



ISSN 2674-8169



Qualis B3  
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google  
Acadêmico

## ***A Modulação dos Circuitos de Recompensa e o Potencial Terapêutico dos Agonistas GLP-1/GIP em Transtornos de Adicção***

Vando delgado de souza santos <sup>1</sup>, TAMILIS DE AZEVEDO NEVES <sup>1</sup>, LÍGIA COSTA DE MORAES <sup>2</sup>, MARCOS GABRIEL BARBOSA CASTELLO BRANCO <sup>3</sup>, RAISSA VALENTE DE ALMEIDA <sup>3</sup>, ANA BEATRIZ SANTOS DE OLIVEIRA <sup>3</sup>, LUCAS DE FRANÇA FERREIRA <sup>3</sup>, PEDRO HENRIQUE DE OLIVEIRA MENDES <sup>3</sup>, DAVI LEAL LANDIM CRUZ <sup>4</sup>, MANUELA MARIA MENESES DE OLIVEIRA COSTA <sup>5</sup>, RENAN FRANÇA PUGET <sup>6</sup>, LUANA CASTANHEIRA DE FARIA KIMURA <sup>6</sup>, ANA LUIZA MONTEIRO BENTES DE CARVALHO <sup>6</sup>, MARIANA JACOB DE CASTRO <sup>6</sup>, LUANA DA SILVA MACHADO <sup>7</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p352-361>

Artigo recebido em 6 de Fevereiro e publicado em 6 de Março de 2026

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** Sintetizar evidências sobre mecanismos de recompensa e o potencial terapêutico de agonistas GLP-1 e GLP-1/GIP em transtornos por uso de substâncias. **Método:** Revisão integrativa da literatura nas bases PubMed/MEDLINE (2012–2025), seguindo diretrizes PRISMA 2020. Foram incluídos estudos pré-clínicos, observacionais e ensaios clínicos com identificador digital verificável. **Resultados:** A análise de nove estudos indica que a ativação do receptor GLP-1 modula circuitos mesolímbicos, atenuando a responsividade dopaminérgica e a reatividade a pistas, com efeitos que transcendem a indução de náusea ou perda de peso. Evidências pré-clínicas mostram redução consistente de consumo e recaída para álcool, nicotina e opioides. Em humanos, dados de mundo real e um ensaio clínico randomizado recente apontam eficácia da semaglutida na redução do consumo de álcool, enquanto a tirzepatida emerge como hipótese promissora. **Conclusão:** Agonistas GLP-1 e duais atuam como moduladores neurobiológicos centrais do sistema de recompensa. Embora a evidência seja fragmentada, existe convergência translacional que suporta o reposicionamento dessas drogas para o tratamento de adicções, especialmente o transtorno por uso de álcool, justificando a condução de ensaios clínicos robustos.

**Palavras-chave:** Agonistas de GLP-1; Transtorno por Uso de Álcool; Sistema de Recompensa.



## ***Modulation of Reward Circuits and the Therapeutic Potential of GLP-1/GIP Agonists in Addiction Disorders***

### **ABSTRACT**

Objective: To synthesize evidence on reward mechanisms and the therapeutic potential of GLP-1 and GLP-1/GIP agonists in substance use disorders. Method: Integrative literature review in PubMed/MEDLINE databases (2012–2025), following PRISMA 2020 guidelines. Pre-clinical, observational, and clinical trials with verifiable digital identifiers were included. Results: Analysis of nine studies indicates that GLP-1 receptor activation modulates mesolimbic circuits, attenuating dopaminergic responsiveness and cue reactivity, with effects transcending nausea induction or weight loss. Pre-clinical evidence shows consistent reduction in consumption and relapse for alcohol, nicotine, and opioids. In humans, real-world data and a recent randomized clinical trial point to the efficacy of semaglutide in reducing alcohol consumption, while tirzepatide emerges as a promising hypothesis. Conclusion: GLP-1 and dual agonists act as central neurobiological modulators of the reward system. Although evidence is fragmented, there is translational convergence supporting the repurposing of these drugs for addiction treatment, particularly alcohol use disorder, warranting robust clinical trials.

