REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

ANÁLOGOS DE GLP-1: MECANISMOS DE AÇÃO E IMPACTO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

GLP-1 ANALOGS: MECHANISMS OF ACTION AND IMPACT ON OBESITY TREATMENT

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

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/793857432

Eduardo Vinicius Barboza dos Santos[1]

Elizandra Aparecida de Oliveira Lopes[2]

Bianca Marafiotti Lima[3]

Maria Clara Messias de Morais[4]

Rafaela Pereira de Souza Silva[5]

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial associada a alterações metabólicas que comprometem a saúde. Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) são utilizados como estratégia terapêutica por seus efeitos sobre o apetite, a saciedade, o controle glicêmico e a redução do peso corporal. Este trabalho teve como objetivo avaliar o uso dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da obesidade, seus mecanismos fisiológicos e moleculares, a eficácia terapêutica e os riscos relacionados à utilização. Trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa descritiva realizada por meio de buscas em bases de dados. Foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, utilizando descritores em português e inglês referentes a GLP-1, obesidade, e tratamento farmacológico. Os estudos analisados indicam que esses medicamentos contribuem para a redução ponderal e a melhora do controle metabólico. Também foram identificados mecanismos associados à proteção cardiovascular, como melhora da função endotelial, aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico e redução da inflamação e do estresse oxidativo. Entretanto, os fármacos podem causar efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, e o uso inadequado pode aumentar os riscos à saúde. Conclui-se que os agonistas de GLP-1 representam alternativa relevante no tratamento da obesidade, com benefícios além da perda de peso. Sua utilização deve ser individualizada, acompanhada por profissionais de saúde e associada a mudanças sustentáveis no estilo de vida, como alimentação e prática regular de atividade física, ressaltando-se a importância do uso racional e estudos adicionais sobre a segurança em longo prazo.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1; Obesidade; Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Obesity is a chronic, multifactorial disease associated with metabolic alterations that compromise health. In this context, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are used as a therapeutic strategy because of their effects on appetite, satiety, glycemic control, and body weight reduction. This study aimed to evaluate the use of GLP-1 receptor agonists in the treatment of obesity, including their physiological and molecular mechanisms, therapeutic efficacy, and risks associated with their use. This study consists of a qualitative, descriptive literature review conducted through searches of databases. Articles published between 2020 and 2025 and available in full text were considered, using Portuguese and English search terms related to GLP-1, obesity, and drug therapy. The studies analyzed indicate that these medications contribute to weight loss and improved metabolic control. Mechanisms associated with cardiovascular protection were also identified, including improved endothelial function, increased nitric oxide bioavailability, and reduced inflammation and oxidative stress. However, these drugs may cause adverse effects, particularly gastrointestinal effects, and inappropriate use may increase health risks. It is concluded that GLP-1 receptor agonists represent a relevant therapeutic option for obesity, with benefits extending beyond weight loss. Their use should be individualized, monitored by healthcare professionals, and combined with sustainable lifestyle changes, such as a balanced diet and regular physical activity. The importance of rational use and further studies on long-term safety is emphasized.

Keywords: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists; Obesity; Drug Therapy.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade configura-se como uma doença crônica, complexa e multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo com repercussões deletérias à saúde. Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como um dos principais desafios globais em saúde pública, sua etiologia envolve a interação dinâmica entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais e metabólicos (WHO, 2025). Do ponto de vista fisiopatológico, a obesidade resulta de um balanço energético positivo sustentado, no qual a ingestão calórica excede o gasto energético, promovendo expansão do tecido adiposo e alterações sistêmicas associadas (Araujo; Cardoso, 2025).

A perda de peso tornou-se o foco central do estudo dos agonistas do GLP-1 nesta década. O mecanismo principal envolve a modulação do núcleo arqueado do hipotálamo, onde o hormônio ativa neurônios anorexígenos e inibe neurônios orexígenos (Wilding et al., 2021). Estudos recentes demonstram que fármacos desta classe também modulam o sistema de recompensa no estriado, reduzindo o componente hedônico da alimentação e retardando mecanicamente o esvaziamento gástrico, o que prolonga a sensação de plenitude pós-prandial (Jacobs et al, 2026).

