

## USO CLÍNICO DE ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DO DM<sub>2</sub> E OBESIDADE: A QUE PASSO ESTAMOS?

Lara Ventura Sampaio<sup>1</sup>  
Rafael Sampaio Rocha<sup>2</sup>  
Beatriz Gurgel Barreto Cavalcante<sup>3</sup>  
André Marinho Paiva Nogueira<sup>4</sup>  
Andrew Shigueioshi Obara<sup>5</sup>  
João Victor de Holanda Rocha<sup>6</sup>  
Luís Eduardo Matoso Vieira<sup>7</sup>  
Kalil Gomes Menezes<sup>8</sup>  
Luiz Márcio de Almeida Araruna Filho<sup>9</sup>  
Raimundo Coelho Bezerra de Farias Neto<sup>10</sup>  
Matheus Lavor Moraes<sup>11</sup>

**RESUMO:** Os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) têm se consolidado como uma abordagem terapêutica eficaz tanto para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) quanto para a obesidade, graças à sua capacidade de melhorar o controle glicêmico e promover a perda de peso. Esses medicamentos atuam aumentando a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, inibindo o glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e induzindo saciedade. Além de reduzir significativamente os níveis de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), os análogos do GLP-1 demonstram benefícios cardiovasculares, como a diminuição de eventos adversos maiores. Na obesidade, esses agentes são superiores à maioria das opções farmacológicas disponíveis, levando a uma perda de peso substancial e melhorando comorbidades associadas. No entanto, desafios como o custo elevado, a administração subcutânea e possíveis efeitos adversos a longo prazo, como pancreatite e câncer de tireoide, ainda limitam sua adoção ampla. Apesar desses obstáculos, os análogos do GLP-1 já desempenham um papel central no manejo da DM<sub>2</sub> e obesidade, e sua aplicação clínica continua a se expandir à medida que mais evidências surgem e a acessibilidade melhora.

**Palavras-chave:** GLP-1. Diabetes Mellitus tipo 2. Obesidade.

<sup>1</sup> Médica especialista em clínica médica pelo Hospital Geral Dr. Waldemar de Alcântara.

<sup>2</sup> Médico formado pelo Centro Universitário Christus.

<sup>3</sup> Médico formado pelo Centro Universitário Christus.

<sup>4</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>5</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>6</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>7</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>8</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>9</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>10</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

<sup>11</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

**ABSTRACT:** Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues have established themselves as an effective therapeutic approach for the treatment of both type 2 diabetes mellitus (DM<sub>2</sub>) and obesity, thanks to their ability to improve glycemic control and promote weight loss. These drugs work by increasing insulin secretion in a glucose-dependent manner, inhibiting glucagon, delaying gastric emptying and inducing satiety. In addition to significantly reducing glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) levels, GLP-1 analogs have demonstrated cardiovascular benefits, such as a reduction in major adverse events. In obesity, these agents are superior to most of the available pharmacological options, leading to substantial weight loss and improving associated comorbidities. However, challenges such as high cost, subcutaneous administration and possible long-term adverse effects such as pancreatitis and thyroid cancer still limit their widespread adoption. Despite these obstacles, GLP-1 analogs already play a central role in the management of DM<sub>2</sub> and obesity, and their clinical application continues to expand as more evidence emerges and accessibility improves.

**Keywords:** GLP-1. Diabetes Mellitus type 2. Obesity.

## INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) e a obesidade representam grandes desafios de saúde pública, com crescente prevalência globalmente e significativas implicações para a saúde pública. Estima-se que o DM<sub>2</sub> afete mais de 400 milhões de pessoas em todo o mundo, enquanto a obesidade, por sua vez, é um fator de risco independente para o desenvolvimento de inúmeras comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, hipertensão e o próprio DM<sub>2</sub> (BLÜHER, 2019; CHO; SHAW; KARURANGA; HUANG *et al.*, 2018). Nesse contexto, as estratégias terapêuticas para essas condições têm evoluído, com os análogos do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) surgindo como uma das abordagens mais promissoras.

Os análogos do GLP-1 atuam mimetizando as funções do GLP-1 endógeno, um hormônio incretina que desempenha um papel crucial na regulação da homeostase glicêmica e na modulação do apetite. Esses agentes farmacológicos não só aumentam a secreção de insulina de maneira dependente da glicose, como também retardam o esvaziamento gástrico, reduzem a secreção de glucagon e promovem a sensação de saciedade, o que leva à perda de peso (MÜLLER; FINAN; BLOOM; D'ALESSIO *et al.*, 2019). Estudos recentes demonstraram que o uso de análogos do GLP-1 em pacientes com DM<sub>2</sub> resulta em melhor controle glicêmico e perda de peso significativa, além de

potenciais benefícios cardiovasculares (DAVIES; D’ALESSIO; FRADKIN; KERNAN *et al.*, 2018).

