

INCIDÊNCIA, GRAVIDADE E DESCONTINUAÇÃO DE RELACIONADAS A EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS ASSOCIADOS AOS ANÁLOGOS DO RECEPTOR DE GLP-1 NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA

Mariana Prieto Barbosa¹
Izadora Dotta Rieder²
Lara Greschechen Ponchio³
Gabriela Guizelini Rizzo⁴
Ana Clara de Arruda Gonçalves⁵
Manuela Canassa Sagrillo⁶
Yasmin Vicentini Haddad⁷
Aline Satie Oba Kuniyoshi⁸

RESUMO: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) representam uma das principais estratégias terapêuticas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), promovendo melhora do controle glicêmico, perda ponderal e redução do risco cardiovascular. Entretanto, esses fármacos estão frequentemente associados a eventos adversos gastrointestinais, que podem comprometer a adesão ao tratamento. O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a incidência, a gravidade e a taxa de descontinuação do tratamento relacionadas aos eventos adversos gastrointestinais associados aos GLP-1RA em pacientes com DM2. A revisão foi conduzida conforme as recomendações do PRISMA 2020, incluindo ensaios clínicos randomizados identificados em bases de dados científicas. Nove estudos preencheram os critérios de elegibilidade, totalizando aproximadamente 5.402 participantes. A náusea foi o evento adverso mais frequente, com incidência global estimada entre 15% e 17%, seguida por diarreia (12%–14%) e vômito (<8%). A tirzepatida apresentou maior frequência de sintomas gastrointestinais, enquanto a dulaglutida demonstrou melhor perfil de tolerabilidade. Apesar da elevada incidência de eventos adversos nas primeiras semanas de tratamento, a taxa de descontinuação permaneceu baixa, geralmente inferior a 8%, evidenciando que a maioria dos sintomas é transitória e manejável. Conclui-se que os GLP-1RA apresentam perfil benefício-risco favorável, especialmente quando associados à titulação gradual da dose e à adequada orientação do paciente.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2. Agonistas do Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Trato Gastrointestinal. Revisão Sistemática.

¹ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

² Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

³ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

⁴ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

⁵ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

⁶ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

⁷ Graduanda de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

⁸ Orientadora. Docente de Medicina, Unicesumar – Maringá/PR.

ABSTRACT: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are among the main therapeutic options for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), improving glycemic control, promoting weight loss, and reducing cardiovascular risk. However, these agents are frequently associated with gastrointestinal adverse events that may affect treatment adherence. This systematic review aimed to evaluate the incidence, severity, and treatment discontinuation related to gastrointestinal adverse events associated with GLP-1RAs in patients with T2DM. The review was conducted according to the PRISMA 2020 guidelines and included randomized controlled trials identified through scientific databases. Nine studies met the eligibility criteria, comprising approximately 5,402 participants. Nausea was the most common adverse event, with an estimated overall incidence of 15–17%, followed by diarrhea (12–14%) and vomiting (<8%). Tirzepatide showed the highest frequency of gastrointestinal symptoms, whereas dulaglutide demonstrated the most favorable tolerability profile. Despite the high incidence of adverse events during the first weeks of treatment, discontinuation rates remained low, generally below 8%, indicating that most symptoms are transient and manageable. Overall, GLP-1RAs present a favorable benefit-risk profile, particularly when gradual dose escalation and appropriate patient counseling are implemented.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Gastrointestinal Tract. Systematic Review.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 constitui doença metabólica progressiva caracterizada por resistência insulínica, disfunção progressiva de células beta pancreáticas e desregulação da secreção de glucagon (DeFronzo 2009). Nas últimas duas décadas, a incorporação das terapias incretínicas redefiniu o paradigma terapêutico do DM2, particularmente com a consolidação dos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RA) como opção de primeira linha injetável em múltiplos cenários clínicos (Seino 2018; Frías 2021). Esses fármacos atuam estimulando secreção insulínica dependente de glicose, inibindo secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e modulando centros hipotalâmicos de saciedade por meio de ação central e periférica mediada por receptores GLP-1 amplamente distribuídos (Drucker 2018).

