REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

GLP-1 E SEUS ANÁLOGOS TERAPÊUTICOS: REVISÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS, CARDIOVASCULARES E NEUROLÓGICOS

GLP-1 AND ITS THERAPEUTIC ANALOGS: A REVIEW OF METABOLIC, CARDIOVASCULAR, AND NEUROLOGICAL EFFECTS

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 05/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793854342

Eduardo Vinícius Barboza dos Santos[1]

Elizandra Aparecida de Oliveira Lopes[2]

Giovanna Silva Gaiato[3]

Isabela Ribeiro Fries Moretto[4]

Manuella Marciano Turibio Dias[5]

RESUMO

Os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm ganhado destaque no tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), devido aos seus efeitos no controle glicêmico, regulação do apetite e redução do peso corporal. Além dos benefícios metabólicos e cardiovasculares, esses medicamentos apresentam possíveis efeitos adversos que exigem atenção clínica. Este trabalho teve como objetivo analisar os mecanismos de ação dos agonistas de GLP-1, seus benefícios terapêuticos e possíveis riscos associados ao seu uso. Trata-se de uma revisão integrativa e sistemática da literatura, com buscas nas bases PubMed, Google Acadêmico, LILACS e SciELO, utilizando descritores em português e inglês relacionados à fisiologia, efeitos farmacológicos, benefícios e reações adversas medicamentosas. Foram considerados artigos científicos publicados entre 2021 e 2026, selecionados conforme sua relevância para o tema e os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Os estudos analisados demonstraram que esses fármacos contribuem para o controle glicêmico e a perda de peso, além de apresentarem benefícios cardiovasculares em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular. Entretanto, o emagrecimento pode envolver redução da massa livre de gordura, reforçando a importância da ingestão proteica adequada e da prática de exercícios resistidos. Entre efeitos adversos identificados, destacam-se manifestações gastrointestinais, alterações biliares, colelitíase e pancreatite. O uso sem indicação ou sem acompanhamento profissional também representa preocupação. Conclui-se que os agonistas de GLP-1 constituem uma importante estratégia terapêutica, mas sua utilização deve ocorrer com indicação e acompanhamento médico, associada a mudanças sustentáveis no estilo de vida, visando maximizar benefícios e minimizar riscos.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1; Obesidade; Efeitos adversos.

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have emerged as important therapeutic agents in the management of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) owing to their effects on glycemic control, appetite regulation, and body weight reduction. Beyond their metabolic and cardiovascular benefits, these medications may also be associated with adverse effects that warrant careful clinical consideration. This study aimed to examine the mechanisms of action of GLP-1 RAs, their therapeutic benefits, and the potential risks associated with their use. An integrative and systematic literature review was conducted using PubMed, Google Scholar, LILACS, and SciELO, with Portuguese and English search terms related to physiology, pharmacological effects, therapeutic benefits, and adverse drug reactions. Scientific articles published between 2021 and 2026 were considered and selected according to their relevance to the topic and predefined inclusion and exclusion criteria. The studies reviewed indicated that these agents improve glycemic control and promote weight loss, while also demonstrating cardiovascular benefits in patients with T2DM and elevated cardiovascular risk. However, weight loss may be accompanied by a reduction in fat-free mass, underscoring the importance of adequate protein intake and resistance exercise. The adverse effects identified included gastrointestinal symptoms, biliary complications, cholelithiasis, and pancreatitis. The use of these medications without an appropriate clinical indication or professional supervision is also a significant concern. In conclusion, GLP-1 RAs represent an important therapeutic strategy for the management of obesity and T2DM. However, their use should be guided by appropriate medical

indications and clinical monitoring and combined with sustainable lifestyle modifications to maximize therapeutic benefits and minimize potential risks.
Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Obesity; Adverse Reactions.

1. INTRODUÇÃO

A regulação da homeostase glicêmica e do metabolismo energético no organismo ocorre por meio da liberação de hormônios incretínicos como peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) que potencializam a resposta pancreática à glicose. Os fármacos atuam como agonistas de GLP-1 que estimulam o receptor GLP-1R, proteína presente nas células de tecidos como pâncreas, trato gastrointestinal, coração, rins e sistema nervoso central que simulam a ação do hormônio, exercendo suas funções fisiológicas (Alves, 2025).

