



Impactos dos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2

Layza Lopes da Silva¹, Islenne Martins Almeida Guimarães², Marcone Franco de Melo³, Matheus Leonel Oliveira de Freitas⁴, Rair Magalhães Sarah⁵, Fernanda Póvoa Seabra⁶, Millena Delazeri Bastos⁷, Juliana Schneider Machiti⁸.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

O tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) objetiva viabilizar o controle glicêmico ideal, sendo composto por mudanças no estilo de vida, além do tratamento medicamentoso se necessário. Em relação aos fármacos hipoglicemiantes, encontra-se os agonistas dos receptores da GLP-1 como novas opções terapêuticas, auxiliando no controle glicêmico e na perda de peso. Logo, esse artigo objetiva a analisar influência dos fármacos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento de pacientes com DM2. Assim, foi realizado uma pesquisa de artigos nos indexadores Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para o levantamento de dados do estudo, através dos unitermos “Diabetes Mellitus”, “Diabetes Mellitus do tipo 2”, “agonistas do receptor GLP-1” e “incretinas”. Conclui-se a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1 na redução da glicemia e na promoção da perda de peso, além do oferecimento de benefícios adicionais, como exemplo melhora dos marcadores de função renal e cardiovascular.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo 2, Agonistas do receptor GLP-1, Incretinas, Peptídeo semelhante ao glucagon, Obesidade.

Impacts of GLP-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 Diabetes Mellitus

ABSTRACT

The treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) aims to enable ideal glycemic control, consisting of lifestyle changes, in addition to drug treatment if necessary. In relation to hypoglycemic drugs, GLP-1 receptor agonists are new therapeutic options, helping with glycemic control and weight loss. Therefore, this article aims to analyze the influence of GLP-1 receptor agonist drugs in the treatment of patients with DM2. Thus, a search for articles was carried out in the Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) indexers to collect study data, using the keywords "Diabetes Mellitus", "Type 2 Diabetes Mellitus", "GLP-1 receptor agonists" and "incretins". The effectiveness of GLP-1 receptor agonists in reducing blood glucose and promoting weight loss is concluded, in addition to offering additional benefits, such as improvement in markers of renal and cardiovascular function.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, GLP-1 receptor agonists, Incretins, Glucagon-like peptide, Obesity.

Instituição afiliada – ¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ²Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, ³Graduando em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, ⁴Graduando em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ⁵Graduando em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ⁶Graduanda em Medicina pelo Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ⁷Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Pato Branco, ⁸Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas do Pará.

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Abril e publicado em 03 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p164-175>

Autor correspondente: Layza Lopes da Silva layzalopes1@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde, define-se o Diabetes Mellitus (DM) como uma doença metabólica intermediada por estados hiperglicêmicos, a qual apresenta associação com diversas complicações importantes, acometendo principalmente os olhos, rins, vasos sanguíneos, nervos e cérebro. Ademais, diferentes processos fisiopatológicos estão envolvidos em suas causas, podendo ocorrer pela destruição das células beta pancreáticas, que são produtoras de insulina, caracterizando o DM tipo 1; ou até mesmo por distúrbios na secreção de insulina e/ou resistência insulínica, marcando o DM tipo 2 (Brasil, 2006).

Trata-se de um problema de saúde pública mundial, apresentando elevadas taxas de incidência entre os adultos. No Brasil, concentram-se cerca de 16,8 milhões de pacientes entre 20 a 79 anos de idade diagnosticados com DM, sendo o 5º país com maior incidência da patologia no mundo. Além disso, nota-se prevalência crescente da doença, sendo correlacionada a fatores socioeconômicos, genéticos, ambientais e demográficos. Logo, é notório maior prevalência do DM tipo 2 (DM2) quando comparado ao DM tipo 1 (DM1), visto que há fatores de risco importantes associados a sua etiologia, incluindo obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares inadequados (Brasil, 2023).

Descrevendo o DM2, nota-se sua convergência com a obesidade e, posteriormente, o favorecimento ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, aumentando a morbimortalidade desses pacientes (McLellan, 2007). Desse modo, a seguinte confirmação é fundamentada em variados fatores, incluindo a predisposição genética e histórico familiar de pacientes diabéticos; a resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia presente no DM2, as quais estão associadas ao acúmulo de gordura abdominal; e aos hábitos alimentares pobres e ao estilo de vida sedentário, em que os últimos contribuem para o ganho de peso e para o desenvolvimento de resistência insulínica (Gomes et al, 2006).

