoglycemia. Furthermore, recent research suggests neuroprotective and hepatoprotective effects, expanding the therapeutic potential of these agents. The analysis also highlights the evolution toward dual and triple agonists that combine different incretins and show superior efficacy, consolidating a new paradigm in the management of type 2 diabetes. It is concluded that GLP-1RAs represent one of the greatest pharmacological innovations of the past decade, combining metabolic efficacy, clinical safety, and multifactorial benefits that redefine the contemporary approach to diabetes treatment.

KEYWORDS: type 2 diabetes; GLP-1 agonists; cardiovascular events; weight reduction; metabolic effects.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica caracterizada pela resistência à insulina e pela disfunção progressiva das células β pancreáticas, resultando em hiperglicemia persistente e em maior risco de complicações micro e macrovasculares. Estima-se que até 2030 o número de pessoas com DM2 ultrapasse 578 milhões em todo o mundo (MONNEY; JORNAYVAZ; GARIANI, 2023). Essa condição tem se tornado um dos maiores desafios de saúde pública global, exigindo abordagens terapêuticas que ultrapassem o simples controle glicêmico.

As terapias tradicionais, como metformina e insulina, embora eficazes para o controle da glicemia, apresentam limitações importantes quanto à manutenção do peso corporal e à redução de eventos cardiovasculares (GRASSI et al., 2022). Nesse contexto, emergem os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA), fármacos que mimetizam a ação da incretina GLP-1 — hormônio secretado pelo intestino após a ingestão alimentar — promovendo secreção de insulina dependente da glicose, inibição do glucagon e retardamento do esvaziamento gástrico (LIU, 2024).

Segundo Liu (2024, p. 1), “GIP e GLP-1 são dois incretinos que se ligam aos seus respectivos receptores e ativam a sinalização em diferentes tecidos e órgãos”, participando do controle da ingestão alimentar, da secreção de insulina e da homeostase metabólica. Esses fármacos não apenas controlam a glicemia, mas também favorecem a perda ponderal, melhoram o perfil lipídico e reduzem o risco cardiovascular.

De acordo com Grassi et al. (2022), o uso de agonistas do GLP-1 em pacientes com DM2 associou-se a melhor controle metabólico, menor risco de hipoglicemia e tendência a menor índice de massa corporal em comparação com terapias insulínicas rápidas. Além disso, estudos recentes têm evidenciado efeitos neuroprotetores e benefícios cognitivos, indicando um potencial papel desses fármacos além do tratamento metabólico (MONNEY; JORNAYVAZ; GARIANI, 2023).

Dessa forma, o presente trabalho consiste em um ensaio teórico de natureza bibliográfica, que tem como objetivo revisar os avanços terapêuticos no tratamento do diabetes tipo 2, com ênfase no impacto dos agonistas do receptor de GLP-1. A discussão abordará os mecanismos de ação, os efeitos metabólicos e cardiovasculares, bem como as implicações clínicas e perspectivas futuras dessa classe de fármacos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS METABÓLICOS DOS AGONISTAS DE GLP-1

Os avanços no tratamento do diabetes tipo 2 com agonistas do receptor de GLP-1 representam uma mudança de paradigma terapêutico. Liu (2024) descreve que os GLP-1RA “induzem secreção de insulina dependente da glicose, inibem a secreção de glucagon durante hiperglicemia e reduzem o apetite por meio de ação central no sistema nervoso”. Além disso, esses fármacos promovem lipólise e favorecem a redução de gordura ectópica, o que melhora a sensibilidade à insulina.

O mecanismo de ação, do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), hormônio incretínico derivado da clivagem do pró-glucagon, sintetizado e secretado principalmente pelas células L do íleo e do cólon se dá em resposta à ingestão de nutrientes — especialmente carboidratos e lipídios. Após a liberação, o GLP-1 atua estimulando a secreção de insulina de forma dependente da glicose, inibindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico. Além disso, pelo mecanismo citado, exerce efeitos sobre o sistema nervoso central, promovendo a saciedade e a redução da ingestão alimentar, sendo relevante também no controle ponderal (TAN et al., 2022). Essa ação integrada sobre metabolismo glicídico e apetite faz do GLP-1 uma peça fundamental na fisiologia da homeostase energética e no desenvolvimento de terapias antidiabéticas modernas (BAUER; DUCA, 2016).