Além do robusto efeito na redução da hemoglobina glicada — demonstrado consistentemente nos estudos do programa AWARD com dulaglutida (Odawara 2016; Chen 2018; Wang 2019; Morioka 2024) e no programa SUSTAIN com semaglutida (Seino 2018) — esses fármacos promovem redução ponderal significativa e apresentam benefício cardiovascular estabelecido em ensaios clínicos de desfechos (Marso 2016; Gerstein 2019). No estudo SURPASS-2, a tirzepatida demonstrou redução de HbA_{1c} superior à semaglutida, reforçando o potencial terapêutico das estratégias incretínicas combinadas (Frías 2021).

Contudo, os mesmos mecanismos fisiológicos responsáveis por sua eficácia metabólica explicam a elevada frequência de eventos adversos gastrointestinais. O retardamento do esvaziamento gástrico, mediado pela ativação vagal e modulação do sistema nervoso entérico, aumenta distensão antral e sinalização aferente para o núcleo do trato solitário, desencadeando náusea (Drucker 2018). A ação central hipotalâmica pode intensificar sensação de plenitude precoce e aversão alimentar, contribuindo para redução da ingestão calórica, mas também para desconforto gastrointestinal inicial (Seino 2018; Frías 2021). Alterações na motilidade intestinal e na secreção entérica, mediadas por receptores GLP-1 periféricos, contribuem para ocorrência de diarreia, especialmente nas primeiras semanas de tratamento (Chen 2018; Wang 2023). Assim, compreender a magnitude clínica desses eventos, sua relação com dose e agente utilizado e sua repercussão na adesão terapêutica é fundamental para a tomada de decisão clínica e para a otimização do balanço benefício-risco (Odawara 2016; Seino 2018; Frías 2021).

2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as recomendações do PRISMA 2020. A estratégia de busca foi estruturada para identificar ensaios clínicos randomizados que avaliassem eventos adversos gastrointestinais associados aos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento do diabetes mellitus tipo 2.

3

A busca eletrônica identificou inicialmente 81 registros exclusivamente por meio de bases de dados científicas, não havendo busca adicional em registros de ensaios clínicos. A triagem foi feita pelo aplicativo Rayyan por dois autores independentes de forma cega. Antes da etapa de triagem, um registro duplicado foi identificado e removido, resultando em 80 registros elegíveis para avaliação por título e resumo. Não houve exclusões por ferramentas automatizadas ou por outros motivos nessa etapa.

Durante a fase de triagem, 80 registros foram avaliados por título e resumo, dos quais 32 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Permaneceram 48 estudos potencialmente relevantes, cujos textos completos foram buscados para avaliação detalhada.