O GLP-1 é sintetizado principalmente nas células L intestinais, mas ocorre também nas células alfa-pancreáticas e pelas células do sistema nervoso central, pela expressão gênica do pró-glucagon (GCG), transcrito em mRNA e traduzido em uma proteína precursora denominada pró-glucagon, posteriormente processada pelo pró-hormônio convertase 1/3 (PC1/3), originando diversos peptídeos, incluindo o GLP-1 (Mariam Z, Niazi SK, 2024). Sua secreção é estimulada pelo aumento da glicose intracelular, que eleva a produção de ATP, levando ao fechamento dos canais de K+ sensíveis ao ATP (KATP), despolarização da membrana e abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem, promovendo o influxo de Ca++ desencadeando a exocitose das vesículas contendo GLP-1 (Alves, 2025).

Quando esse peptídeo atinge as células beta-pancreáticas e se liga ao receptor GLP-1R que associado à proteína G irá estimular a enzima adenilato-ciclase que converte ATP em monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e estimula a liberação da insulina. O peptídeo atua em duas formas para estimular a liberação da insulina, com a ativação da proteína-cinase A (PKA) e da proteína de troca ativada pelo AMPc. A enzima PKA fosforila os canais de KATP, sensibilizando ATP e dessa forma facilitando para que ocorra o fechamento através da despolarização celular e a abertura do VDCC (Voltage-Dependent Calcium Channel) e com isto aumentando Ca++ intracelular (Pandey et al., 2023).

A PKA também interage com fator de transcrição pancreática, levando à estimulação da transcrição do gene pró-insulina, aumentando a estabilidade do seu mRNA, promovendo a síntese da insulina. As ações da PKA e do EPAC (Exchange Protein directly Activated by cAMP) melhoram a respostas das células beta-pancreáticas levando ao aumento circulante da glicose, mas sem o aumento de ATP intracelular. (Triches et al., 2024).

Nos últimos anos, os agonistas do receptor de GLP-1 vêm ganhando destaque como uma abordagem terapêutica eficaz no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. Seus efeitos estão relacionados principalmente à modulação do apetite e ao controle metabólico, favorecendo tanto a redução do peso corporal quanto o equilíbrio glicêmico. Esses fármacos atuam por mecanismos integrados que envolvem o sistema nervoso central, onde influenciam centros reguladores da saciedade e do gasto energético, e o sistema periférico, promovendo aumento da secreção de insulina, inibição do glucagon e atraso no esvaziamento gástrico (Moiz et al.,2025).

Além do controle metabólico, o GLP-1 e seus agonistas exercem efeitos relevantes no sistema nervoso central. Esses efeitos são mediados, em parte, por neurônios pré-pró-glucagon localizados no núcleo do trato solitário, os quais se projetam para diferentes regiões cerebrais envolvidas na cognição, no controle motor, nos circuitos de recompensa e na homeostase energética. Evidências recentes indicam que essa via está associada a efeitos neuroprotetores, incluindo melhora da função mitocondrial e estímulo à plasticidade sináptica. Dessa forma, esses agentes vêm sendo investigados como potenciais estratégias terapêuticas em doenças neurodegenerativas, uma vez que podem modular processos como neuroinflamação, disfunção sináptica e estresse celular (Kahles, 2026).

Atualmente, a doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, representando um dos maiores desafios no manejo clínico dessa população (Delazzeri et al., 2026). Além dos efeitos metabólicos, evidências provenientes de ensaios clínicos cardiovasculares demonstram que agonistas do receptor de GLP-1R, como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, promovem redução significativa de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e elevado risco cardiovascular. Esses agentes exercem efeitos na modulação da inflamação sistêmica e vascular, inibição da formação de células espumosas, regulação da atividade de células progenitoras hematopoéticas e redução da expressão de moléculas de adesão endotelial. Em conjunto, esses mecanismos contribuem para a estabilização da placa aterosclerótica e redução da progressão da aterogênese. Ademais, melhoram a função endotelial e reduzem o estresse oxidativo, através do aumento de

óxido nítrico e redução das espécies reativas de oxigênio (Delazzeri et al.,2026).