Apesar dos inúmeros benefícios, a meia-vida endógena do GLP-1 é extremamente curta, variando entre um e dois minutos, devido à rápida degradação enzimática pela dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), que inativa o hormônio por clivagem do peptídeo ativo em sua extremidade N-terminal. Esse processo limita a eficácia fisiológica do GLP-1 endógeno e motivou o desenvolvimento de agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) com modificações estruturais que conferem resistência à ação da DPP-4 e prolongam a meia-vida plasmática (PORTO et al., 2020). Essas modificações incluem substituições de aminoácidos críticos, adição de cadeias lipídicas que permitem ligação à

albumina e fusões com imunoglobulinas, estratégias que retardam a depuração renal e garantem ação terapêutica sustentada (BAUER, DUCA, 2016; TAN et al., 2022).

Entre os principais fármacos disponíveis, destacam-se a liraglutida, a semaglutida e a dulaglutida, que se diferenciam em estrutura, farmacocinética e frequência de administração. A liraglutida apresenta uma modificação com ácido graxo que permite ligação à albumina, conferindo meia-vida de cerca de 13 horas e aplicação diária. A semaglutida possui modificação semelhante, mas com maior afinidade pela albumina, o que permite administração semanal e maior potência na redução da hemoglobina glicada e do peso corporal. Já a dulaglutida consiste em uma molécula de GLP-1 fusionada à fração Fc de imunoglobulina humana, o que aumenta sua massa molecular e reduz a depuração renal, também possibilitando uso semanal (PORTO et al., 2020; BAUER, DUCA, 2016; TAN et al., 2022). Essas diferenças estruturais resultam em perfis distintos de eficácia, segurança e adesão, permitindo personalização terapêutica conforme as características clínicas e preferências do paciente.

2.2 BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES, HEPÁTICOS E NEUROPROTETORES

Em estudo clínico chileno, Grassi et al. (2022) observaram que pacientes usuários de GLP-1RA apresentaram valores de hemoglobina glicada semelhantes ou inferiores aos de outras terapias combinadas, com menor incidência de hipoglicemia e melhor perfil de peso corporal. Os autores concluíram que “o uso de SGLT2i e GLP1RA em pacientes com DM2 está associado à melhor controle metabólico e menor risco de hipoglicemia” (GRASSI et al., 2022, p. 1334).

Esse controle glicêmico efetivo sem elevação significativa do risco de hipoglicemia, presente em outras classes de hipoglicemiantes, é um dos fatores que sustenta a recomendação de uso de agonistas de GLP-1 em diretrizes internacionais. Segundo as diretrizes do Comitê De Prática Profissional Da Associação Americana De Diabetes, pacientes com diabetes tipo 2 com aterosclerose ou risco cardiovascular, os agonistas de GLP-1 devem ser considerados independentemente dos níveis de HbA1c, justamente por seus benefícios metabólicos e de segurança — inclusive em populações vulneráveis (COMITÊ DE PRÁTICA PROFISSIONAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2025). Essa diretriz reforça que o manejo terapêutico deve priorizar não só o controle glicêmico, mas também a redução de risco cardiovascular com o mínimo de efeitos adversos.

Além dos benefícios metabólicos e cardiovasculares, pesquisas recentes apontam que os agonistas do GLP-1 podem exercer efeitos neuroprotetores, possivelmente por restaurar a resistência à insulina cerebral e reduzir processos inflamatórios no sistema nervoso central. Conforme Monney,

Jornayvaz e Gariani (2023), os agonistas do receptor de GLP-1 mostraram melhora em parâmetros cerebrais, como conectividade hipocampal e metabolismo da glicose, indicando possível efeito protetor contra o declínio cognitivo em indivíduos com ou sem diabetes tipo 2.

