



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Escola de Ciências Médicas e da Vida  
Curso de Medicina

**AGONISTAS DE GLP-1: RELAÇÃO DE EFETIVIDADE NO DISTURBIO  
ENDÓCRINO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Pedro Leon Sussuarana Chagas

Goiânia, Goiás

2025



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Escola de Ciências Médicas e da Vida  
Curso de Medicina

## **AGONISTAS DE GLP-1: RELAÇÃO DE EFETIVIDADE NO DISTURBIO ENDÓCRINO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Pedro Leon Sussuarana Chagas

Trabalho metodológico-científico apresentado à disciplina TCC III do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás como componente avaliativo, sob orientação da professora Dra. Suzana Ferreira Alves

Goiânia, Goiás

2025

## RESUMO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica de alta prevalência mundial, frequentemente associada à obesidade, dislipidemia e outras comorbidades metabólicas, exigindo abordagens terapêuticas que vão além do simples controle glicêmico. Entre as novas alternativas farmacológicas, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) têm se destacado por seus efeitos multifatoriais positivos no manejo do DM2. Este trabalho tem como objetivo analisar a eficácia clínica, o perfil de segurança e a aplicabilidade dos GLP-1 RAs no tratamento do DM2. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada por meio de buscas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, com seleção de artigos publicados entre 2018 e 2025. Foram incluídos estudos que abordam o impacto glicêmico, os benefícios cardiovasculares, os efeitos adversos e a relação custo-benefício dos GLP-1 RAs. Os resultados evidenciam que esses fármacos promovem controle glicêmico eficaz, perda ponderal significativa e redução de desfechos cardiovasculares, especialmente em pacientes com alto risco cardiovascular. Contudo, eventos adversos gastrointestinais e custos elevados ainda limitam seu uso mais amplo. Conclui-se que a incorporação dos GLP-1 RAs deve considerar fatores clínicos individuais e diretrizes atualizadas, com foco em uma abordagem terapêutica centrada no paciente.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus tipo 2; incretinomiméticos; síndrome metabólica

## ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease with high global prevalence, frequently associated with obesity, sedentary lifestyle and other metabolic comorbidities, requiring therapeutic approaches that go beyond simple glycemic control. Among the new pharmacological alternatives, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have stood out for their positive multifactorial effects in the management of T2DM. This study aims to analyze the clinical efficacy, safety profile and applicability of GLP-1 RAs in the treatment of T2DM. This is an integrative literature review, carried out through searches in the PubMed, SciELO and LILACS databases, with a selection of articles published between 2018 and 2025. Studies that address the glycemic impact, cardiovascular benefits, adverse effects and cost-benefit ratio of GLP-1 RAs were included. The results show that these drugs promote effective glycemic control, significant weight loss and reduction of cardiovascular outcomes, especially in patients at high cardiovascular risk. However, gastrointestinal adverse events and high costs still limit their wider use. It is concluded that the incorporation of GLP-1 RAs should consider individual clinical factors and updated guidelines, focusing on a patient-centered therapeutic approach.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; incretinomimetics; metabolic syndrome

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus caracteriza-se como uma doença crônica de origem multifatorial que atinge grande parte da população, trazendo um aumento nos gastos para as organizações de saúde na tentativa de controlá-lo. Além disso, é válido ressaltar que tanto o diabetes mellitus tipo 1 quanto o tipo 2 causam diversos transtornos cotidianos para os pacientes, afetando sua qualidade de vida (ARNETH; ARNETH; SHAMS, 2019). No que tange ao diabetes mellitus tipo 2, ele é associado à resistência à insulina, comumente correlacionada aos hábitos de vida do paciente, como o sedentarismo e a má qualidade de vida. Porém, com novos estudos acerca do genoma (GWAS), muitos genes que aumentam o risco de DM2 foram identificados, onde acredita-se que alguns desses genes auxiliam no desenvolvimento e na regulação da massa das células  $\beta$ , contribuindo então com o conhecimento de que a resistência à insulina associa-se à disfunção de células  $\beta$  (ARTASENSI et al., 2020).

Desse modo, diversos medicamentos exercem efeitos clínicos, como as biguanidas, que são redutores da gliconeogênese no fígado; secretagogos de insulina, que estimulam o pâncreas a secretar insulina; sensibilizadores de insulina, que diminuem a resistência a ela; e a insulina e seus análogos, que fornecem insulina de forma exógena. Atualmente, utiliza-se como primeira linha as biguanidas, sendo seu principal representante a metformina. Este fármaco reduz o nível de glicose e possui efeito sensibilizador da insulina, sendo então o mais comumente associado à monoterapia, apesar de ter efeitos colaterais que dificultam a adesão ao tratamento (ARTASENSI et al., 2020).

Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) aumentam a secreção de insulina dependente da glicose e diminuem a secreção inadequada de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade do paciente (TRUJILLO; NUFFER; SMITH, 2021). Atualmente, há sete agonistas do receptor GLP-1, sendo os de ação curta o exenatida e lixisenatida, enquanto os de ação prolongada são a liraglutida, exenatida, dulaglutida, semaglutida e a semaglutida oral. No que tange à eficácia dos agonistas dos receptores de GLP-1, destaca-se a redução da hemoglobina glicada, redução da glicemia plasmática média em jejum e a perda de peso, onde todos os medicamentos da classe demonstraram efetividade, alternando somente a intensidade do efeito. Por outro lado, houve também alguns efeitos adversos gerais como náuseas, vômitos, diarreias e perda de apetite, sendo que também é dependente da classe, dosagem e frequência no uso (TRUJILLO; NUFFER; SMITH, 2021).

É válido ressaltar também que os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante

ao glucagon apresentam um efeito significativo na perda de peso e consequente redução do IMC, principalmente os da classe semaglutida (GUO et al., 2022). Porém, urge a necessidade de ressaltar que os GLP-1RA são uma classe de medicamentos para o controle da glicemia relativamente nova, ou seja, os dados relativos à sua segurança são limitados (SHETTY et al., 2022). Desta forma, pode-se afirmar que, embora incomum, há casos de reações adversas ao medicamento associadas aos GLP-1RA, onde, entre as RAMs, constatou-se um risco aumentado para pancreatite, gastroparesia e obstrução intestinal (SODHI et al., 2023). Além disso, estudos indicaram que o tratamento com GLP-1RA em roedores mostrou-se como um fator de risco para o câncer de tireoide, através do mecanismo de aumento da liberação de calcitonina e na regulação positiva da expressão do gene da calcitonina, resultando em hiperplasia de células C. Ademais, há também estudos que abordam a correlação entre os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon e o risco de tireoide em humanos, onde sugere-se que o uso dos GLP-1RA está associado ao aumento do risco de câncer medular de tireoide, principalmente quando o uso for maior que 1 a 3 anos (BEZIN et al., 2022).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre o uso de agonistas de GLP-1 e a sua efetividade no controle metabólico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2; pesquisar os principais derivados agonistas de GLP-1; analisar a importância dos medicamentos hipoglicemiantes, com ênfase nos agonistas de GLP-1; revelar a relação risco-benefício no uso de agonistas de GLP-1 em pacientes com DM2; e descrever vantagens e desvantagens da utilização de agonistas de GLP-1.

## **METODOLOGIA**

O presente projeto de pesquisa possui caráter bibliográfico e sistemático, tendo como objetivo a análise da relação benefício e malefícios no uso de agonistas do receptor de GLP-1 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, visando a viabilidade do seu uso clínico. Desse modo, foram selecionados artigos e pesquisas que se encaixam no tema, verificando as possíveis causas e consequências desses tipos hipoglicemiantes agonistas do receptor de GLP-1.

Dentro desse viés, a revisão conta com o embasamento em bases e fontes científicas confiáveis de plataformas como a PubMed. No PubMed, foi feito o uso do operador booleano “AND” juntamente aos termos “glp-1 receptor agonists”, “diabetes mellitus”, “hypoglycemic drugs, sendo a busca especificada pela ferramenta “advanced” e foi aplicado o filtro “last 5 years”. Além disso, as plataformas Scielo, Google Acadêmico e Periódico da CAPES vão ser objetos de pesquisa de artigos escritos por autores nacionais e internacionais, com seus projetos escritos em seus respectivos idiomas, sobre o impacto da utilização dos agonistas do receptor de GLP-1.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fisiopatologia do Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizado por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A fisiopatologia difere entre os principais tipos de diabetes, sendo o tipo 1 marcado pela destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas e o tipo 2 predominantemente por resistência à insulina e disfunção progressiva das células  $\beta$  (ARNETH et al., 2019).

No que tange ao DM1, a destruição das células  $\beta$  pancreáticas ocorre devido a um processo autoimune, geralmente iniciado por predisposição genética e desencadeado por fatores ambientais. A infiltração linfocitária do pâncreas (insulite) é uma das principais características histopatológicas, levando à falência da secreção de insulina. Estudos demonstram que a apresentação clínica ocorre após a perda de aproximadamente 80-90% das células  $\beta$ , momento em que a insulina endógena já não é suficiente para manter a normoglicemia (ARNETH et al., 2019).