Diante desse cenário, o GLP-1 consolidou-se como um importante alvo terapêutico não apenas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, mas também em diversas condições metabólicas e sistêmicas. A elucidação dos mecanismos envolvidos em sua síntese, secreção, fisiologia e efeitos biológicos torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, com potencial impacto clínico no controle da obesidade, na prevenção de doenças cardiovasculares e no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Embora esses medicamentos como a semaglutida e a tirzepatida mostrarem resultados positivos, o uso farmacológico para emagrecimento deve ser considerado com cautela, principalmente em indivíduos não diabéticos. O uso de análogos do GLP-1, como a semaglutida pode causar hipoglicemia, efeitos adversos no trato gastrointestinal e até mesmo alteração do sistema imunológico, onde justifica a necessidade de acompanhamento médico rigoroso. Além disso, efeitos colaterais como desidratação e desequilíbrio eletrolítico exigem um controle adequado do paciente durante o tratamento. Mesmo com os benefícios na perda de peso, é essencial que o uso desses medicamentos seja aliado a mudanças sustentáveis no estilo de vida, como ajustes na alimentação e aumento da atividade física, para garantir resultados eficazes e duradouros no controle de peso (Santos; Deuner, 2024; Sagratzki et al., 2023).

O uso de tirzepatida pode estar associada com efeitos adversos, envolvendo principalmente o sistema biliar e pancreático. Entre as

consequências causadas pelo uso de agonistas do receptor de GLP-1, destaca-se a redução da motilidade da vesícula biliar, o que promove estase biliar prolongada e favorece supersaturação de colesterol e nucleação cristalina, podendo levar a formação de cálculos biliares. Esse processo pode ser ainda mais potencializado, devido a alterações na composição da bile, como aumento da concentração de colesterol, redução de sais biliares e aumento da viscosidade da bile, como consequência obtém um meio intravesicular altamente litogênico. A microlitiase pode causar obstrução biliar, além disso, os pequenos cálculos biliares podem migrar e obstruir o ducto pancreático, desencadeando pancreatite devido a ativação enzimática intrapancreática. Ademais, o estímulo incretínico pancreático pode aumentar a atividade de células acinares, levando a elevação dos níveis de enzimas pancreáticas e contribuindo para o desenvolvimento de processos inflamatórios em indivíduos suscetíveis (Silva et al.,2026). A pesquisa busca avaliar os principais efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1, destacando seus benefícios terapêuticos e possíveis efeitos adversos no tratamento da obesidade, Diabetes Mellitus 2 e outras condições sistêmicas.

2. METODOLOGIA DE PESQUISA

A abordagem metodológica deste estudo consiste em uma revisão integrativa e sistemática da literatura, com o objetivo de analisar os efeitos dos agonistas do GLP-1 com base em evidências científicas já publicadas. A coleta de dados será realizada por meio de buscas em bases eletrônicas reconhecidas, incluindo PubMed, Google Acadêmico, LILACS e SciELO, garantindo abrangência e relevância das fontes utilizadas.

A estratégia de busca será conduzida utilizando descritores padronizados em português e inglês, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), como “peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1”, “agonistas do GLP-1”, “fisiologia”, “efeitos farmacológicos”, “benefícios” e “reações adversas”, combinados por meio do operador booleano “AND”, com o objetivo de refinar os resultados e aumentar a precisão da busca.

Serão incluídos artigos científicos completos, publicados entre 2021 e 2026, que abordem diretamente a temática proposta. Serão excluídos trabalhos duplicados, resumos, editoriais e estudos que não apresentem relação com o objetivo da pesquisa. A seleção dos estudos será realizada por meio da leitura dos títulos, resumos e, posteriormente, dos textos completos. Os dados extraídos serão organizados e analisados de forma descritiva, permitindo a síntese crítica do conhecimento científico atual sobre a fisiologia e os efeitos dos agonistas do GLP-1.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

O tratamento com incretinomiméticos, especialmente os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duplos GLP-1/GIP, promove redução do peso corporal e pode ser acompanhado por alterações na composição corporal. A diminuição da massa muscular durante esse processo está relacionada a diferentes fatores, incluindo alterações no balanço energético, na disponibilidade de substratos e na regulação do metabolismo proteico muscular (Bortoloto et al., 2026).