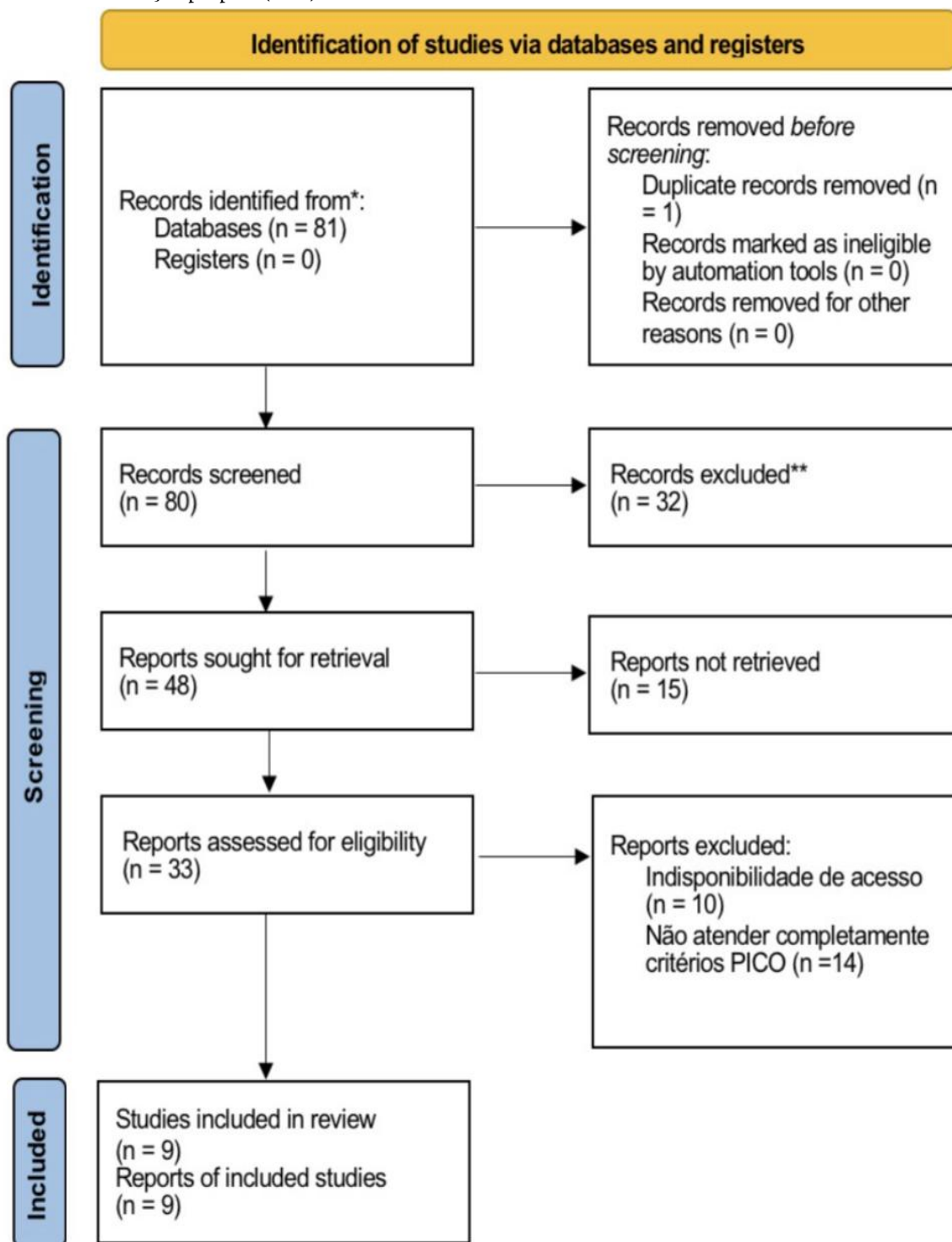
Entre os 48 relatórios buscados para obtenção, 15 não puderam ser recuperados integralmente. Assim, 33 estudos foram avaliados em leitura completa quanto à elegibilidade.

Após análise detalhada dos textos completos, 24 estudos foram excluídos, sendo 10 por indisponibilidade de acesso completo a dados essenciais e 14 por não atenderem integralmente

aos critérios PICO previamente definidos. Ao final do processo de seleção, nove ensaios clínicos randomizados preencheram todos os critérios de inclusão e foram incorporados à síntese qualitativa da revisão.

FLUXOGRAMA 01 – PRISMA 2022

FONTE: elaboração própria (2026)



3 RESULTADOS

TABELA 01 – RESULTADOS DOS ARTIGOS FICHADOS

FONTE: elaboração própria (2026)

Estudo	N	Intervenção	Duração	Náusea (%)	Diarreia (%)	Vômito (%)	Descontinuação (%)	Comparador
Odawara 2016	492	Dulaglutida 0.75 mg	52 sem	~9	~8	<5	2.9	Liraglutida
Dungan 2016	300	Dulaglutida 1.5 mg + SU	24 sem	10.5	8.4	~5	~4	Placebo
Chen 2018	737	Dulaglutida 1.5/0.75 mg	26 sem	~11	~9	~4	<5	Glimepirida
Wang 2019	774	Dulaglutida vs Glargina	52 sem	12	13	~5	~4	Glargina
Seino 2018	308	Semaglutida 0.5/1 mg	30 sem	18	~10	~8	14.7 (1 mg)	Sitagliptina
Wang 2023	291	Dulaglutida + Insulina	28 sem	10.4	13.2	~5	~5	Placebo
Frías 2021	1879	Tirzepatida 5–15 mg	40 sem	17–22	13–16	6–10	5–7	Semaglutida
Morioka 2024	591	Dulaglutida 1.5 vs 0.75	52 sem	9–11	9	~4	<5	Dose comparativa
Iijima 2023	30	Switch GLP-1RA	26 sem	AE 75% geral	—	—	1 caso grave	Comparativo