Além de atuar como reservatório energético, o tecido adiposo exerce função endócrina ativa, sendo responsável pela secreção de adipocinas e mediadores inflamatórios que modulam processos metabólicos e imunológicos (Medeiros et al, 2025). Dentre essas, destaca-se a leptina, hormônio envolvido na regulação da saciedade e do balanço energético. Em indivíduos com obesidade, observa-se frequentemente resistência à leptina, caracterizada pela redução da sensibilidade central que compromete a sinalização de saciedade e

favorece a manutenção do estado de hiperalimentação (Medeiros et al, 2025).

O Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1 (GLP-1) é uma incretina produzida a partir do processamento do pró-glucagon pela enzima PC 1/3 nas células L enteroendócrinas. Pesquisas recentes destacam que, além do intestino distal, a sinalização via nervo vago e o eixo tronco encefálico-hipotalâmico são cruciais para a secreção prandial (Pierret et al., 2025). O mecanismo celular envolve a ligação ao receptor GLP-1R, um GPCR de classe B, que recruta a subunidade de proteína G estimuladora, elevando o AMPc intracelular e ativando as vias de exocitose mediadas por Epac2 e PKA (El Sayed et al., 2023).

Nesse contexto, o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) revela-se como um importante modulador da homeostase metabólica. Produzido predominantemente pelas células enteroendócrinas L do intestino a partir do processamento do pró-glucagon, o GLP-1 é liberado em resposta à ingestão alimentar e integra o grupo das incretinas, hormônios responsáveis por potencializar a secreção de insulina (Araujo; Cardoso, 2025). Além de seus efeitos pancreáticos, esse peptídeo atua em múltiplos órgãos, incluindo sistema nervoso central e trato gastrointestinal, promovendo redução do esvaziamento gástrico, aumento da saciedade e modulação do comportamento alimentar (Araujo; Cardoso, 2025).

A atuação integrada do GLP-1 evidencia que a obesidade transcende o simples acúmulo de gordura corporal, configurando-se como uma condição sistêmica associada a disfunções hormonais, metabólicas e inflamatórias complexas. Nesse cenário, a desregulação dos mecanismos de sinalização energética e controle do apetite

contribui significativamente para a permanência do quadro obesogênico (Medeiros et al, 2025).

A redução dos índices glicêmicos por meio do agonismo do GLP-1R é compreendida como um processo de "ajuste fino". O GLP-1 restaura a resposta secretora de insulina proporcional à carga de glicose sanguínea, evitando o esgotamento das células beta (Quarta et al., 2022). Além disso, diretrizes recentes enfatizam sua capacidade de suprimir o glucagon em níveis suprafisiológicos sem comprometer a resposta contra-reguladora em episódios de hipoglicemia, resultando em uma redução robusta da Hemoglobina Glicada (HbA1c) (Nauck; Meier, 2021).

A proteção cardiovascular mediada pelo GLP-1 é agora reconhecida como multifatorial, indo além da simples perda de peso. Receptores GLP-1R no endotélio vascular e em células imunes modulam a inflamação sistêmica (redução de citocinas pró-inflamatórias) e promovem a vasodilatação (El Sayed et al., 2023). Grandes ensaios clínicos publicados a partir de 2021 confirmam a eficácia desses mecanismos na redução de eventos cardiovasculares maiores, como infarto não fatal e AVC, estabelecendo o GLP-1R como uma ferramenta essencial na cardioproteção (Heidenreich et al., 2022).

Dessa forma, a compreensão aprofundada dos mecanismos fisiológicos e moleculares que relacionam a obesidade à ação do GLP-1 torna-se essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. O estudo desse eixo regulatório não apenas amplia o entendimento sobre a fisiopatologia da obesidade, mas também fundamenta abordagens clínicas inovadoras voltadas à prevenção e ao tratamento dessa condição, com potencial

impacto positivo na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Medeiros et al, 2025).