A perda de peso associada às terapias baseadas em GLP-1 pode incluir uma parcela de massa livre de gordura. Entretanto, a massa

livre de gordura não corresponde exclusivamente ao músculo esquelético, sendo composta por diferentes tecidos e componentes corporais. A proporção de massa livre de gordura perdida pode variar entre os indivíduos e entre os diferentes tratamentos, o que demonstra a importância de avaliar a composição do peso perdido de maneira mais específica (Neeland et al, 2024).

É importante diferenciar a redução da massa livre de gordura da perda efetiva de músculo esquelético. Como a massa livre de gordura inclui outros componentes além da musculatura, sua redução não permite determinar, isoladamente, quanto tecido muscular foi perdido. Por esse motivo, a avaliação das alterações corporais durante o tratamento deve considerar métodos capazes de caracterizar especificamente a massa muscular, quando disponíveis (Neeland et al, 2024).

Um dos principais fatores relacionados à redução da massa muscular durante o tratamento é a diminuição da ingestão energética. A maior sensação de saciedade, a redução do apetite e o retardo do esvaziamento gástrico podem contribuir para que o indivíduo consuma menor quantidade de alimentos. Quando o déficit energético é mantido durante o processo de emagrecimento, pode ocorrer mobilização de diferentes reservas corporais, incluindo componentes da massa magra (Bortoloto et al., 2026).

A redução da ingestão alimentar também pode resultar em menor consumo de proteínas. Com uma oferta reduzida de aminoácidos essenciais, podem ser prejudicados os processos relacionados à síntese e à manutenção das proteínas musculares. Esse aspecto merece atenção principalmente em indivíduos que já apresentam menor reserva muscular, nos quais a redução adicional da

disponibilidade de nutrientes pode dificultar a preservação da musculatura (Bortoloto et al., 2026).

A velocidade da perda de peso e o nível de atividade física também podem influenciar a quantidade de massa muscular preservada durante o emagrecimento. A redução do peso corporal diminui a demanda mecânica sobre a musculatura e, quando não há estímulo físico suficiente, especialmente por meio de exercícios resistidos, pode haver menor estímulo para a manutenção da força e do tecido muscular (Bortoloto et al., 2026).

Além desses fatores, o processo de emagrecimento pode envolver alterações metabólicas que modificam o equilíbrio entre síntese e degradação das proteínas musculares. Dessa maneira, a redução da massa muscular não deve ser atribuída exclusivamente à ação farmacológica dos incretinomiméticos, pois diferentes fatores relacionados ao próprio processo de perda de peso podem participar desse fenômeno (Bortoloto et al., 2026).

A perda de massa muscular também não é suficiente, por si só, para caracterizar sarcopenia. Atualmente, a sarcopenia é compreendida como um distúrbio do músculo esquelético no qual a função muscular possui papel central, especialmente a força muscular. Portanto, sua identificação deve considerar não apenas a quantidade de músculo, mas também aspectos relacionados à sua função (Sayer; Cruz-Jentoft, 2022).

Dessa forma, a redução da massa muscular observada durante o emagrecimento deve ser interpretada de maneira diferente do diagnóstico de sarcopenia. A presença de menor massa muscular isoladamente não permite estabelecer essa condição, sendo

necessária a avaliação da função muscular de acordo com os critérios utilizados para sua identificação (Sayer; Cruz-Jentoft, 2022).

Nesse contexto, a preservação da musculatura deve fazer parte do acompanhamento do tratamento para redução do peso corporal. A manutenção de uma ingestão adequada de proteínas, a realização de exercícios com estímulo de força e o acompanhamento da composição corporal são medidas que podem contribuir para reduzir a perda de tecido muscular durante o emagrecimento (Bortoloto et al., 2026).