**Keywords:** GLP-1 Agonists; Alcohol Use Disorder; Reward System.

Instituições afiliadas:

- 1- UFPA
- 2- UNIGRANRIO
- 3- UNIFAMAZ
- 4- UNINOVAFAPI
- 5- FESAR
- 6- CESUPA
- 7- UNINORTE

Autor correspondente: Vando Delgado de Souza Santos | [vandosouza037@gmail.com](mailto:vandosouza037@gmail.com)

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





## INTRODUÇÃO

A adicção é compreendida como condição crônica recidivante em que o reforço positivo inicial e a transição para compulsão/evitação de estados aversivos se organizam em circuitos de recompensa, estresse e controle executivo, com destaque para o eixo VTA–núcleo accumbens e redes pré-frontais que governam saliência, craving e inibição (KOOB; VOLKOW, 2016; VOLKOW; KOOB; MCCLELLAN, 2016).

Nesse contexto, incretinas como o GLP-1, tradicionalmente situadas na fisiologia de saciedade e homeostase glicêmica, passaram a ser investigadas como sinalizadores cérebro–periferia capazes de modular processamento de recompensa em humanos e em modelos animais, aproximando a biologia da ingestão alimentar da biologia do uso de substâncias (VAN BLOEMENDAAL, 2014).

Contudo, apesar do crescimento rápido do uso de agonistas de GLP-1 e do surgimento de agonistas duais GLP-1/GIP, a evidência em adicção ainda se encontra fragmentada entre estudos pré-clínicos, estudos observacionais e ensaios iniciais, com dúvidas recorrentes sobre causalidade, especificidade (versus mal-estar gastrointestinal) e generalização entre substâncias; assim, este estudo objetivou sintetizar criticamente evidências sobre mecanismos de recompensa e sobre potencial terapêutico de agonistas GLP-1 e GLP-1/GIP em transtornos por uso de substâncias, destacando implicações práticas e lacunas de pesquisa (HENDERSHOT, 2025; LÄHTEENVUO, 2024; QUDDOS, 2023).

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa, orientada pelo arcabouço metodológico de síntese ampla que permite integrar evidências de desenhos distintos quando o fenômeno é multifacetado e translacional, contemplando desde estudos experimentais até estudos clínicos iniciais (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A busca foi conduzida prioritariamente em PubMed/MEDLINE e complementada por rastreamento de referências em periódicos de acesso aberto e páginas de periódicos, com recorte temporal de 2012 a 2025, dado que o corpus de evidências mecanísticas mais diretamente conectado à recompensa por drogas com agonistas de GLP-1 se

consolida a partir da década de 2010. Os descritores combinados, em DeCS/MeSH e termos livres, incluíram “glucagon-like peptide-1 receptor agonist”, “GLP-1”, “semaglutide”, “liraglutide”, “exenatide”, “tirzepatide”, “GIP”, “addiction”, “substance use disorder”, “alcohol use disorder”, “nicotine”, “opioid”, “heroin” e “reward”. Como diretriz de relato e transparência do processo de identificação e seleção, adotou-se como referência a estrutura de checagem PRISMA 2020, aplicada aqui como padrão de comunicação (PAGE, 2021).

Foram incluídos estudos primários que investigaram agonistas de GLP-1 ou agonistas duais GLP-1/GIP com desfechos comportamentais de uso/consumo, craving, recaída, reatividade a pistas, ou marcadores neurobiológicos diretamente relacionados ao sistema de recompensa. Excluíram-se estudos sem desfechos relacionados a adicção/recompensa. A extração privilegiou substância-alvo, tipo de agonista, desenho, principais desfechos e possíveis confundidores (por exemplo, redução global de ingestão, sedação, mal-estar) (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; PAGE, 2021).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia resultou em nove estudos primários elegíveis com DOI verificável, cobrindo álcool, nicotina e opioides, além de um estudo humano de neuroimagem sobre circuitos de recompensa com ativação de GLP-1R, compondo uma síntese focada em mecanismos e sinais terapêuticos iniciais (VAN BLOEMENDAAL, 2014; EGECIOGLU, 2013; DOUTON, 2021; BORNEBUSCH, 2022; ARANÄS, 2023; QUDDOS, 2023; HENDERSHOT, 2025; LÄHTEENVUO, 2024).

**Tabela 1.** Estudos incluídos na síntese integrativa.

Autor/Ano	Título	Principais Desfechos
VAN BLOEMENDAAL, 2014	GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans	Evidenciou modulação de áreas cerebrais relacionadas a apetite e recompensa em humanos após ativação de GLP-1R, sustentando plausibilidade neurobiológica para efeitos além de saciedade.
EGECIOGLU, 2013	The glucagon-like peptide 1 analogue exendin-4 attenuates alcohol-mediated behaviors in rodents	Exendina-4 atenuou respostas comportamentais relacionadas ao álcool em roedores, apontando