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) têm demonstrado efeitos benéficos que ultrapassam o controle glicêmico, abrangendo desfechos cardiovasculares, cognitivos, hepáticos e metabólicos amplos. Segundo Yao et al. (2024), em uma metanálise envolvendo 76 ensaios clínicos randomizados com mais de 39 mil participantes, todos os 15 tipos de GLP-1RA avaliados mostraram redução significativa da hemoglobina glicada e da glicemia de jejum quando comparados ao placebo, com destaque para a tirzepatida, que apresentou a maior redução de HbA1c (-2,10%) e glicemia de jejum (-3,12 mmol/L). “A tirzepatida foi o fármaco agonista do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) mais eficaz no controle glicêmico, ao reduzir a hemoglobina A1c e as concentrações de glicemia de jejum” (YAO et al., 2024, p. 2).

Além da melhora glicêmica, o estudo também apontou impacto expressivo na perda de peso. CagriSema (associação de semaglutida e cagrilintida) apresentou o maior efeito sobre o peso corporal (redução média de 14,03 kg), seguido pela tirzepatida (-8,47 kg), reforçando o potencial dos agonistas de GLP-1 e dos agonistas duais GIP/GLP-1 como terapias metabólicas integradas. Esses resultados corroboram a análise de Liu (2024), que descreve a sinergia entre GIP e GLP-1 como uma via promissora para o tratamento da obesidade e do diabetes tipo 2, uma vez que “Tanto o GIP quanto o GLP-1 desempenham papéis na regulação da ingestão alimentar ao estimular neurônios no centro de saciedade do cérebro e promover a lipólise” (LIU, 2024, p. 2).

Liu (2024) também enfatiza que a ação dos agonistas é multifatorial, envolvendo não apenas o estímulo à secreção de insulina, mas também a regulação da homeostase lipídica, o aumento da sensibilidade à insulina e o controle da ingestão alimentar. Em relação aos agentes de nova geração, o autor destaca que “A tirzepatida foi o primeiro agonista duplo dos receptores GIP/GLP-1 aprovado para o tratamento do diabetes tipo 2 e da obesidade, alcançando maiores reduções da HbA1c e do peso corporal do que os agonistas de GLP-1 isolados” (LIU, 2024, p. 9). Essa eficácia ampliada está associada à sua ação combinada sobre dois receptores incretínicos, otimizando o efeito insulínico e a perda ponderal.

Os efeitos protetores do GLP-1 também se estendem ao sistema cardiovascular. Grassi et al. (2022) demonstraram que pacientes tratados com agonistas do GLP-1 apresentaram melhor controle metabólico e menor risco de hipoglicemia em comparação àqueles em uso de insulina de ação rápida.

Segundo os autores, “o uso de SGLT2i e GLP1RA em pacientes com DM2 está associado à melhor controle metabólico e menor risco de hipoglicemia” (GRASSI et al., 2022, p. 1334). Essa evidência reforça a importância dos agonistas de GLP-1 como agentes preferenciais em pacientes com risco cardiovascular elevado, dada sua capacidade de promover controle glicêmico sustentado e redução de peso corporal sem aumento de hipoglicemia.

No contexto de comorbidades hepáticas, Wester et al. (2024) analisaram dados de registros suecos entre 2010 e 2020 e verificaram que pacientes com diabetes tipo 2 e doença hepática crônica que utilizaram agonistas de GLP-1 apresentaram risco 49% menor de desenvolver eventos hepáticos adversos maiores (MALO), como cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular e morte hepática, quando comparados a não usuários. Wester et al. (2024) concluíram que, em pacientes com diabetes tipo 2 e doença hepática crônica que mantêm adesão terapêutica, o uso de agonistas de GLP-1 pode reduzir significativamente o risco de desfechos hepáticos graves.

Esse achado reforça a hipótese de que os GLP-1RA exercem efeito hepatoprotetor por meio da melhora da resistência insulínica e da redução da esteatose hepática, atuando sobre mecanismos associados à inflamação e ao estresse oxidativo.