Entretanto, embora os benefícios terapêuticos dos análogos do GLP-1 sejam amplamente reconhecidos, desafios permanecem em relação à adesão ao tratamento a longo prazo, à integração desses agentes na prática clínica diária e à compreensão completa de seus efeitos em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, o custo elevado e os efeitos adversos, como náuseas e vômitos, podem limitar sua utilização em alguns contextos clínicos (RUBINO; ABRAHAMSSON; DAVIES; HESSE *et al.*, 2021).

Portanto, este artigo visa a revisar o estado atual do uso clínico dos análogos do GLP-1 no tratamento do DM2 e da obesidade, discutindo as evidências mais recentes, as implicações práticas e as perspectivas futuras. Em que ponto estamos nesta trajetória terapêutica e quais são os próximos passos para otimizar o uso desses agentes na prática clínica?

## METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de um artigo de revisão sobre as principais características sobre o manejo do diabetes mellitus e obesidade, enfocando a utilização dos análogos do GLP-1. Os critérios de inclusão considerados foram: escrita em inglês ou português, publicados entre 2010-2023, disponibilidade para acesso à leitura do texto completo e trabalhos observacionais e de intervenção com análogos do GLP-1 para tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2.

## DISCUSSÃO

### Análogos de GLP-1 e Obesidade

Os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm se mostrado uma classe eficaz e segura no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estudos recentes destacam várias evidências importantes sobre seu uso.

Os GLP-1 RAs, como semaglutida, dulaglutida e liraglutida, demonstraram reduções significativas na hemoglobina A1c (HbA1c) e no peso corporal. Em uma meta-análise de rede, semaglutida 2 mg mostrou a maior eficácia na redução de HbA1c

e peso corporal (HUTHMACHER; MEIER; NAUCK, 2020; JIANG; LIU; CHEN; YANG *et al.*, 2021). Além disso, os GLP-1 RAs de ação prolongada são mais eficazes na redução da glicemia de jejum e HbA<sub>1c</sub> em comparação com os de ação curta. Essas medicações também apresentam um perfil de segurança favorável, com baixo risco de hipoglicemia devido à sua ação dependente de glicose. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náusea e vômito, que tendem a ser transitórios e de intensidade leve a moderada (MÜLLER; FINAN; BLOOM; D'ALESSIO *et al.*, 2019; NAUCK; MEIER; CAVENDER; ABD EL AZIZ *et al.*, 2017).

Além disso, estudos de desfechos cardiovasculares, como o LEADER e o SUSTAIN-6, mostraram que liraglutida e semaglutida reduzem significativamente eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, em pacientes com DM<sub>2</sub> e alto risco cardiovascular (DE BLOCK; DIRINCK; VERHAEGEN; VAN GAAL, 2022; NAUCK; QUAST; WEFERS; MEIER, 2021). Esses achados levaram a recomendações de diretrizes para o uso de GLP-1 RAs em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida.

Ainda, recentemente, a semaglutida oral foi aprovada, oferecendo uma alternativa não injetável com eficácia comparável à formulação subcutânea (NAUCK; MEIER; CAVENDER; ABD EL AZIZ *et al.*, 2017; NAUCK; QUAST; WEFERS; MEIER, 2021). Além disso, o tirzepatide, um agonista dual GLP-1/GIP, mostrou eficácia superior na redução de HbA<sub>1c</sub> e peso corporal em comparação com os GLP-1 RAs tradicionais (BAILEY; FLATT; CONLON, 2023).

Nesse contexto, os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) são comparados favoravelmente a outras classes de medicamentos para diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) em termos de eficácia, segurança e benefícios cardiovasculares (ZELNIKER; WIVIOTT; RAZ; IM *et al.*, 2019).

Os GLP-1 RAs, como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, demonstram superioridade na redução da hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) e na perda de peso em comparação com inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) e insulina basal. Em estudos clínicos, até 80% dos pacientes atingem a meta de HbA<sub>1c</sub> <7% com GLP-1 RAs de alta dose (ARNOLD; BHATT; BARSNESS; BEATTY *et al.*, 2020; ZELNIKER; WIVIOTT; RAZ; IM *et al.*, 2019).