Nessa análise, o tratamento da patologia objetiva viabilizar o controle glicêmico ideal, sendo composto por mudanças no estilo de vida, incluindo modificações dietéticas e práticas de exercício físico, além do tratamento medicamentoso se necessário. Em relação aos fármacos hipoglicemiantes, encontra-se os agonistas dos receptores da GLP-



1 como novas opções terapêuticas, auxiliando no controle glicêmico e na perda de peso. Portanto, trata-se de um importante aliado no tratamento de pacientes portadores de diabetes e obesidade, apresentando como principais representantes no Brasil os seguintes fármacos: liraglutida, exenatida, semaglutida e dulaglutida (Moraes et al, 2021).

À vista disso, o seguinte estudo objetiva avaliar a influência dos fármacos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento de pacientes com DM2, analisando o controle glicêmico e a redução de peso nesses pacientes. Posto isso, a questão motivadora para sua realização é: *“qual a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2”?*

METODOLOGIA

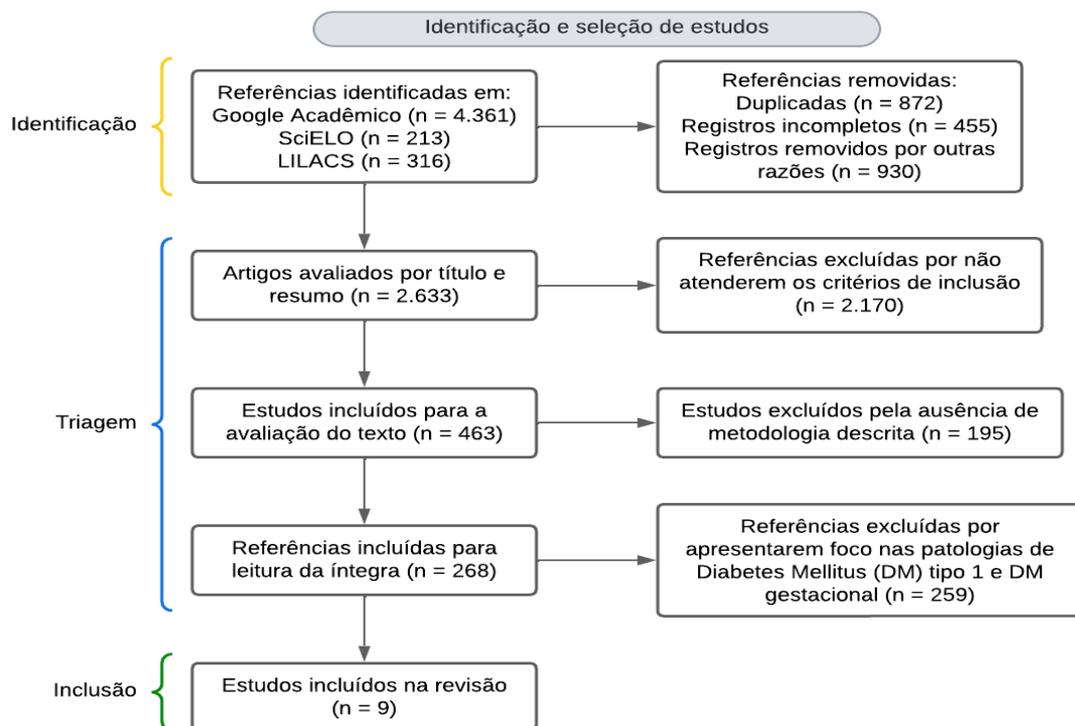
O seguinte trabalho é caracterizado como uma revisão sistemática de literatura descritiva, sendo realizado através de uma pesquisa de artigos nos indexadores Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) para o levantamento de dados. Dessa forma, na busca inicial foram pesquisados os descritores “Diabetes Mellitus”, “Diabetes Mellitus do tipo 2”, “agonistas do receptor GLP-1” e “incretinas”, seguidos dos operadores booleanos “and” e “or” entre eles, sendo dispostos de maneira isolada ou combinada.

Para a realização da revisão, utilizou-se a ferramenta metodológica Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Inicialmente, foram determinados os critérios de inclusão para a seleção de estudos, os quais incluem: artigos publicados nos últimos vinte anos, artigos gratuitos e artigos disponíveis nos idiomas português e espanhol. Em contrapartida, os critérios de exclusão utilizados foram: artigos duplicados, artigos pagos, estudos desenvolvidos há mais de vinte anos e monografias. Logo, foram encontrados 4.890 artigos na busca inicial, sendo selecionados nove artigos científicos para a realização da revisão sistemática. Além disso, foram utilizados dois arquivos provenientes do Ministério da Saúde para a contextualização do trabalho.