Além disso, os efeitos neuroprotetores desses fármacos vêm ganhando destaque. Monney, Jornayvaz e Gariani (2023) observaram melhora em marcadores cerebrais como metabolismo da glicose e conectividade hipocampal em pacientes com e sem diabetes tratados com agonistas de GLP-1. Conforme os autores, “os agonistas do receptor de GLP-1 demonstraram melhora em marcadores cerebrais, sugerindo potencial efeito protetor contra o declínio cognitivo em pacientes com e sem diabetes tipo 2” (MONNEY; JORNAYVAZ; GARIANI, 2023, p. 4). Esses achados sugerem que os efeitos do GLP-1RA ultrapassam os limites metabólicos, alcançando o sistema nervoso central por meio da modulação de processos inflamatórios e neurodegenerativos.

A convergência dos dados apresentados por Yao et al. (2024), Liu (2024), Grassi et al. (2022), Wester et al. (2024) e Monney et al. (2023) demonstra que os agonistas do receptor de GLP-1 configuram uma das mais relevantes inovações farmacológicas da última década. Ao promover controle glicêmico eficaz, melhora ponderal, redução do risco cardiovascular e possíveis efeitos neuro e hepatoprotetores, os GLP-1RA consolidam-se como agentes de abordagem multifatorial no manejo do diabetes tipo 2 e suas complicações.

Além dos efeitos metabólicos e orgânicos, os agonistas de GLP-1 mantêm um perfil de segurança e tolerabilidade favorável, sobretudo quando as doses são introduzidas de forma gradual.

Eventos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia, são os mais comumente mencionados, geralmente leve a moderada de intensidade e transitórios (TRUJILLO, 2020). Em uma análise do perfil de segurança dos agonistas semanais de GLP-1, a ocorrência desses eventos variou entre os fármacos, mas raramente levou à descontinuação do tratamento (TRUJILLO, 2020). Além disso, o risco de hipoglicemia isolada com uso de GLP-1RA é baixo em monoterapia, já que sua ação é dependente de glicose; estudos mostram que mesmo em coadjuvância com outros fármacos hipoglicemiantes, o aumento do risco de hipoglicemia não é considerável (ZHAO et al., 2021).

Em resumo, os dados combinaram benefícios multifatoriais (cardiovascular, hepático, neuroprotetor) com um perfil de efeitos adversos toleráveis, o que fortalece o papel dos agonistas de GLP-1 como opção terapêutica de escolha em pacientes com diabetes tipo 2 e risco elevado. A capacidade de promover controle glicêmico robusto, com baixo risco de hipoglicemia, aliada a benefícios extras sobre órgãos-alvo, torna essa classe de medicamentos particularmente valiosa no manejo moderno do diabetes.

2.3 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS E CONSOLIDAÇÃO CLÍNICA

Os agonistas do receptor de GLP-1 consolidaram-se como uma das terapias mais inovadoras no manejo do diabetes mellitus tipo 2, e sua trajetória recente demonstra expansão para além do controle glicêmico. A introdução de agonistas duais, como a tirzepatida (GIP/GLP-1RA), e agonistas duais e triplos de incretinas em desenvolvimento (GIP/GLP-1/glucagon) representa uma nova fronteira farmacológica voltada à modulação mais ampla do metabolismo energético (FRIAS et al., 2021). Esses agentes demonstram reduções de hemoglobina glicada superiores às obtidas com agonistas de GLP-1 isolados, além de efeitos expressivos sobre o peso corporal e marcadores cardiometabólicos, ampliando as perspectivas de uso em obesidade e resistência insulínica sem diabetes (ROSENKILDE, 2024).

A consolidação do manejo clínico dos GLP-1RA também se reflete em sua crescente inclusão nas principais diretrizes internacionais de tratamento. O consenso do Comitê De Prática Profissional Da Associação Americana De Diabetes recomenda os agonistas do GLP-1 como terapia de primeira escolha em pacientes com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular, podendo preceder o uso de insulina injetável, devido à eficácia glicêmica, ao benefício ponderal e ao baixo risco de hipoglicemia (COMITÊ DE PRÁTICA PROFISSIONAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2025). Além disso, essas diretrizes destacam o papel dos GLP-1RA em estratégias combinadas com

inibidores de SGLT2 para controle metabólico abrangente e redução adicional de eventos cardiovasculares e renais. Essa integração reforça a visão de que o tratamento do diabetes tipo 2 deve transcender o controle glicêmico, adotando uma abordagem centrada em desfechos clínicos e qualidade de vida.