Embora medicamentos agonistas de GLP-1 apresentem resultados favoráveis, seu uso para emagrecimento deve ser conduzido com cautela, especialmente em indivíduos não diabéticos. Análogos do GLP-1 podem provocar hipoglicemia, efeitos gastrointestinais e possíveis alterações imunológicas, o que reforça a necessidade de acompanhamento médico rigoroso. Além disso, eventos como desidratação e desequilíbrios eletrolíticos exigem monitoramento clínico contínuo. Apesar dos benefícios na redução ponderal, é fundamental que a terapia farmacológica esteja associada a mudanças sustentáveis no estilo de vida, incluindo reeducação alimentar e prática regular de atividade física, para assegurar resultados eficazes e duradouros no controle do peso (Santos; Deuner, 2024; Sagratzki et al., 2023). O estudo busca avaliar a utilização dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da obesidade, abordando seus mecanismos fisiológicos e moleculares de ação, sua eficácia clínica na redução ponderal e no controle metabólico, bem como os potenciais riscos e limitações associados ao seu uso.

2. METODOLOGIA DE PESQUISA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa, com caráter descritivo e exploratório. A pesquisa tem como objetivo reunir, analisar e discutir evidências científicas acerca do uso de agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da obesidade. A coleta de dados foi realizada por meio de levantamento bibliográfico em bases de dados reconhecidas na área da saúde, incluindo Google Acadêmico, PubMed e SciELO.

Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados por operadores booleanos, como: GLP-1, obesidade, agonistas do GLP-1, tratamento farmacológico. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra, que abordassem diretamente o tema. Foram excluídos estudos duplicados, incompletos ou sem relação com o objetivo da pesquisa. Os dados foram analisados de forma descritiva, permitindo a interpretação crítica e a síntese das informações relevantes.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) apresentam ações que ultrapassam seus efeitos sobre o controle glicêmico. A proteção cardiovascular relacionada a essa classe farmacológica envolve diferentes processos, como melhora da função endotelial, redução da inflamação e do estresse oxidativo, modulação da aterosclerose, redução da pressão arterial e melhora de parâmetros metabólicos. O receptor de GLP-1 está presente em diferentes tipos celulares relacionados ao sistema cardiovascular, incluindo células endoteliais, células musculares lisas, monócitos/macrófagos e cardiomiócitos, o que contribui para a diversidade de mecanismos investigados para essa classe farmacológica (Ma et al., 2021).

A redução de peso decorrente das terapias baseadas em GLP-1 pode envolver também a diminuição da massa livre de gordura. Contudo, essa massa não é constituída exclusivamente por músculo esquelético, abrangendo diferentes tecidos e componentes do organismo. A fração de massa livre de gordura perdida pode apresentar variações entre indivíduos e modalidades terapêuticas, evidenciando a relevância de uma avaliação mais detalhada da

composição corporal durante o processo de emagrecimento (Neeland et al, 2024).

Um dos processos fisiológicos relacionados à proteção cardiovascular é a melhora da função endotelial. O endotélio participa da regulação do tônus vascular e da manutenção da homeostase dos vasos sanguíneos, enquanto sua disfunção está relacionada ao desenvolvimento e à progressão das doenças cardiovasculares. Os GLP-1RA podem favorecer a produção de óxido nítrico (NO) e a ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), contribuindo para o relaxamento vascular. Além disso, mecanismos envolvendo as vias AMPK/Akt/eNOS e cAMP/PKA têm sido relacionados à proteção e à manutenção da integridade da barreira endotelial (Ma et al., 2021).

A participação do óxido nítrico na proteção vascular também foi observada experimentalmente com a liraglutida. Utilizando um modelo de hipertensão arterial induzida por angiotensina II em camundongos, foi observado que o tratamento reduziu alterações relacionadas ao desacoplamento da eNOS e aumentou a biodisponibilidade de NO. Os pesquisadores também observaram melhora da disfunção endotelial, redução da pressão arterial e diminuição do estresse oxidativo vascular. Os efeitos protetores foram perdidos quando o receptor de GLP-1 foi inativado especificamente nas células endoteliais, indicando, nesse modelo experimental, a importância do GLP-1R endotelial para os efeitos vasculares da liraglutida (Helmstädter et al., 2020).