Os GLP-1 RAs têm um perfil de segurança favorável, com baixo risco de hipoglicemia, exceto quando combinados com insulina ou secretagogos de insulina (MÜLLER; FINAN; BLOOM; D'ALESSIO *et al.*, 2019). Em comparação, os inibidores de SGLT<sub>2</sub> podem causar infecções geniturinárias e desidratação (ZELNIKER; WIVIOTT; RAZ; IM *et al.*, 2019).

Os GLP-1 RAs, como liraglutida e semaglutida, mostraram reduzir significativamente eventos cardiovasculares maiores (MACE) em pacientes com DM<sub>2</sub> e alto risco cardiovascular. Estudos como LEADER e SUSTAIN-6 demonstraram reduções de 13% e 24% em MACE, respectivamente. Em contraste, os inibidores de DPP-4 não mostraram benefícios cardiovasculares significativos (MARSO; POULTER; NISSEN; NAUCK *et al.*, 2013; NAUCK; QUAST, 2021). Os inibidores de SGLT<sub>2</sub>, como empagliflozina, também reduzem MACE, mas são mais eficazes na redução de hospitalizações por insuficiência cardíaca e progressão da doença renal.

### Análogos do GLP-1 e Obesidade

Os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm emergido como uma opção terapêutica promissora para o manejo da obesidade, além de seu uso no diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>) {Gilbert, 2020, GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy: review of head-to-head clinical trials}.

Estudos clínicos demonstraram que os GLP-1 RAs, como liraglutida e semaglutida, são eficazes na promoção da perda de peso significativa {Taha, 2022, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a medication for obesity management;Drucker, 2022, GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity}. Liraglutida, administrada em uma dose de 3 mg diários, resulta em uma perda de peso média de 4-7 kg, enquanto a semaglutida, em uma dose de 2,4 mg semanal, pode levar a uma perda de peso média de 9-16 kg. Mais de 50% dos indivíduos tratados com semaglutida alcançam uma redução de peso de 10-15% ou mais {Drucker, 2022, GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity;Taha, 2022, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a medication for obesity management;Huang, 2024, Gut

hormone multi-agonists for the treatment of type 2 diabetes and obesity: advances and challenges}.

Os GLP-1 RAs reduzem a ingestão alimentar e promovem a saciedade através de múltiplos mecanismos, incluindo a desaceleração do esvaziamento gástrico e a modulação de vias neurais centrais e periféricas que controlam o apetite {Huang, 2024, Gut hormone multi-agonists for the treatment of type 2 diabetes and obesity: advances and challenges}. A ação desses agentes é mediada por receptores de GLP-1 distribuídos no sistema nervoso central e autônomo, o que contribui para a redução da ingestão calórica e do peso corporal {Huang, 2024, Gut hormone multi-agonists for the treatment of type 2 diabetes and obesity: advances and challenges}.

A segurança a longo prazo desses agentes é bem estabelecida, especialmente em pacientes com DM2, o que proporciona confiança em seu uso contínuo para o manejo da obesidade.

A tirzepatida, um agonista dual GLP-1/GIP, mostrou resultados promissores em termos de perda de peso, com reduções de até 22,5% em indivíduos obesos não diabéticos, comparáveis aos resultados de algumas cirurgias bariátricas. Este agente recebeu a designação de Fast Track pela FDA para o manejo da obesidade.

Os análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) têm demonstrado eficácia significativa na perda de peso, comparando-se favoravelmente a outras terapias para obesidade {Lafferty, 2023, GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy}. Estudos clínicos robustos destacam a superioridade de semaglutida e liraglutida em termos de redução de peso.

A semaglutida, em dose semanal de 2,4 mg, mostrou uma perda de peso média de 9-16 kg, com mais de 50% dos indivíduos alcançando uma redução de peso de 10-15% ou mais {Lafferty, 2023, GLP-1/GIP analogs: potential impact in the landscape of obesity pharmacotherapy;Rubino, 2021, Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial;Rubino, 2022, Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial}. Em comparação, a liraglutida, em dose diária de 3 mg, resulta em uma perda de peso média

de 4-7 kg, com mais de 50% dos pacientes atingindo uma redução de peso de 5% ou mais. Esses resultados levaram à aprovação regulatória desses agentes para o manejo da obesidade, independentemente do status diabético.