O desvio terapêutico é caracterizado pela ascensão do uso off label (fora da bula) de medicamentos incretinomiméticos, particularmente para fins estéticos. Essa utilização ocorre inclusive em pessoas que não se enquadram nos critérios de obesidade ou sobrepeso, o que diverge das diretrizes médicas. A difusão de conteúdos, frequentemente desprovidos de base científica, em plataformas de mídias sociais tem sido um importante catalisador para essa prática. A ANVISA alerta que a administração incorreta e sem supervisão profissional pode resultar em superdosagem, erros na aplicação e ausência de monitoramento de reações adversas, configurando uma crescente preocupação para a saúde pública (ANVISA, 2024).

A comprovada efetividade dos análogos de GLP-1 impulsionou um crescimento no seu uso off-label. A ANVISA (2024, p. 9) define esse termo como a administração de um fármaco para uma finalidade não descrita na bula, ou seja, para a qual não houve testes específicos nem aprovação regulatória. No Brasil, dados da ANVISA (2024) indicam que mais de 32% das notificações de possíveis reações adversas associadas à semaglutida decorrem de seu uso

para indicações não aprovadas. Esse cenário demonstra que o desvio terapêutico dos agonistas do receptor de GLP-1 pode acarretar graves implicações para a saúde (ANVISA, 2024).

A farmacovigilância aponta para uma série de reações adversas significativas associadas a esses medicamentos, mesmo quando empregados conforme as diretrizes clínicas. Os sintomas gastrointestinais são os mais frequentes, incluindo náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal e diarreia (ANVISA, 2024). Em situações mais críticas, foram documentados casos de pancreatite, colelitíase e doença do refluxo gastroesofágico, sendo estas duas últimas particularmente preocupante em pacientes com sobrepeso/obesidade ou esteato-hepatite associado à disfunção metabólica/doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. (Chiang et al., 2025)

No entanto, a tirzepatida apresentou os efeitos adversos mais graves, principalmente relacionados ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia. Esses efeitos são atribuídos à ativação dos receptores de GLP-1 e GIP, que retardam a motilidade gástrica. Embora esse mecanismo contribua para a sensação de saciedade, ele também interfere no trânsito intestinal, resultando nos efeitos adversos mencionados e em uma redução excessiva do apetite (Cai et al, 2024).

É importante destacar que, devido à sua ação hipoglicemiante, a tirzepatida pode aumentar a secreção de insulina em resposta à glicose, resultando em episódios de hipoglicemia leve a moderada (Cai et al, 2024).

A ativação prolongada dos receptores de GLP-1 no pâncreas pode sobrecarregar as células β e exócrinas, levando, em raros casos, ao desenvolvimento de pancreatite. Da mesma forma, a ativação desses receptores pode retardar a secreção biliar, promovendo a estase biliar, propiciando a cristalização e formação de cálculos biliares, e aumentando o risco de colelitíase (Cai et al, 2024).

Como citado anteriormente, o uso de análogos de GLP-1 está associado a ocorrência de eventos biliares, como a colelitíase, colecistite e estase biliar, principalmente, quando são utilizados por longo período ou por altas doses. Esse processo pode ser explicado por diferentes mecanismos fisiológicos que interferem principalmente na motilidade da vesícula biliar, na composição da bile e no seu processo de esvaziamento (Ramírez-Méjia et al.,2025).

A vesícula biliar tem como principal função armazenar a bile, a qual é produzida pelo fígado, especificamente pelos hepatócitos e tem grande importância no processo digestivo. Entre os principais compostos presentes na bile estão colesterol, bilirrubina e sais biliares, juntos contribuem para o processo de emulsificação e absorção das gorduras oriundas da alimentação (Ramírez-Méjia et al.,2025).

Em condições normais, quando uma pessoa ingere uma refeição, principalmente rica em gordura, a presença de lipídios no intestino estimula a liberação da colecistoquinina (CCK) pelas células enteroendócrinas, principalmente do duodeno e do jejuno. Após ser liberada na circulação, a CCK atua sobre os receptores presentes nas células musculares lisas da parede da vesícula biliar, promovendo sua contração. Ao mesmo tempo, ocorre o relaxamento do esfíncter de Oddi, favorecendo a passagem da bile armazenada na vesícula