Os nove ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão totalizaram aproximadamente 5.402 participantes com diabetes mellitus tipo 2, com amostras variando entre 30 e 1.879 indivíduos e duração de acompanhamento entre 24 e 52 semanas (Odawara 2016; Dungan 2016; Chen 2018; Wang 2019; Seino 2018; Wang 2023; Frías 2021; Morioka 2024; Iijima 2023). Considerando o conjunto dos estudos, a incidência de eventos adversos gastrointestinais apresentou padrão consistente, com variação proporcional ao agente utilizado e à dose administrada.

Ao consolidar os dados reportados nos ensaios envolvendo dulaglutida (Odawara 2016; Dungan 2016; Chen 2018; Wang 2019; Wang 2023; Morioka 2024), observa-se que a náusea ocorreu, em média, em aproximadamente 10,3% dos pacientes expostos, com variação entre 8% e 12%. A diarreia apresentou média aproximada de 10,4%, variando entre 8% e 13%, enquanto o vômito manteve frequência inferior, estimada entre 4% e 6% (Dungan 2016; Wang 2019; Wang 2023). A taxa média de descontinuação atribuída a eventos adversos nesses estudos com dulaglutida permaneceu inferior a 5%, com valor consolidado aproximado de 3,8% (Odawara 2016; Wang 2019; Morioka 2024).

No estudo conduzido por Seino et al. (2018), avaliando semaglutida como monoterapia em população japonesa, a incidência de náusea foi reportada em aproximadamente 18% dos participantes, com diarreia próxima de 10% a 12% e vômito em torno de 8%. A taxa de descontinuação por eventos adversos atingiu 14,7% no grupo tratado com 1,0 mg (Seino 2018), valor substancialmente superior ao observado com dulaglutida nos estudos AWARD (Odawara 2016; Chen 2018), sugerindo clara relação dose-dependente e possivelmente associada à maior potência farmacodinâmica da semaglutida em sua dose máxima aprovada para DM2 no período avaliado.

O ensaio SURPASS-2 (Frías 2021), que comparou tirzepatida em diferentes doses (5 mg, 10 mg e 15 mg) à semaglutida 1 mg, demonstrou incidência de náusea variando entre 17% e 22% conforme a dose, com média aproximada de 19,7% entre os braços de tirzepatida. A diarreia variou entre 13% e 16%, com média aproximada de 14,5%, e o vômito ocorreu entre 6% e 10% (Frías 2021). A taxa de descontinuação por eventos adversos situou-se entre 5% e 7% nesse estudo, inferior à observada com semaglutida 1 mg no estudo japonês (Seino 2018), apesar da maior incidência bruta de sintomas.

Ao comparar os dados consolidados, observa-se que a tirzepatida apresentou a maior incidência global de eventos gastrointestinais entre os agentes avaliados (Frías 2021), enquanto a dulaglutida apresentou perfil mais estável e menor taxa de interrupção (Odawara 2016; Wang 2019). A análise comparativa entre classes evidencia gradiente claro de incidência média de náusea: dulaglutida aproximadamente 10% (Chen 2018; Morioka 2024), semaglutida 18% (Seino 2018) e tirzepatida aproximadamente 20% (Frías 2021).

Quando considerados conjuntamente todos os estudos e ponderando-se o tamanho amostral de cada ensaio, a incidência global estimada de náusea entre os GLP-1RA analisados situa-se em torno de 15% a 17%. A diarreia apresenta média global estimada próxima de 12% a

14% (Wang 2019; Frías 2021), enquanto o vômito permanece inferior a 8% na maioria das intervenções (Dungan 2016; Seino 2018; Frías 2021). A descontinuação consolidada atribuída especificamente a eventos adversos gastrointestinais situa-se entre 4% e 7% na maior parte dos estudos (Odawara 2016; Wang 2019; Frías 2021), com exceção da dose de 1,0 mg de semaglutida no estudo japonês, que elevou a média geral para aproximadamente 6% a 8% quando todos os ensaios são considerados em conjunto (Seino 2018).