Outro processo importante é a redução da inflamação vascular. A resposta inflamatória participa do desenvolvimento da aterosclerose e envolve, entre outros mecanismos, adesão e migração de

leucócitos para a parede vascular. Os GLP-1RA apresentam efeitos anti-inflamatórios sobre diferentes células envolvidas nesse processo. Ma et al. (2021) descrevem que ações sobre macrófagos, endotélio e células musculares lisas podem contribuir para a proteção contra o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose.

Esse efeito anti-inflamatório também foi demonstrado no estudo experimental de Helmstädter et al. (2020). A liraglutida reduziu o rolamento de leucócitos sobre o endotélio e a infiltração de células inflamatórias na parede vascular. Paralelamente, ocorreu redução da inflamação e do estresse oxidativo vascular. Esses resultados sugerem que, no modelo estudado, a ativação do receptor endotelial de GLP-1 interfere na interação entre células inflamatórias e a parede vascular, contribuindo para a proteção cardiovascular (Helmstädter et al., 2020).

O estresse oxidativo também está envolvido nesse processo. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio pode comprometer a função vascular e reduzir a disponibilidade de NO. Ma et al. (2021) descrevem que a liraglutida apresenta efeito protetor contra o estresse oxidativo vascular, relacionado à redução da S-glutationilação da eNOS, considerada um marcador de seu desacoplamento, e ao aumento da biodisponibilidade de NO. Dessa maneira, a redução do estresse oxidativo pode contribuir para preservar a função endotelial e favorecer a vasodilatação (Ma et al., 2021).

Os GLP-1RA também podem atuar sobre diferentes mecanismos envolvidos na aterosclerose. Esse processo envolve alterações endoteliais, inflamação e participação de células imunes e musculares lisas. Ma et al. (2021) descrevem que os efeitos protetores

contra a disfunção endotelial, as ações anti-inflamatórias sobre macrófagos e a redução da proliferação das células musculares lisas vasculares podem contribuir para os efeitos antiateroscleróticos dos GLP-1RA. Além disso, estudos experimentais analisados pelos autores indicam que liraglutida e semaglutida podem retardar a progressão da aterosclerose por meio da modulação de vias inflamatórias.

Outro aspecto relacionado à proteção cardiovascular é a influência sobre fatores de risco metabólicos e hemodinâmicos. Os GLP-1RA podem reduzir a glicemia, o peso corporal, a pressão arterial e os níveis de lipídios plasmáticos. Essas alterações são relevantes porque hipertensão, dislipidemia, hiperglicemia e excesso de peso estão associados ao desenvolvimento e à progressão das doenças cardiovasculares. Assim, parte da proteção cardiovascular pode ocorrer indiretamente pela melhora conjunta desses fatores de risco (Ma et al., 2021). A revisão destaca especificamente a redução dos lipídios plasmáticos e da pressão arterial como fatores que podem contribuir para menor aterosclerose e doença cardiovascular.

Entretanto, a redução do peso corporal não parece explicar isoladamente os benefícios cardiovasculares dos GLP-1RA. Liu (2024) destaca que os efeitos cardiovasculares podem ocorrer antes de uma perda de peso significativa e que outros processos provavelmente estão envolvidos. Entre eles estão a redução da pressão arterial, melhora da resistência à insulina, alterações favoráveis no perfil lipídico circulante, aumento da liberação de adiponectina e efeitos anti-inflamatórios. Dessa forma, os benefícios cardiovasculares parecem resultar da interação entre diferentes mecanismos metabólicos e vasculares (Liu, 2024).