biliar para o duodeno por meio das vias biliares, onde participa da digestão e absorção das gorduras. Entretanto, os agonistas do receptor de GLP-1 fazem com que tenha redução da resposta pós-prandial de CCK e diminuem a motilidade e a contração da vesícula biliar. Consequentemente, ocorre um esvaziamento vesicular incompleto após as refeições, fazendo com que uma quantidade maior de bile permaneça armazenada no interior da vesícula por mais tempo. Essa redução da motilidade contribui para o processo da estase biliar, caracterizada pela permanência prolongada da bile na vesícula, o que pode favorecer alterações na composição da bile e aumentar as condições para que ocorra a nucleação e cristalização do colesterol, contribuindo posteriormente para a formação de cálculos biliares (Ramírez-Méjia et al.,2025).

Os agonistas de GLP-1 também podem interferir em vias relacionadas aos ácidos biliares, como as sinalizações mediadas pelos receptores TGR5 e FXR. O TGR5 está envolvido na resposta aos ácidos biliares e na regulação da função da vesícula biliar. Quando há alterações na sinalização pode ocorrer interferência na resposta contrátil e no relaxamento da vesícula, contribuindo para um esvaziamento inadequado. Ao mesmo tempo, alterações na sinalização do FXR podem reduzir a produção do fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF19), interferindo na regulação da síntese e do transporte dos ácidos biliares. Essas alterações podem favorecer um desequilíbrio na composição da bile, perdendo a proporção adequada entre colesterol, fosfolipídios e ácidos biliares, assim pode contribuir para a formação de cálculos (Ramírez-Méjia et al.,2025).

Outro mecanismo envolve a comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso. Os agonistas de GLP-1 podem

atuar sobre receptores de GLP-1 presentes em regiões como o núcleo do trato solitário e a área postrema, modificando a sinalização relacionada ao nervo vago que é o principal coordenador motor da vesícula biliar. Essa alteração pode levar a contrações descoordenadas da vesícula biliar, prejudicando ainda mais seu funcionamento. Dessa forma, a alteração hormonal, a modificação da sinalização dos ácidos biliares e as mudanças nas vias neurais podem atuar juntamente, favorecendo a permanência da bile na vesícula (Ramírez-Méjia et al.,2025).

A estase biliar é importante para a formação da colelitíase porque a permanência prolongada da bile na vesícula favorece a supersaturação por colesterol e a cristalização desse componente. Com a redução do esvaziamento da vesícula, os cristais podem permanecer no interior do órgão e aumentar progressivamente, favorecendo a formação dos cálculos biliares (Ramírez-Méjia et al.,2025).

A colelitíase pode, posteriormente, evoluir para colecistite quando um cálculo obstrui o ducto cístico. Essa obstrução dificulta a saída da bile, provocando retenção do conteúdo biliar e aumento da pressão dentro da vesícula. Como consequência, ocorre uma resposta inflamatória na parede da vesícula, podendo resultar em colecistite aguda (Ramírez-Méjia et al.,2025).

Além da obstrução mecânica, a bile retida pode favorecer o crescimento de bactérias de origem intestinal, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Enterococcus*, que podem participar do processo inflamatório quando ocorre obstrução da drenagem biliar. Dessa forma, a presença do cálculo não apenas dificulta o fluxo da bile, mas também pode criar condições que favorecem a progressão da

inflamação e o agravamento da colecistite (Ramírez-Méjia et al.,2025).

4. CONCLUSÃO

O trabalho avaliou os principais efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1, destacando seus benefícios terapêuticos e possíveis efeitos adversos no tratamento da obesidade, do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e de outras condições sistêmicas. De modo geral, os objetivos propostos foram alcançados, com algumas ressalvas apontadas a seguir.

O papel central do GLP-1 na regulação glicídica e de peso corporal ocorre devido a presença hormonal, este sintetizado principalmente nas células L intestinais, a partir do processamento do pró-glucagon pela PC1/3, e sua secreção depende do aumento da glicose intracelular, do fechamento dos canais de KATP e do influxo de cálcio (Alves, 2025; Mariam; Niazi, 2024). Ao se ligar ao GLP-1R nas células beta, ativa a via AMPc/PKA/EPAC, que estimula a liberação e a síntese de insulina (Pandey et al., 2023; Triches et al., 2024). No controle do peso, atua em vias centrais e periféricas, modulando a saciedade e o gasto energético (Moiz et al., 2025).