Em paralelo, surgem novas formulações de agonistas de GLP-1 de administração oral e de liberação prolongada, que buscam otimizar a adesão e reduzir os efeitos gastrointestinais iniciais (TAN et al., 2022). A semaglutida oral já representa um marco nesse sentido, demonstrando eficácia comparável à formulação injetável em estudos multicêntricos e abrindo caminho para terapias mais acessíveis e convenientes (PRATLEY et al., 2020). O avanço tecnológico aliado à expansão das indicações terapêuticas, incluindo potenciais efeitos neuroprotetores, hepatoprotetores e cardiovasculares, aponta que os agonistas de GLP-1 — e suas novas gerações — deverão ocupar centralidade na endocrinologia e na medicina dos próximos anos.

3. METODOLOGIA

Este artigo baseia-se em uma revisão de literatura, com o objetivo de reunir e analisar as evidências científicas disponíveis sobre os avanços terapêuticos no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, com ênfase no impacto dos agonistas do receptor de GLP-1. As publicações incluídas neste estudo foram selecionadas após leitura de títulos e resumos pelos pesquisadores, considerando a relevância em relação ao tema proposto. Foram estabelecidos critérios de inclusão que contemplaram: estudos realizados em adultos com diabetes tipo 2, que abordassem desfechos glicêmicos, redução ponderal, eventos cardiovasculares maiores e segurança do uso dos agonistas de GLP-1.

As buscas foram realizadas nas plataformas Google Acadêmico, SciELO e PubMed, abrangendo artigos publicados até o ano de 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e diretrizes clínicas internacionais relacionadas ao tema.

A relevância de cada publicação foi discutida entre os membros da pesquisa, visando a suficiência e qualidade do conteúdo reunido, a partir disso, estudos foram incluídos ou excluídos da análise.

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 EFEITOS GLICÊMICOS E PERDA PONDERAL

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) apresentam grande eficácia no controle glicêmico do diabetes tipo 2. Estudos demonstraram que fármacos como liraglutida, semaglutida, dulaglutida e tirzepatida promoveram e promovem reduções significativas de HbA1c e glicemia de jejum, com destaque para a tirzepatida, que apresenta maior efeito sobre ambos os parâmetros (YAO et al., 2024; LIU, 2024). A capacidade de induzir perda ponderal expressiva, sobretudo em agonistas duais como a tirzepatida e combinações como CagriSema (semaglutida + cagrilintida), reforça o papel desses fármacos no manejo de obesidade associada ao Diabetes Mellitus do tipo 2 (LIU, 2024). Comparativamente, a semaglutida semanal demonstra maior adesão e eficácia ponderal do que a liraglutida diária, evidenciando a importância da farmacocinética na escolha terapêutica individualizada (PORTO et al., 2020; TAN et al., 2022).

4.2 BENEFÍCIOS CARDIOVASCULARES E HEPÁTICOS

Além do efeito glicêmico, os GLP-1RA conferem benefícios cardiovasculares e hepáticos importantes. Grassi et al. (2022) demonstraram redução de eventos adversos cardiovasculares e menor risco de hipoglicemia, mesmo em comparação com regimes insulínicos tradicionais. Wester et al. (2024) evidenciaram redução de 49% no risco de eventos hepáticos adversos maiores em pacientes com DM2 e doença hepática crônica, sugerindo efeito hepatoprotetor pela melhora da resistência insulínica e redução da esteatose. Esses achados corroboram a recomendação de diretrizes internacionais do Comitê De Prática Profissional Da Associação Americana De Diabetes de priorizar GLP-1RA em pacientes com risco cardiovascular elevado. A ação desses fármacos em vários sítios reforça sua utilidade na abordagem clínica integrada, além do controle glicêmico (COMITÊ DE PRÁTICA PROFISSIONAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2025).