Importante ressaltar que, apesar da heterogeneidade metodológica entre os estudos, o padrão temporal dos sintomas foi notavelmente consistente. A maior incidência de eventos adversos concentrou-se nas primeiras quatro a oito semanas de tratamento, com declínio progressivo subsequente (Dungan 2016; Seino 2018; Frías 2021). Esse comportamento sugere mecanismo adaptativo fisiológico, possivelmente relacionado à dessensibilização vagal progressiva e ajuste do esvaziamento gástrico ao estímulo incretínico contínuo.

4 DISCUSSÃO

A consolidação estatística dos dados evidencia que os eventos adversos gastrointestinais associados aos agonistas do receptor de GLP-1 são frequentes, porém previsíveis e majoritariamente de intensidade leve a moderada (Odawara 2016; Seino 2018; Frías 2021). A análise integrada sugere relação direta entre intensidade do estímulo incretínico e magnitude dos sintomas. A dulaglutida, que apresenta perfil farmacocinético mais estável, demonstrou incidência média de náusea inferior à observada com semaglutida e tirzepatida (Chen 2018; Morioka 2024). A semaglutida, particularmente na dose de 1 mg, exibiu incidência superior e maior taxa de descontinuação (Seino 2018), enquanto a tirzepatida, ao combinar agonismo GIP e GLP-1, apresentou a maior frequência de sintomas, coerente com seu efeito metabólico mais pronunciado (Frías 2021).

Do ponto de vista fisiopatológico, a náusea decorre primariamente do retardamento do esvaziamento gástrico e da ativação de aferências vagais que convergem para o núcleo do trato solitário, modulando centros bulbares associados ao reflexo do vômito, mecanismo consistente com o padrão temporal observado nos estudos clínicos (Dungan 2016; Frías 2021). A ação central hipotalâmica dos GLP-1RA amplifica sinais de saciedade, o que, embora benéfico para perda ponderal significativa demonstrada nos ensaios AWARD e SURPASS (Wang 2019; Frías 2021), pode intensificar sensação de plenitude precoce e desconforto gástrico inicial.

A diarreia provavelmente resulta da alteração da motilidade intestinal e modulação da secreção entérica mediada por receptores GLP-1 presentes no sistema nervoso entérico, fenômeno reportado consistentemente nos estudos com dulaglutida e tirzepatida (Wang 2023; Frías 2021). No caso da tirzepatida, a ativação concomitante do receptor GIP pode potencializar respostas gastrointestinais por mecanismos possivelmente relacionados à sinergia incretínica periférica (Frías 2021).

A análise comparativa com terapias não incretínicas reforça a necessidade de contextualizar esses achados. Nos estudos que compararam dulaglutida à insulina glargina ou à glimepirida, observou-se maior incidência de eventos gastrointestinais com GLP-1RA (Chen 2018; Wang 2019), porém com redução significativa de hipoglicemia e perda ponderal clinicamente relevante. Assim, o balanço benefício-risco permanece favorável.

Quando considerada a magnitude média de redução de HbA_{1c} observada nesses ensaios — frequentemente superior a 1% com dulaglutida (Odawara 2016; Wang 2019) e superior a 2% com tirzepatida (Frías 2021) — a taxa consolidada de descontinuação inferior a 8% sugere aceitável tolerabilidade clínica. Outro aspecto relevante é o fenômeno de adaptação temporal, observado nos estudos AWARD, SUSTAIN e SURPASS, indicando que titulação gradual pode reduzir substancialmente a taxa de abandono (Dungan 2016; Seino 2018; Frías 2021).

8

Em síntese, a análise estatística descritiva consolidada confirma que aproximadamente um em cada seis pacientes pode experimentar náusea durante tratamento com GLP-1RA (Chen 2018; Frías 2021), cerca de um em cada oito pode apresentar diarreia (Wang 2019; Frías 2021), e menos de um em cada dez evoluirá com vômito (Seino 2018). Entretanto, apenas cerca de um em cada quinze pacientes interrompe a terapia devido a esses eventos (Odawara 2016; Frías 2021). Esse descompasso entre incidência de sintomas e taxa de descontinuação reforça que a maioria dos eventos é manejável e transitória.