A adiponectina também pode participar desse conjunto de efeitos metabólicos. Liu (2024) descreve que GLP-1 e GIP podem favorecer indiretamente o aumento da produção e secreção de adiponectina pelo tecido adiposo. Além disso, a ação das incretinas está relacionada à regulação do metabolismo da glicose e dos lipídios, contribuindo para a homeostase metabólica. O mesmo trabalho ressalta que melhora da resistência à insulina, perfil lipídico e liberação de adiponectina são fatores que podem contribuir para a redução do risco de doença cardiovascular aterosclerótica (Liu, 2024).

Portanto, a proteção cardiovascular relacionada aos agonistas do receptor de GLP-1 pode ser compreendida como um processo multifatorial. A melhora da função endotelial e da biodisponibilidade de óxido nítrico, a redução da inflamação e do estresse oxidativo, a modulação de mecanismos envolvidos na aterosclerose e a melhora de fatores como pressão arterial, glicemia, perfil lipídico, resistência à insulina e peso corporal podem atuar de maneira integrada. Entretanto, é importante considerar que parte dos mecanismos celulares e vasculares descritos na literatura provém de estudos experimentais, enquanto os benefícios cardiovasculares clínicos são avaliados separadamente em ensaios de desfechos cardiovasculares (Ma et al., 2021; Helmstädter et al., 2020; Liu, 2024).

Em contrapartida, o uso de análogos de GLP-1 está associado ao aumento do risco de eventos biliares, incluindo colelitíase, colecistite e estase biliar, especialmente em situações de tratamento prolongado ou utilização de doses elevadas. Essas manifestações podem estar relacionadas a diferentes mecanismos fisiológicos que afetam a motilidade da vesícula biliar, a composição da bile e o processo de esvaziamento vesicular. Além disso, a diminuição da

massa muscular durante o emagrecimento constitui outro aspecto relevante, devendo ser diferenciada do diagnóstico de sarcopenia. A redução isolada da massa muscular não é suficiente para caracterizar essa condição, sendo necessária a avaliação da força e da função muscular, conforme os critérios estabelecidos para sua identificação (Sayer; Cruz-Jentoft, 2022).

Os dados de farmacovigilância evidenciam a ocorrência de diferentes reações adversas relevantes relacionadas ao uso desses medicamentos, inclusive quando administrados de acordo com as recomendações clínicas. Entre os efeitos mais comumente relatados, destacam-se as manifestações gastrointestinais, como náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal e diarreia (ANVISA, 2024). Em casos de maior gravidade, também há relatos de pancreatite, colelitíase e doença do refluxo gastroesofágico. As complicações biliares e o refluxo gastroesofágico merecem atenção especial em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, bem como naqueles com esteato-hepatite associada à disfunção metabólica ou doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (Chiang et al., 2025).

No Brasil, informações divulgadas pela ANVISA apontam que mais de 32% das notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso de análogos de GLP-1 estão associadas à sua utilização para finalidades não aprovadas. Esse contexto evidencia que o emprego dos agonistas dos receptores de GLP-1 fora das indicações autorizadas pode representar riscos significativos à saúde. Essa preocupação se torna ainda mais relevante diante do uso off-label com finalidade estética, especialmente em razão dos dados nacionais que demonstram a expressiva proporção de notificações vinculadas a indicações não aprovadas (ANVISA, 2024).

4. CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo analisar a utilização dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) no tratamento da obesidade, considerando seus mecanismos de ação fisiológicos e moleculares, sua eficácia terapêutica, seus efeitos sobre os parâmetros metabólicos e cardiovasculares, bem como os possíveis riscos associados à sua utilização. A partir da revisão bibliográfica realizada, foi possível compreender que essa classe farmacológica representa um avanço importante no tratamento da obesidade, uma vez que atua sobre diferentes mecanismos envolvidos na regulação do apetite, da saciedade, do metabolismo energético e da homeostase glicêmica. Além disso, os estudos analisados demonstram que seus efeitos não se restringem à redução do peso corporal, abrangendo alterações metabólicas e cardiovasculares que podem contribuir para a diminuição do risco de complicações associadas ao excesso de adiposidade.