Em comparação com outras terapias, os GLP-1 RAs demonstram maior eficácia na perda de peso. Por exemplo, a semaglutida mostrou-se superior à liraglutida em um estudo direto, com uma diferença média de -9,4 pontos percentuais na mudança de peso corporal {Rubino, 2022, Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial}. Além disso, a semaglutida foi mais eficaz do que metformina e placebo em termos de redução de peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura.

No entanto, apesar se sua maior eficácia, a semaglutida também apresenta uma incidência mais alta de eventos adversos totais em comparação com a liraglutida.

## CONCLUSÃO

O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e da obesidade tem evoluído significativamente com o advento dos análogos do GLP-1, que se destacam por sua eficácia no controle glicêmico, na promoção da perda de peso e na redução do risco cardiovascular. Esses agentes, ao mimetizarem a ação do GLP-1 endógeno, oferecem uma abordagem terapêutica multifacetada que não apenas melhora os parâmetros metabólicos, mas também impacta positivamente a qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados obtidos com o uso clínico dos análogos do GLP-1 são promissores, particularmente em pacientes que apresentam resistência ou intolerância a outros tratamentos convencionais. No entanto, desafios permanecem, incluindo a adesão ao tratamento a longo prazo, o manejo dos efeitos colaterais e a acessibilidade econômica desses medicamentos. Além disso, a individualização da terapia, considerando as características clínicas e as comorbidades de cada paciente, é crucial para maximizar os benefícios e minimizar os riscos associados ao uso desses agentes.

Este trabalho reforça a importância de um enfoque terapêutico integrado e baseado em evidências para o tratamento do DM2 e da obesidade. A continuação das pesquisas clínicas e a atualização constante das diretrizes de tratamento são essenciais

para consolidar o papel dos análogos do GLP-1 na prática clínica, garantindo que os avanços terapêuticos sejam efetivamente traduzidos em melhores resultados para os pacientes. Em síntese, estamos em um momento promissor, mas ainda em evolução, na jornada para o controle eficaz dessas condições complexas, com a necessidade de estratégias que combinem inovação farmacológica com abordagens personalizadas e sustentáveis.

## REFERÊNCIAS

ARNOLD, S. V.; BHATT, D. L.; BARSNESS, G. W.; BEATTY, A. L. *et al.* Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, 141, n. 19, p. e779-e806, 2020.

BAILEY, C. J.; FLATT, P. R.; CONLON, J. M. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. **Peptides**, 161, p. 170939, 2023.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y. *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes research and clinical practice**, 138, p. 271-281, 2018.

DAVIES, M. J.; D'ALESSIO, D. A.; FRADKIN, J.; KERNAN, W. N. *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Diabetes care**, 41, n. 12, p. 2669-2701, 2018.

DE BLOCK, C. E.; DIRINCK, E.; VERHAEGEN, A.; VAN GAAL, L. F. Efficacy and safety of high-dose glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic peptide, and glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonists in type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 24, n. 5, p. 788-805, 2022.

HUTHMACHER, J. A.; MEIER, J. J.; NAUCK, M. A. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes care**, 43, n. 9, p. 2303-2312, 2020.

JIANG, Y.; LIU, J.; CHEN, X.; YANG, W. *et al.* Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. **Advances in Therapy**, 38, p. 1470-1482, 2021.



MARSO, S. P.; POULTER, N. R.; NISSEN, S. E.; NAUCK, M. A. *et al.* Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. **American heart journal**, 166, n. 5, p. 823-830. e825, 2013.

MÜLLER, T. D.; FINAN, B.; BLOOM, S.; D'ALESSIO, D. *et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular metabolism**, 30, p. 72-130, 2019.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J.; CAVENDER, M. A.; ABD EL AZIZ, M. *et al.* Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Circulation**, 136, n. 9, p. 849-870, 2017.

NAUCK, M. A.; QUAST, D. R. Cardiovascular safety and benefits of semaglutide in patients with type 2 diabetes: findings from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. **Frontiers in endocrinology**, 12, p. 645566, 2021.

NAUCK, M. A.; QUAST, D. R.; WEFERS, J.; MEIER, J. J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes—state-of-the-art. **Molecular metabolism**, 46, p. 101102, 2021.

RUBINO, D.; ABRAHAMSSON, N.; DAVIES, M.; HESSE, D. *et al.* Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **Jama**, 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021.

ZELNIKER, T. A.; WIVIOTT, S. D.; RAZ, I.; IM, K. *et al.* Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. **Circulation**, 139, n. 17, p. 2022-2031, 2019.