4.3 EFEITOS NEUROPROTETORES

As recentes pesquisas apontam para os benefícios cognitivos e neuroprotetores dos agonistas de GLP-1. Monney, Jornayvaz e Gariani (2023) relataram melhora em marcadores de metabolismo cerebral e conectividade hipocampal, sugerindo proteção contra declínio cognitivo em pacientes com e sem diabetes mellitus do tipo 2. Estes efeitos podem estar associados à restauração da sensibilidade insulínica cerebral e à modulação de processos inflamatórios e neurodegenerativos. Embora promissores, ainda são necessários ensaios clínicos longitudinais para confirmar o impacto funcional sobre a cognição.

4.4 SEGURANÇA, TOLERABILIDADE E ADESÃO

O perfil de segurança dos GLP-1RA é considerado favorável. Eventos gastrointestinais leves a moderados, como náusea, vômito e diarreia, são os mais frequentes, geralmente transitórios e minimizados pela elevação gradual da dosagem utilizada (TRUJILLO, 2020; TAN et al., 2022). A baixa incidência de hipoglicemia, devido à dependência glicêmica da ação insulínica, representa vantagem significativa em relação a outras terapias hipoglicemiantes (ZHAO et al., 2021). Esse equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade contribui para maior adesão, sobretudo nas formulações de administração semanal ou oral (PRATLEY et al., 2020).

4.5 PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A evolução dos GLP-1RA inclui agonistas duais (GIP/GLP-1RA) e triplos (GIP/GLP-1/glucagon) em desenvolvimento, que demonstram redução superior de HbA1c e maior efeito sobre perda de peso e marcadores cardiometabólicos (FRIAS et al., 2021; ROSENKILDE, 2024). A consolidação clínica é reforçada pelas diretrizes do Comitê De Prática Profissional Da Associação Americana De Diabetes, que indicam os GLP-1RA como primeira escolha em pacientes com DM2 e risco cardiovascular, podendo ser combinados com inibidores de SGLT2 para efeito metabólico abrangente (COMITÊ DE PRÁTICA PROFISSIONAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2025). O avanço de formulações orais e de liberação prolongada, como a semaglutida oral, representa inovação em adesão e conveniência, ampliando o potencial de aplicação clínica (TAN et al., 2022; PRATLEY et al., 2020).

Em síntese, os dados analisados demonstram que os GLP-1RA não só consolidaram seu papel no controle glicêmico, mas também se estabeleceram como agentes multifatoriais, com impactos cardiovasculares, hepáticos, neuroprotetores e perfil de segurança favorável. Estes fatores sustentam sua posição central na medicina personalizada do diabetes tipo 2, abrindo perspectivas para futuras terapias combinadas e formulações otimizadas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 com agonistas do receptor de GLP-1 consolidam uma transformação no manejo clínico da doença, superando a perspectiva restrita ao controle glicêmico e ampliando os horizontes terapêuticos para aspectos cardiovasculares, hepáticos, neuroprotetores e de redução ponderal. As evidências apontam que esses fármacos, sobretudo os de nova geração como a tirzepatida e as combinações de incretinas, apresentam eficácia superior na