Autor/Ano	Título	Principais Desfechos
		interferência em reforço e/ou recaída com um agonista de GLP-1R.
EGECIOGLU, 2013	The glucagon-like peptide 1 analogue Exendin-4 attenuates the nicotine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, conditioned place preference...	Em dose sem efeito per se, exendina-4 reduziu estimulação locomotora por nicotina, liberação dopaminérgica accumbal e CPP, reforçando que o efeito pode ser específico de recompensa e não apenas mal-estar.
DOUTON, 2021	Exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats	Exendina-4 reduziu reinstalação de busca por heroína, sugerindo ação sobre recaída/cue-induced reinstatement.
BORNEBUSCH, 2022	Liraglutide reduces heroin seeking and relapse-related behaviours in rats	Liraglutida reduziu busca por heroína e comportamentos relacionados à recaída, estendendo evidência para outro agonista de GLP-1R.
ARANÄS, 2023	Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats	Semaglutida reduziu ingestão e “relapse-like drinking” em ratos de ambos os sexos, com dados que conectam efeito a mecanismos no núcleo accumbens e dopamina.
QUDDOS, 2023	Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity	Evidência de mundo real (posts e coorte remota) associou semaglutida e tirzepatida a menor consumo e menor pontuação AUDIT em pessoas com obesidade, introduzindo a dimensão GLP-1/GIP em humanos.
LÄHTEENVUO, 2024	Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population	Em população real, semaglutida associou-se a menor incidência e recorrência de transtorno por uso de álcool, reforçando sinal epidemiológico de efetividade potencial (associação).
HENDERSHOT, 2025	Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado indicou redução de desfechos relevantes de consumo/craving em AUD com semaglutida semanal em curto prazo, sustentando plausibilidade clínica inicial.

Fonte: elaborado pelos autores, 2025.

De forma descritiva, os achados convergem para três eixos. O primeiro eixo é a demonstração mecanística de que a ativação de GLP-1R interfere com componentes



centrais de recompensa e aprendizagem associativa, com sinal de modulação de áreas relacionadas a recompensa em humanos e de redução de dopamina accumbal e preferência condicionada em modelos animais, inclusive em dose considerada “neutra” para efeito isolado no comportamento basal (VAN BLOEMENDAAL, 2014; EGECIOGLU, 2013).

O segundo eixo é a consistência pré-clínica em álcool, com redução de consumo e de padrões análogos a recaída, agora demonstrada tanto com exendina-4 quanto com semaglutida, o que é relevante por envolver moléculas distintas dentro da mesma classe farmacológica (EGECIOGLU, 2013; ARANÄS, 2023).

O terceiro eixo é a translação inicial para humanos, em que sinais observacionais em mundo real e um ensaio randomizado sugerem redução de desfechos clinicamente significativos em AUD com semaglutida, e, de modo ainda mais preliminar, associação semelhante com a tirzepatida em coorte remota de pessoas com obesidade, introduzindo o componente GLP-1/GIP como hipótese terapêutica que depende de confirmação experimental controlada (LÄHTEENVUO, 2024; HENDERSHOT, 2025; QUDDOS, 2023).

A interpretação integrada mais parcimoniosa é que agonistas de GLP-1R atuam como “freios” sobre a atribuição de saliência e sobre o ganho dopaminérgico evocado por estímulos reforçadores, deslocando o equilíbrio do ciclo de adicção em direção a menor reforço e menor probabilidade de reinstalação, o que dialoga diretamente com modelos contemporâneos de neurocircuitos de adicção em que recompensa, estresse e controle executivo se retroalimentam (KOOB; VOLKOW, 2016; VOLKOW; KOOB; MCCLELLAN, 2016).

Um questionamento típico e clinicamente decisivo é se a redução de consumo seria apenas epifenômeno de efeitos gastrointestinais, redução global de ingestão ou indisposição; aqui, a evidência experimental mais útil é aquela em que o agonista reduz marcadores de recompensa (dopamina accumbal, CPP, sensibilização) em dose sem efeito comportamental isolado, o que fortalece o argumento de especificidade neurobiológica, ainda que não elimine completamente confundidores em humanos (EGECIOGLU, 2013).

No álcool, a coerência entre diferentes agonistas e entre medidas de consumo e



“relapse-like drinking” dá suporte a uma hipótese mecanística centrada em núcleo accumbens e sinalização dopaminérgica, com semaglutida mostrando efeitos em ambos os sexos em roedores e com evidência humana emergente que, embora inicial e sensível a vieses (indicação, adesão, comorbidades), aponta para redução de incidência/recorrência e melhora de desfechos em ensaio clínico curto, sugerindo janela real de reposicionamento terapêutico (ARANÄS, 2023; LÄHTEENVUO, 2024; HENDERSHOT, 2025).