O diabetes mellitus tipo 2 por sua vez foi considerado durante muito tempo como uma doença caracterizada pelo aumento da resistência à insulina apenas, porém atualmente compreende-se que a função diminuída das células  $\beta$  é um fator fundamental para o DM2 (MŁYNARSKA et al., 2025). A hipofunção das células  $\beta$  se deve a diversos mecanismos como a desdiferenciação, a transdiferenciação, ativação de genes "não permitidos", glicotoxicidade, disfunção mitocondrial, ação da proteína interativa com tiorredoxina (TXNIP), estresse do retículo endoplasmático e alteração na sinalização de prostaglandinas (MŁYNARSKA et al., 2025).

Além da disfunção celular, outro mecanismo central é a resistência à insulina (RI), que consiste na redução da resposta metabólica das células-alvo à ação da insulina. Em nível sistêmico, isso se traduz em uma menor eficácia da insulina em reduzir os níveis de glicose no sangue. A RI pode ser causada por diversos fatores, como redução na produção de insulina, presença de antagonistas da insulina no plasma ou diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos (MŁYNARSKA et al., 2025; ARTASENSI et al., 2020).

Hormônios como IGF-1, glucagon, glicocorticoides e catecolaminas influenciam diretamente a ação da insulina, sendo que sua produção desregulada pode favorecer a instalação da RI. O equilíbrio entre insulina e glucagon é particularmente relevante, pois regula a atividade de diversas enzimas envolvidas no metabolismo da glicose (ARTASENSI et al., 2020).

A resistência à insulina no músculo esquelético é um dos principais fatores

extrapancreáticos na patogênese do DM2. Normalmente, a insulina promove a captação de glicose pelas fibras musculares e sua conversão em glicogênio. Esse processo depende da translocação do transportador de glicose GLUT4, que ocorre após a ativação do receptor de insulina (INSR). Alterações genéticas ou defeitos nas proteínas da via de sinalização, como IRS-1, IRS-2 ou PI3K, comprometem essa resposta e contribuem para a hiperglicemia (MŁYNARSKA et al., 2025; ARTASENSI et al., 2020).

## FARMACOTERAPIA DM2

O tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) deve ser individualizado, levando em consideração características clínicas do paciente, como índice de massa corporal (IMC), taxa de filtração glomerular (TFG), risco cardiovascular e potencial de adesão terapêutica. Atualmente, diversas classes farmacológicas estão disponíveis para o controle glicêmico, sendo frequentemente utilizadas em monoterapia ou em combinação, conforme a resposta clínica e as comorbidades do paciente (PADHI et al., 2020).

A metformina, pertencente à classe das biguanidas, é considerada a droga de primeira linha no tratamento do DM2. Seu mecanismo de ação envolve a redução da produção hepática de glicose, aumento da captação periférica, especialmente no músculo esquelético, e melhora da sensibilidade à insulina. Apresenta eficácia significativa, com redução da HbA1c em 1,5 a 2%, baixo risco de hipoglicemia e não está associada ao ganho de peso. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náuseas, diarreia e desconforto abdominal, os quais tendem a ser menores com formulações de liberação estendida. É contraindicada em casos de TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, devido ao risco de acidose láctica (SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), como a dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina, promovem glicosúria e natriurese ao inibir a reabsorção de glicose no túbulo proximal renal. Além da modesta eficácia glicêmica (redução da HbA1c em até 1%), apresentam benefícios adicionais como perda de peso, redução da pressão arterial e efeitos renais e cardiovasculares protetores.

Contudo, podem ocasionar infecções do trato geniturinário e, raramente, cetoacidose euglicêmica, sendo seu uso limitado pela função renal do paciente (PADHI et al., 2020; SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

Os agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, mimetizam o efeito da incretina endógena, estimulando a secreção de insulina de forma glicose-dependente, inibindo o glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e promovendo saciedade. Essas propriedades resultam na redução da HbA1c (0,8- 1,5%) e perda de peso, além de demonstrar benefícios cardiovasculares. Os principais efeitos adversos são náuseas, vômitos e diarreia. Essa classe é contraindicada em pacientes com história de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (PADHI et al., 2020; SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

Outra classe é a tirzepatida é um agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-

1. Possui efeito potente na redução da glicemia e da HbA1c (>2%), com significativa perda de peso. Também melhora perfil lipídico e pressão arterial. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náuseas, e há risco de hipoglicemia se associada a outros hipoglicemiantes. Apresenta contraindicações semelhantes às dos agonistas de GLP-1. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2024).