Os estudos analisados mostraram que a ativação do receptor aumenta a secreção de insulina, inibe o glucagon e retarda o esvaziamento gástrico (Moiz et al., 2025). A redução do apetite e da ingestão alimentar contribui para o emagrecimento, com perda de massa livre de gordura (Moiz et al., 2025). Porém, não equivale à perda de músculo esquelético nem à sarcopenia, e essa redução pode ser atenuada com ingestão proteica adequada e exercícios resistidos (Neeland et al., 2024; Sayer; Cruz-Jentoft, 2022; Bortoloto et

al., 2026). Quanto ao sistema cardiovascular, liraglutida, semaglutida e dulaglutida reduziram eventos cardiovasculares maiores em pessoas com DM2 e alto risco, por meio de efeitos anti-inflamatórios, melhora da função endotelial e redução do estresse oxidativo (Delazzeri et al., 2026).

Os mecanismos explicam a eficácia nas condições de DM2 e obesidade, o que sustenta o manejo integrado delas. Há ainda indícios de efeitos neuroprotetores, que ampliam o interesse terapêutico desses fármacos (Athauda et al., 2026).

Por fim, analisar os riscos do uso inadequado, mostrou que os benefícios têm um custo. Os eventos gastrointestinais são os mais frequentes, e há relatos de pancreatite, colelitíase e doença do refluxo gastroesofágico (ANVISA, 2024; Chiang et al., 2025). A tirzepatida pode ainda causar hipoglicemia leve a moderada (Cai et al., 2024). A redução da resposta pós-prandial da CCK, as alterações nas vias TGR5/FXR e a modulação da sinalização vagal favorecem a estase biliar, a formação de cálculos e a colecistite (Ramírez-Mejía et al., 2025; Silva et al., 2026). O uso off-label, sobretudo estético, agrava o quadro sendo no Brasil, onde mais de 32% das notificações de reações adversas à semaglutida decorreram de indicações não aprovadas (ANVISA, 2024; Santos; Deuner, 2024; Sagratzki et al., 2023).

Conclui-se que os agonistas do receptor de GLP-1 são eficazes e importantes no tratamento da obesidade e do DM2, com benefícios cardiometabólicos relevantes. Seu uso exige indicação e acompanhamento médico, associado a mudanças no estilo de vida, e não deve ocorrer sem supervisão profissional. Recomendam-se

novos estudos sobre os efeitos de longo prazo, a preservação da massa muscular e a segurança biliar e pancreática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA. ANVISA alerta sobre risco do uso de medicamentos agonistas GLP-1 em pacientes que serão submetidos a anestesia ou sedação profunda. Brasília, DF: Anvisa, 2024;

Alves, Klara Müller. Agonistas De Receptor De Glp-1 Para Perda De Peso Em Transtornos Psiquiátricos: Uma Revisão Sistemática E Metanálise. 2025. **Dissertação (Mestrado Em Ciências Médicas: Endocrinologia)** – Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul, Porto Alegre, 2025;

Athauda, Dilan; Greig, Nigel H.; Meissner, Wassilios G.; Foltynie, Thomas; Gandhi, Sonia. A Promessa Dos Agonistas Do Receptor Glp-1 Para Doenças Neurodegenerativas. **Journal Of Clinical Investigation,** V. 136, N. 4, E194745, 2026. Doi: 10.1172/Jci194745;

Bortoloto, Ana Laura Dutra Et Al. Sarcopenia e Incretinomiméticos: O Paradoxo do Emagrecimento Medicamentoso. 2026. **Endocrinologia e medicina estética.** Cap. 20. Doi: 10.59290/1256200210;

Cai, W.; Zhang, R.; Yao, Y.; Wu, Q.; Zhang, J. Tirzepatide As A Novel Effective And Safe Strategy For Treating Obesity: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Randomized Controlled Trials. **Frontiers In Public Health.** Vol. 12. 2024. P. 1277113.;

Chiang, Cho-Hung Et Al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists And Gastrointestinal Adverse Events: A Systematic Review And