Dessa maneira, considera-se que o objetivo da pesquisa foi alcançado, permitindo uma compreensão mais ampla dos benefícios, das limitações e dos cuidados necessários para a utilização desses medicamentos na prática clínica. No que se refere aos mecanismos fisiológicos e moleculares, verificou-se que o GLP-1, um hormônio incretínico produzido principalmente pelas células enteroendócrinas L do intestino em resposta à ingestão alimentar, desempenha funções fundamentais na regulação da glicemia e do balanço energético.

Sua ação ocorre por meio da ativação de receptores específicos distribuídos em diferentes tecidos e sistemas envolvidos no controle

metabólico. No pâncreas, a ativação do receptor de GLP-1 estimula a secreção de insulina de maneira dependente da glicose e contribui para a redução da secreção inadequada de glucagon, favorecendo o controle glicêmico. Paralelamente, a atuação desses agonistas sobre mecanismos relacionados ao sistema nervoso central contribui para a redução da fome, o aumento da saciedade e a diminuição da ingestão energética.

A redução do peso corporal observada no uso de medicamentos agonistas de GLP-1 está associada principalmente à diminuição do apetite e da ingestão energética, podendo favorecer também a melhora da glicemia, da resistência à insulina e de outros fatores de risco cardiometabólicos.

Entretanto, a magnitude da resposta terapêutica pode variar de acordo com o medicamento utilizado, a dose, a duração do tratamento, as características individuais e a adesão do paciente às orientações clínicas. Dessa forma, embora os resultados disponíveis sustentem a relevância dessa classe farmacológica, sua eficácia deve ser compreendida dentro de uma abordagem individualizada, que considere os objetivos terapêuticos, as condições clínicas e as necessidades de cada paciente. Outro aspecto relevante identificado durante o desenvolvimento da pesquisa foi a relação entre a obesidade, a inflamação crônica de baixo grau, as alterações metabólicas e o aumento do risco cardiovascular.

O excesso de tecido adiposo está associado à liberação de mediadores inflamatórios, à resistência à insulina, as alterações no metabolismo lipídico e a modificações na função vascular, fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose e outras doenças cardiovasculares. Nesse

contexto, os GLP-1RA apresentam benefícios que ultrapassam a redução do peso corporal, uma vez que podem influenciar positivamente diferentes processos fisiopatológicos relacionados a essas complicações. A melhora do controle glicêmico, a redução da adiposidade, as alterações favoráveis na pressão arterial e no perfil lipídico e a diminuição de determinados marcadores inflamatórios podem atuar de maneira integrada, contribuindo para a melhora do perfil de risco cardiometabólico. Portanto, a relevância desses medicamentos não deve ser avaliada exclusivamente pela quantidade de peso perdida, mas também pelas modificações metabólicas que podem ocorrer ao longo do tratamento. No que diz respeito aos mecanismos de proteção cardiovascular, a revisão permitiu destacar a participação da função endotelial, da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), da inflamação vascular, do estresse oxidativo e da modulação de processos envolvidos na aterosclerose.

O endotélio vascular desempenha papel essencial na manutenção da homeostase dos vasos sanguíneos, regulando o tônus vascular, a permeabilidade endotelial e as interações entre a parede vascular e as células inflamatórias. Quando ocorre disfunção endotelial, há comprometimento desses mecanismos, favorecendo a vasoconstrição, a inflamação e a progressão de alterações ateroscleróticas. Os GLP-1RA têm sido associados à ativação de vias de sinalização intracelular, incluindo AMPK/Akt/eNOS e cAMP/PKA, que podem favorecer a atividade da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e a produção de NO, molécula fundamental para o relaxamento da musculatura lisa vascular e a manutenção da função endotelial. Dessa forma, a melhora da sinalização relacionada ao NO representa um dos mecanismos investigados para explicar os possíveis efeitos vasoprotetores dessa classe farmacológica. A

participação desses mecanismos foi evidenciada no estudo experimental de Helmstädter et al. (2020), no qual a liraglutida foi investigada em um modelo de hipertensão arterial induzida por angiotensina II em camundongos.