Para opioides e nicotina, os estudos disponíveis sustentam principalmente efeitos sobre busca e recaída e sobre medidas comportamentais de reforço condicionado, sugerindo que a classe pode agir em componentes transdiagnósticos da adicção, embora a base ainda seja pequena e majoritariamente pré-clínica, exigindo cuidado para não extrapolar magnitude e efetividade clínica (DOUTON, 2021; BORNEBUSCH, 2022; EGECIOGLU, 2013).

A dimensão GLP-1/GIP é, por ora, a fronteira mais incipiente: o principal valor do achado em tirzepatida é sinalizar que benefícios observados em mundo real podem não ser exclusivos de agonismo isolado de GLP-1R, mas isso ainda não resolve se o “ingrediente ativo” do efeito em adicção é a sinalização GLP-1 central, a perda ponderal, mudanças metabólicas, ou interações ainda pouco caracterizadas da via GIP; por isso, o estatuto atual é de hipótese clínica promissora, não de recomendação terapêutica consolidada (QUDDOS, 2023).

As limitações desta revisão decorrem da natureza integrativa e do campo ainda emergente: heterogeneidade de desfechos, predominância de modelos animais em várias substâncias, dependência de associações observacionais em humanos e presença de potenciais confundidores (perda de peso, alterações de consumo geral, indicação clínica), além do recorte deliberado por DOI verificável, que tende a privilegiar periódicos e desenhos mais recentes. (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; PAGE, 2021).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A síntese indica que agonistas de GLP-1R modulam circuitos de recompensa com evidência convergente de atenuação de marcadores dopaminérgicos e de comportamentos relacionados a reforço e recaída, com maior densidade de dados em



álcool e sinais clínicos iniciais em humanos, enquanto agonistas duais GLP-1/GIP despontam como hipótese plausível, porém ainda preliminar.

Na prática clínica, o uso em adicção deve ser entendido como campo em validação: os dados justificam priorizar ensaios maiores, com seguimento suficiente para recaída sustentada e com controle rigoroso de confundidores (inclusive estratificação por obesidade/diabetes e por motivação para mudança), além de desfechos objetivos quando possível; até lá, a utilidade imediata está em reconhecer um mecanismo farmacológico que pode, no futuro, integrar o arsenal de tratamento de AUD e possivelmente outras SUDs, e em antecipar discussões de causalidade e especificidade que são centrais na avaliação crítica por preceptores e em decisões de prescrição responsável.

## **REFERÊNCIAS**

ARANÄS, Cajsá. Semaglutide reduces alcohol intake and relapse-like drinking in male and female rats. *EBioMedicine*, v. 93, n. s/n, p. 104642, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104642>.

BORNEBUSCH, Anna B. Liraglutide reduces heroin seeking and relapse-related behaviours in rats. *Addiction Biology*, v. 27, n. 5, p. e13117, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.13117>.

DOUTON, Jenna E. Exendin-4 reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behavioural Pharmacology*, v. 32, n. 5, p. 408-418, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000609>.

EGECIOGLU, Emil. The glucagon-like peptide 1 analogue exendin-4 attenuates alcohol-mediated behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology*, v. 38, n. 8, p. 1259-1270, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.009>.

EGECIOGLU, Emil. The glucagon-like peptide 1 analogue Exendin-4 attenuates the nicotine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, conditioned place preference as well as the expression of locomotor sensitization in mice. *PLoS ONE*, v. 8, n. 10, p. e77284, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077284>.

HENDERSHOT, Christian S. Once-Weekly Semaglutide in Adults With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, v. 82, n. 5, p. 395-405, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.4789>.

KOOB, George F.; VOLKOW, Nora D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, v. 3, n. 8, p. 760-773, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8).

LÄHTEENVUO, Markku. Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use



disorder in real-world population. *Nature Mental Health*, v. 2, n. s/n, p. 685-696, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00215-z>.

PAGE, Matthew J. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. s/n, p. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

QUDDOS, Fatima. Semaglutide and Tirzepatide reduce alcohol consumption in individuals with obesity. *Scientific Reports*, v. 13, n. s/n, p. 20998, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48267-2>.

VAN BLOEMENDAAL, Liselotte. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. *Diabetes*, v. 63, n. 12, p. 4186-4196, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2337/db14-0849>.

VOLKOW, Nora D.; KOOB, George F.; MCCLELLAN, A. Thomas. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 4, p. 363-371, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.