Meta-Analysis. **Gastroenterology,** V. 169, N. 6, P. 1268-1281, 2025. Doi: 10.1053/J.Gastro.2025.06.003;

Delazzeri, N. et al. Efeitos Cardioprotetores Dos Agonistas Do Receptor De Glp-1 Em Pacientes Com Diabetes Mellitus Tipo 2: Uma Revisão Sistemática. **Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences,** V. 8, N. 2, P. 921–935, 2026. Doi: 10.36557/2674-8169.2026v8n2p921-935;

Kahles, F.; Birkenfeld, A. L.; Marx, N. Glp-1 And The Cardiovascular System. **Journal Of Clinical Investigation,** V. 136, N. 4, E194748, 2026. Doi: 10.1172/Jci194748;

Mariam, Z.; Niazi, S. K. Agonistas Peptídicos Semelhantes Ao Glucagon: Uma Revisão Prospectiva. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism,** V. 7, E462, 2024. Doi: 10.1002/Edm2.462;

Moiz, A. et al. Mechanisms Of Glp-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review Of Central And Peripheral Pathways In Appetite And Energy Regulation. **The American Journal Of Medicine,** V. 138, N. 6, P. 934–940, 2025. Doi: 10.1016/J.Amjmed.2025.01.021;

Neeland, Ian J.; Linge, Jennifer; Birkenfeld, Andreas L. Changes In Lean Body Mass With Glucagon-Like Peptide-1-Based Therapies And Mitigation Strategies. **Diabetes, Obesity And Metabolism,** V. 26, Supl. 4, P. 16-27, 2024. Doi: 10.1111/Dom.15728;

Pandey, S.; Mangmool, S.; Parichatikanond, W. Multifaceted Roles Of Glp-1 And Its Analogs: Molecular Mechanisms. **Pharmaceuticals,** V. 16, N. 6, 2023;

Ramírez-Mejía, Mariana M.; Ponciano-Rodriguez, Guadalupe; Eslam, Mohammed; Méndez-Sánchez, Nahum. Glp-1 Receptor Agonists And Gallbladder Disease Risk: Insights Into Molecular Mechanisms And Clinical Implications. **Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism,** V. 16, 2025. Doi: 10.1177/20420188251406456.

Sagratzki, R. M. G. Et Al. O Risco De Intoxicação Pelo Uso Do Ozempic (Semaglutida) Em Pacientes Não Diabéticos. **Brazilian Journal Of Implantology And Health Sciences,** 5(4), 1826– 1837, 2023. Doi: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p1826-183

Santos, R. F.; Deuner, M. C. Riscos Associados Ao Uso Indiscriminado De Semaglutida (Ozempic). **Revista Jrg De Estudos Acadêmicos,** V. 7, N. 14, 2024;

Sayer, Avan Aihie; Cruz-Jentoft, Alfonso. Sarcopenia Definition, Diagnosis And Treatment: Consensus Is Growing. **Age And Ageing,** V. 51, N. 10, Afac220, 2022. Doi: 10.1093/Ageing/Afac220;

Silva, B. et al. Fatores Determinantes Ao Desenvolvimento De Litíase Vesicular E Pancreatite Em Pacientes Em Uso De Tirzepatida. **Aurum Editora,** 131-137, 2026. Doi:10.63330/Aurumpub.036-016;

Triches, C. B. et al. O Uso De Agonistas Sintéticos Do Receptor De Glp-1 E Sua Associação Com Neoplasias Malignas. R**evista Da Sociedade Brasileira De Clínica Médica,** V. 22, N. 3, 2024.

---

[1] Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - Universidade de Marília UNIMAR. Docente do curso de Biomedicina da Universidade de Marília UNIMAR. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-1042-6839

[2] Mestre em Saúde e Envelhecimento pela Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA. Docente do curso de Biomedicina da Universidade de Marília UNIMAR. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2798-1358

[3] Discente do Curso de Biomedicina da Universidade de Marília – UNIMAR

[4] Discente do Curso de Biomedicina da Universidade de Marília – UNIMAR

[5] Discente do Curso de Biomedicina da Universidade de Marília – UNIMAR