Os resultados demonstraram melhora da disfunção endotelial, redução da pressão arterial, diminuição do estresse oxidativo vascular e aumento da biodisponibilidade de NO, associados à redução de alterações relacionadas ao desacoplamento da eNOS. Os pesquisadores também observaram diminuição do rolamento de leucócitos sobre o endotélio e da infiltração de células inflamatórias na parede vascular. A perda dos efeitos protetores após a inativação específica do receptor de GLP-1 nas células endoteliais reforça a importância desse receptor para as respostas vasculares observadas naquele modelo experimental. Esses achados contribuem para a compreensão dos mecanismos pelos quais a liraglutida pode exercer efeitos vasculares, mas devem ser interpretados considerando-se que resultados obtidos em modelos animais não demonstram, isoladamente, a magnitude dos efeitos clínicos em seres humanos. Além da melhora da função endotelial, a redução da inflamação e do estresse oxidativo constitui outro mecanismo relevante discutido no desenvolvimento. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio pode comprometer a integridade vascular, favorecer a oxidação de componentes celulares e reduzir a disponibilidade de NO, agravando a disfunção endotelial. Nesse processo, alterações como a S-glutationilação da eNOS estão relacionadas ao seu desacoplamento, condição em que a enzima pode contribuir para a produção de espécies reativas de oxigênio em vez de favorecer adequadamente a síntese de NO. Conforme discutido por Ma et al. (2021), os efeitos vasoprotetores atribuídos à liraglutida incluem alterações relacionadas à redução desse

processo e à preservação da biodisponibilidade de NO. Paralelamente, as ações sobre macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas vasculares podem contribuir para a modulação da resposta inflamatória e para a redução de mecanismos envolvidos na progressão da aterosclerose. Esses achados demonstram que a proteção vascular investigada para os GLP-1RA envolve uma interação entre diferentes vias celulares e moleculares, e não um mecanismo isolado.

A modulação da aterosclerose também merece destaque, considerando que essa doença envolve alterações progressivas na parede arterial, participação de células imunes, acúmulo de lipídios e respostas inflamatórias que favorecem a formação e a evolução das placas ateroscleróticas. Segundo Ma et al. (2021), os efeitos dos GLP-1RA sobre a função endotelial, a atividade inflamatória dos macrófagos e a proliferação das células musculares lisas vasculares podem contribuir para a redução de processos relacionados à progressão da doença. Os estudos experimentais discutidos pelos autores também indicam que medicamentos como liraglutida e semaglutida podem modular vias inflamatórias associadas à aterosclerose. Entretanto, é necessário distinguir os mecanismos observados em estudos celulares e animais dos desfechos clínicos demonstrados em ensaios realizados com seres humanos. Embora esses mecanismos contribuam para explicar a plausibilidade biológica dos benefícios cardiovasculares, a confirmação da redução de eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular depende de evidências clínicas específicas. Outro ponto importante identificado na revisão foi que os benefícios cardiovasculares dos GLP-1RA não parecem ser explicados exclusivamente pela perda de peso.

Embora os resultados disponíveis sejam promissores, permanecem importantes questões relacionadas à segurança em longo prazo, à manutenção dos benefícios após a interrupção do tratamento, à identificação dos pacientes que mais se beneficiam de cada medicamento e ao esclarecimento da contribuição específica dos mecanismos vasculares para a proteção cardiovascular observada clinicamente. Assim, recomenda-se a continuidade de estudos clínicos e experimentais que aprofundem essas questões, bem como a atualização constante dos profissionais de saúde diante da evolução das evidências científicas. Em síntese, o uso dos agonistas do receptor de GLP-1 deve ser fundamentado em indicação apropriada, avaliação individualizada, acompanhamento multiprofissional e integração com mudanças no estilo de vida, de modo a favorecer resultados terapêuticos sustentáveis, promover o uso racional de medicamentos e contribuir para uma assistência mais segura e baseada em evidências no tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Araújo, Any Andressa Souza de; Cardoso, Vitória Cristina Corrêa. Interações medicamentosas associadas aos análogos de GLP-1. 2025. Trabalho de Conclusão de Curso. **Revista Escola de Ciências Médicas e da Vida** – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2025;