RESULTADOS

Inicialmente, foram identificados 4.890 artigos científicos com a pesquisa dos termos-chave nos indexadores selecionados. Logo, para a seleção dos estudos encontrados foi utilizada a ferramenta PRISMA, a qual é dividida em três etapas principais: identificação, triagem e inclusão. No decorrer da seleção foram priorizados trabalhos que apresentassem o texto completo, incluindo os tópicos de introdução, objetivo, metodologia, resultados, discussão e conclusão; viabilizando o desenvolvimento de uma revisão de literatura fidedigna ao tema proposto. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos foram definidos como fatores importantes para a seleção dos estudos. Após o processo de seleção de referências, em que está evidenciado na figura 1, foram selecionados nove artigos científicos para a construção da revisão sistemática.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos representando o método PRISMA.



Fonte: Elaboração por parte dos autores.

Após a seleção final das referências, as mesmas foram destrinchadas e descritas

na tabela 1, propiciando a análise detalhada dos estudos. A partir disso, nota-se a maioria dos estudos utilizados apresentaram publicação na última década. Ademais, verifica-se pelos seus objetivos que a associação entre obesidade e DM2 foi descrita em grande parte das referências, justificando a abordagem temática acerca dos agonistas do receptor de GLP-1 como método terapêutico.

Tabela 1. Caracterização dos estudos selecionados.

AUTORES	TÍTULO	ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVOS
Martins; Murteira	Eficácia e segurança dos agonistas dos recetores GLP-1 no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2: revisão sistemática.	2016	Realizar uma avaliação da eficácia e segurança dos agonistas do GLP-1 em pacientes que não apresentaram controle glicêmico com a metformina.
Assunção et al	Fármacos agonistas de receptores GLP-1 como fator de proteção da doença renal crônica em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.	2021	Analisar a maneira em que os agonistas do receptor GLP-1 atuam na proteção da doença renal crônica em pacientes diabéticos.
Dos Reis et al	A prescrição de Peptídeo Semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão de literatura.	2022	Verificar os modelos de prescrição dos agonistas do receptor GLP-1 em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 e obesidade.
Carvalho et al	Agonistas dos receptores do GLP-1 no	2016	Analisar a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1



	tratamento da diabetes tipo 2.		na redução de peso e seus resultados cardiovasculares.
Vieira et al	Agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4 no tratamento de diabetes tipo 2 - uma revisão.	2020	Abordar a farmacodinâmica, uso clínico, vantagens e desvantagens dos fármacos agonistas do receptor de GLP-1 e IDPP-4.
Moraes et al	Novos tratamentos para o Diabetes Mellitus tipo 2.	2021	Explorar as novas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de Diabetes Mellitus.
Gomes et al	Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional.	2006	Averiguar a prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.
Mclellan et al	Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida.	2007	Descrever e analisar estudos que relatam a adoção de um estilo de vida saudável como prevenção primária do Diabetes Mellitus tipo 2.
Costa et al	Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa.	2021	Relatar a eficácia e os benefícios do uso de análogos de GLP-1 na perda de peso em adultos obesos.

Fonte: Elaboração por parte dos autores.

Segundo Carvalho et al (2016), o tratamento medicamentoso do DM2 deve ser



individualizado entre os pacientes, de modo que seja considerado suas necessidades e características, além das particularidades de cada classe farmacológica. Considerando as propriedades atribuídas a cada paciente, em 2007 foram ofertadas três novas classes de antidiabéticos orais, sendo os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (iDPP4), os agonistas dos receptores do GLP-1, e inibidores do co-transportador 2 de sódio e glicose (iSGLT-2). Dentre eles, os agonistas do receptor GLP-1 apresentaram maior eficácia no controle glicêmico, sendo indicados em casos de falha da monoterapia com metformina.

Dessa forma, os agonistas do receptor GLP-1, também denominados como incretinomiméticos, são considerados novas opções terapêuticas disponíveis no tratamento do DM2. Em uma primeira análise, o GLP-1 (glucagon-like peptide 1) é um hormônio com liberação pós-prandial, aumentando os níveis de insulina e diminuindo os níveis de seus hormônios contrarreguladores, como o glucagon. Outra ação importante dessa classe é sua atuação na regulação do apetite e saciedade, postergando o esvaziamento gástrico. Logo, observa-se sua aplicabilidade no tratamento de pacientes diabéticos, os quais apresentam uma redução da produção do GLP-1 (Vieira et al, 2020).

Entre os principais representantes da classe, encontram-se a liraglutida, exenatida, lixisenatida, albiglutida, e dulaglutida, os quais apresentam meia-vida maior do que o hormônio GLP-1. Ademais, constata-se a liraglutida e a semaglutida como os medicamentos prescritos com maior frequência quando comparados com os demais, apresentando indicação para o DM2 e para a obesidade em pacientes maiores que 18 anos. Em relação a liraglutida, trata-se de uma modificação química do GLP-1 endógeno, obtendo sua dose máxima diária de 3mg. Além disso, suas principais contraindicações são gravidez, história pessoal de pancreatite ou neoplasia endócrina múltipla de categoria 2A e 2B (Dos Reis et al, 2022).