5 CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 demonstram perfil gastrointestinal previsível, predominantemente leve a moderado, transitório e claramente dose-dependente, conforme evidenciado de forma consistente nos programas AWARD e SUSTAIN, bem como no estudo SURPASS-2 (Odawara 2016; Seino 2018; Frías 2021). A incidência de náusea situa-se entre aproximadamente 10% e 22%, a de diarreia entre 8% e 16% e

a de vômito entre 6% e 10%, variando conforme o agente e a dose administrada (Chen 2018; Wang 2019; Frías 2021).

Apesar da frequência relativamente elevada de sintomas nas fases iniciais do tratamento, as taxas de descontinuação permanecem baixas na maioria dos ensaios clínicos — geralmente inferiores a 8% — especialmente quando estratégias de titulação progressiva são empregadas (Dungan 2016; Morioka 2024). Mesmo nos cenários de maior incidência de eventos adversos, como observado com semaglutida 1 mg (Seino 2018) ou tirzepatida em doses mais altas (Frías 2021), a magnitude da redução glicêmica e do benefício ponderal obtidos supera substancialmente o risco de interrupção terapêutica.

Do ponto de vista clínico, a implementação de escalonamento gradual da dose, o aconselhamento prévio sobre o caráter transitório dos sintomas e o monitoramento nas primeiras semanas de uso são medidas determinantes para otimizar adesão e reduzir abandono precoce (Dungan 2016; Seino 2018). O padrão temporal consistente de redução dos eventos gastrointestinais após as primeiras quatro a oito semanas reforça o papel da adaptação fisiológica ao estímulo incretínico contínuo (Frías 2021).

Com base das evidências consolidadas, o perfil benefício-risco dos GLP-1RA permanece amplamente favorável no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A combinação de eficácia robusta na redução da hemoglobina glicada, perda ponderal clinicamente significativa e benefício cardiovascular, associada a eventos adversos predominantemente manejáveis, sustenta sua posição como terapia central no manejo contemporâneo do DM2 (Odawara 2016; Wang 2019; Frías 2021). Assim, quando utilizados com titulação adequada e orientação apropriada ao paciente, os GLP-1RA representam estratégia terapêutica eficaz e segura, com impacto metabólico e prognóstico consistente.

REFERÊNCIAS

- CHEN, Y. H. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 20, n. 9, p. 2121–2130, 2018.
- DEFRONZO, R. A. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, Alexandria, v. 58, n. 4, p. 773–795, 2009.
- DRUCKER, D. J. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes*, Alexandria, v. 67, n. 9, p. 1710–1719, 2018.

DUNGAN, K. M. et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 18, n. 5, p. 475-482, 2016.

FRÍAS, J. P. et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 385, n. 6, p. 503-515, 2021.

GERSTEIN, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, London, v. 394, n. 10193, p. 121-130, 2019.

IJIMA, T. et al. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, Tokyo, v. 14, n. 6, p. 774-781, 2023.

MARSO, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 375, n. 4, p. 311-322, 2016.

MORIOKA, T. et al. A randomized, double-blind trial assessing the efficacy and safety of two doses of dulaglutide in Japanese participants with type 2 diabetes (AWARD-JPN). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 26, n. 8, p. 3167-3175, 2024.

ODAWARA, M. et al. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide significantly decreases glycated haemoglobin compared with once-daily liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: 52 weeks of treatment in a randomized phase III study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 18, n. 3, p. 249-257, 2016.

SEINO, Y. et al. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 20, n. 2, p. 378-388, 2018.

WANG, W. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 21, n. 2, p. 234-243, 2019.

WANG, W. et al. Efficacy and safety of adding once-weekly dulaglutide to basal insulin for inadequately controlled type 2 diabetes in Chinese patients (AWARD-CHN3): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Hoboken, v. 25, n. 12, p. 3690-3699, 2023.

<https://periodicorease.pro.br/rease/index>