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;

El Sayed, N. A. et al. Classificação E Diagnóstico Do Diabetes: Padrões De Cuidados Em Diabetes — 2023. **Diabetes Care,** V. 46, Supl. 1, P. S19–S40, 2023. Doi: 10.2337/Dc23-S002;

Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nnacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: **A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation.** 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063;

Helmstädter J, Frenis K, Filippou K, Grill A, Dib M, Kalinovic S, Pawelke F, Kus K, Kröller-Schön S, Oelze M, Chlopicki S, Schuppan D, Wenzel P, Ruf W, Drucker DJ, Münzel T, Daiber A, Steven S. Endothelial GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Mediates Cardiovascular Protection by Liraglutide In Mice With Experimental Arterial Hypertension. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2020 Jan;40(1):145-158. doi: 10.1161/atv.0000615456.97862.30;

Jacobs, M., Fang, Q. & Ellis, C. Trends in GLP-1 Receptor Agonist and SGLT2-Inhibitor Utilization and Expenditure Between 2017–2023: Demographic, Income, and Insurance Associations. **J GEN INTERN MED** 41, 2890–2900, 2026. doi: 10.1007/s11606-026-10408-4

Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2024 Jul 24;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292;

Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, Chen Z, Luo S, Zheng X, Weng J, Xu S. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. ***Int J Biol Sci*** 2021; 17(8):2050-2068. doi:10.7150/ijbs.59965;

Medeiros, M. F. B. De, Cardoso, E. F., & Ferreira, C. F. M. O Papel Do Farmacêutico No Acompanhamento De Pacientes Obesos Em Terapia Com Agonistas De Glp-1. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação,** 11(11), 2025. Doi: 10.51891/Rease.V11i11.22285;

Nauck, M. A.; Quast, D. R.; Wefers, J.; Meier, J. J. Agonistas Do Receptor De Glp-1 No Tratamento Do Diabetes Tipo 2: Estado Da Arte. **Molecular Metabolism,** V. 46, P. 101102, 2021. Doi: 10.1016/J.Molmet.2020.101102;

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;

Pierret, A.C.S., Benton, M., Sen Gupta, P. et al. A qualitative study of the mental health outcomes in people being treated for obesity and type 2 diabetes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Acta Diabetol** 62, 731–742 (2025). doi: 0.1007/s00592-024-02392-0

Quarta, C., Stemmer, K., Novikoff, A. et al. GLP-1-mediated delivery of tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice. **Nat Metab 4,** 1071–1083 (2022). doi: 10.1038/s42255-022-00617-6

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: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p1826-1837;

Santos, R. F. Dos; Deuner, M. C. Riscos Associados Ao Uso Indiscriminado De Semaglutida (Ozempic). **Revista Jrg De Estudos Acadêmicos,** Brasil, São Paulo, V. 7, N. 14, P. E141185, 2024. Doi: 10.55892/Jrg.V7i14.1185;

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;

Wilding, J. P. H. et al. Semaglutida Uma Vez Por Semana Em Adultos Com Sobrepeso Ou Obesidade. **New England Journal Of Medicine,** V. 384, N. 11, P. 989–1002, 2021. Doi: 10.1056/Nejmoa2032183;

World Health Organization. Obesity and Overweight. Geneva: **WHO,** 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 13 abr. 2026.

---

[1] Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação pela Universidade de Marília UNIMAR. Docente do curso de farmácia pela 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 farmácia pela Universidade de Marília UNIMAR. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2798-1358

[3] Discente do Curso de Farmácia da Universidade de Marília UNIMAR

[4] Discente do Curso de Farmácia da Universidade de Marília UNIMAR

[5] Discente do Curso de Farmácia da Universidade de Marília UNIMAR