Por sua vez, a semaglutida apresenta longa ação e eficácia no emagrecimento de pacientes com DM2. No entanto, seu uso exclusivo para o controle da obesidade ainda não obteve aprovação, sendo direcionada a pacientes diabéticos. Outrossim, comprova-se seus benefícios na redução de eventos cardiovasculares e de doença renal crônica em pacientes com DM2. Suas contraindicações são as mesmas relatadas para a liraglutida. Contudo, quando utilizado em associação com a insulina ou seus secretagogos,



recomenda-se a monitorização da glicose, evitando a hipoglicemia (Costa et al, 2021).

No que diz respeito a sua eficácia, os análogos de GLP-1 são mais eficazes do que demais classes para o controle glicêmico, como as biguanidas e os iDPP4, reduzindo a hemoglobina glicada em aproximadamente 1%. Referente a liraglutida, verifica-se redução da lesão renal em pacientes diabéticos que fazem seu uso, diminuindo a liberação de citocinas que causam lesão e inflamação renal, além da redução do estresse oxidativo. Ademais, sua farmacodinâmica não depende da função renal do paciente, mantendo os parâmetros de taxa de filtração glomerular e creatinina sérica (Assunção et al, 2021).

Por fim, Martins e Murteira (2016) avaliam a segurança da classe. Relata-se maiores frequências da ocorrência de efeitos gastrintestinais em comparação a outras classes de antidiabéticos, sendo referidos sintomas como diarreia, náuseas e vômitos. Em contrapartida, há mínima incidência de hipoglicemia, sendo relevante em casos de associação com a metformina. Além disso, não são descritas relações do fármaco com carcinoma de tireoide ou pancreatite, sendo verificada sua segurança a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, evidencia-se a eficácia dos agonistas do receptor GLP-1 na redução da glicemia e na promoção da perda de peso, além do oferecimento de benefícios adicionais, como exemplo melhora dos marcadores de função renal e cardiovascular no paciente diabético, além do controle dos níveis de pressão arterial. Desse modo, a seguinte classe farmacológica é caracterizada como uma opção terapêutica valiosa, principalmente em pacientes com a associação de diferentes comorbidades, como exemplo a obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares.

No entanto, percebe-se a presença de alguns desafios na aplicabilidade rotineira desses medicamentos. Assim, esses obstáculos são referentes aos efeitos adversos relacionados ao uso dos mesmos, em especial os gastrintestinais, limitando a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, os medicamentos apresentam custos elevados, representando um novo empecilho devido os recursos limitados do sistema de saúde público. Outrossim, apesar de não serem evidenciados complicações pertinentes na bibliografia analisada, destaca-se a necessidade da continuação de pesquisar para a



confirmação de sua segurança a longo prazo.

Em suma, o seguinte trabalho consolida evidências acerca dos benefícios dos agonistas do receptor GLP-1, oferecendo informações clínicas a população médica. Logo, a revisão identifica as vantagens do uso da classe farmacológica em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, os quais são capazes de melhorar o desfecho clínico e a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

ASSUNÇÃO, Izabely Lima et al. Fármacos agonistas de receptores GLP-1 como fator de proteção da doença renal crônica em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e134101623517-e134101623517, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **26/6 – Dia Nacional do Diabetes**. Brasília, 2023. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>. Acesso em: 01 maio, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica nº 16. **Diabetes Mellitus**. Brasília, 2006.

CARVALHO, D. et al. Agonistas dos receptores do GLP-1 no tratamento da diabetes tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 11, n. 4, p. 154-166, 2016.

COSTA, Igor Martins et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4236-4247, 2021.

DOS REIS, João Roberto Costa et al. A prescrição de Peptídeo Semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 11, p. e10289-e10289, 2022.

GOMES, Marília de Brito et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 136-144, 2006.

MARTINS, Ana Paula; MURTEIRA, Rodrigo Miguel Martins. Eficácia e Segurança dos Agonistas dos Receptores GLP-1 no Tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2: Revisão Sistemática. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 8, n. 2, p. 28-38, 2016.

MCLELLAN, Kátia Cristina Portero et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, v. 20, p. 515-524, 2007.



Impactos dos agonistas do receptor GLP-1 no tratamento de pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

DA SILVA, Layza Lopes *et. al.*

MORAES, Andressa *et al.* Novos tratamentos para o Diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 16, n. 2, p. 89-97, 2021.

VIEIRA, Glauciemar Del-Vechio *et al.* Agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores da serino-protease dipeptidil-peptidase-4 no tratamento de diabetes tipo 2-Uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7654-7675, 2020.