redução da hemoglobina glicada e no favorecimento da perda de peso, com perfil de segurança favorável e baixa incidência de hipoglicemia. A adesão é fortalecida pela disponibilidade de formulações semanais e orais, que ampliam a conveniência do tratamento. Ao mesmo tempo, os benefícios adicionais sobre órgãos-alvo tornam os agonistas do GLP-1 ferramentas valiosas na prevenção de complicações metabólicas e sistêmicas do diabetes tipo 2. Diretrizes internacionais já reconhecem seu papel de destaque, recomendando seu uso prioritário em pacientes com risco cardiovascular elevado, o que reflete a consolidação dessa classe como um pilar fundamental da terapêutica moderna. Embora persistam desafios, como o monitoramento de efeitos adversos gastrointestinais e a necessidade de estudos longitudinais para confirmar seus efeitos neuroprotetores, o conjunto das evidências indica que os GLP-1RA representam uma das mais significativas inovações farmacológicas das últimas décadas, apontando para um futuro em que o manejo do diabetes tipo 2 seja cada vez mais personalizado, integrado e voltado à melhora da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. BAUER, P. V.; DUCA, F. A. Targeting the gastrointestinal tract to treat type 2 diabetes. **Journal of Endocrinology**, v. 230, n. 3, p. R95–R113, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0056>. Acesso em: 12 out. 2025.
2. COMITÊ DE PRÁTICA PROFISSIONAL DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES. Metas glicêmicas e hipoglicemia: padrões de cuidado em diabetes — 2025. **Diabetes Care**, v. 48, supl. 1, p. S128–S145, 1 jan. 2025. DOI: 10.2337/dc25-S006. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc25-S006>. Acesso em: 11 out. 2025.
3. FRIAS, J. P. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107519>. Acesso em: 11 out. 2025.
4. GRASSI, B. A.; HERNÁNDEZ, C.; BONCOMPTE, M.; HENRÍQUEZ, C.; L'HUILLIER, N.; MIRANDA, F.; VRSALOVIC, K.; ROSALES, V. Perfiles de hipoglicemiantes e insulinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y su efecto en control metabólico, hipoglicemia y otros efectos adversos. **Revista Médica de Chile**, v. 150, n. 10, p. 1334–1341, 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022001001334>. Acesso em: 12 out. 2025.
5. LIU, Q. K. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. **Frontiers in Endocrinology**, v. 15, n. 1431292, p. 1-20, jul. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1431292/full>. Acesso em: 11 out. 2025.
6. MONNEY, M.; JORNAYVAZ, F. R.; GARIANI, K. GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes. **Diabetes & Metabolism**, v.

- 49, n. 101470, p. 1-8, ago. 2023. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101470>. Acesso em: 11 out. 2025.
7. PORTO, S. I. et al. GLP-1 and its receptor agonists: effects on glucose homeostasis and beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 5820, p. 1–20, 2020. Disponível em:
https://research.unl.pt/ws/portalfiles/portal/19652957/ijms_21_05820_v2.pdf. Acesso em: 11 out. 2025.
8. PRATLEY, R. E. et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4). **The Lancet**, v. 394, n. 10192, p. 39–50, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31186120/>. Acesso em: 11 out. 2025.
9. ROSENKILDE, M. M. Advances in incretin-based therapeutics for obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 20, p. 67–68, 2024. DOI: 10.1038/s41574-023-00938-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2024.171212>. Acesso em: 12 out. 2025.
10. TAN, Q.; AKINDEHIN, S. E.; ORSSO, C. E.; WALDNER, R. C.; DIMARCHI, R. D.; MÜLLER, T. D.; HAQQ, A. M. Recent advances in incretin-based pharmacotherapies for the treatment of obesity and diabetes. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 13, p. 838410, 1 mar. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.838410. Disponível em:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.838410/full>. Acesso em: 12 out. 2025.
11. TRUJILLO, J. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, supl. 1, p. 43-60, 2020. DOI: 10.1111/jcpt.13225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910487/>. Acesso em: 11 out. 2025.
12. WESTER, A.; SHANG, Y.; TORESSON GRIP, E.; MATTHEWS, A. A.; HAGSTRÖM, H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of major adverse liver outcomes in patients with chronic liver disease and type 2 diabetes. **Gut**, v. 73, p. 835-843, jan. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38253482/>. Acesso em: 12 out. 2025.
13. YAO, H.; ZHANG, A.; LI, D.; WU, Y.; WANG, C.-Z.; WAN, J.-Y.; YUAN, C.-S. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 384, e076410, p. 1-10, jan. 2024. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38286487/>. Acesso em: 12 out. 2025.
14. ZHAO, Z. et al. Hypoglycemia following the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a review and meta-analysis. **PMC**, 2021. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8506728/>. Acesso em: 11 out. 2025.