As glitazonas, representadas principalmente pela pioglitazona, atuam como sensibilizadores da insulina ao ativar os receptores nucleares PPAR- $\gamma$ , aumentando a captação de glicose no músculo e tecido adiposo e reduzindo a produção hepática.

Elas promovem melhora no perfil lipídico e redução da gordura hepática, porém estão associadas ao ganho de peso, retenção hídrica e risco aumentado de insuficiência cardíaca, sendo contraindicadas em pacientes com ICC classe funcional III ou IV (SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

As sulfonilureias, como gliclazida, glimepirida e glibenclamida, são agentes secretagogos de insulina que agem nos canais de potássio ATP-dependentes nas células beta pancreáticas. São eficazes na redução da HbA1c (1,5-2%), mas associadas a risco significativo de hipoglicemia e ganho de peso. Seu uso deve ser cauteloso, principalmente em idosos e pacientes com insuficiência renal (PADHI et al., 2020).

Os inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), como sitagliptina, saxagliptina, linagliptina e vildagliptina, atuam prolongando a ação do GLP-1 endógeno, estimulando a secreção de insulina e inibindo o glucagon. Reduzem a HbA1c em cerca de 0,6-0,8% e possuem baixo risco de hipoglicemia e efeitos neutros sobre o peso corporal. Apresentam boa tolerabilidade, porém há evidências associando saxagliptina ao aumento do risco de hospitalização por insuficiência cardíaca (PADHI et al., 2020; SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

Os inibidores da alfa-glicosidase, como a acarbose, retardam a digestão de carboidratos no intestino delgado ao inibir a enzima alfa-glicosidase. Isso resulta na redução da hiperglicemia pós-prandial e em discreta redução da HbA1c (0,5-0,8%). Contudo, estão frequentemente associados a efeitos adversos gastrointestinais como flatulência e diarreia, sendo contraindicados em doenças intestinais inflamatórias e insuficiência renal grave (PADHI et al., 2020; SOUZA; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2021).

A insulina continua sendo uma ferramenta terapêutica fundamental, especialmente em pacientes com HbA1c  $\geq$  9%, sintomas de hiperglicemia ou falência de outros antidiabéticos orais. Apresenta alta eficácia na redução da glicemia e pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros fármacos, como os agonistas do GLP-1. Seu principal inconveniente é o risco de hipoglicemia e o ganho de peso (PADHI et al., 2020).

Em suma, a escolha do esquema terapêutico ideal deve considerar as

particularidades clínicas de cada paciente, ponderando eficácia, efeitos adversos, perfil cardiovascular, função renal e tolerabilidade dos medicamentos disponíveis.

### **Agonistas de GLP-1**

Ao se falar sobre os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) é válido frisar que eles representam uma classe terapêutica importante no manejo do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), com crescentes aplicações em outras doenças metabólicas e cardiovasculares. Essas moléculas mimetizam a ação do peptídeo endógeno GLP-1, uma incretina produzida principalmente pelas células L do intestino delgado em resposta à ingestão alimentar, além de ser secretada por células alfa pancreáticas e pelo sistema nervoso central (ZHAO et al., 2021)

A principal ação dos GLP-1RAs ocorre por meio da ativação do receptor GLP-1 (GLP-1R), um receptor acoplado à proteína G presente em diversos tecidos, especialmente nas células beta pancreáticas. Ao se ligar ao GLP-1R, os agonistas promovem o aumento da produção de AMP cíclico (AMPC), ativando a proteína quinase A (PKA) e o fator de troca EPAC2. Essa ativação desencadeia uma cascata de eventos celulares, incluindo fechamento de canais de potássio ATP-dependentes, despolarização da membrana celular, abertura de canais de cálcio e exocitose de grânulos de insulina. Tudo isso ocorre de maneira glicose-dependente, o que reduz substancialmente o risco de hipoglicemia (CORNELL, 2020).

Além disso, os GLP-1RAs inibem a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas e retardam o esvaziamento gástrico, contribuindo para uma menor elevação da glicemia pós-prandial. Outro efeito importante é o aumento da saciedade mediado pela ação no sistema nervoso central, particularmente no hipotálamo, o que leva à redução da ingestão alimentar e consequente perda de peso (ZHAO et al., 2021; CORNELL, 2020). Os efeitos extrapancreáticos também são amplamente descritos. O GLP-1R está presente em tecidos como coração, rins, fígado, pulmões, sistema nervoso e trato gastrointestinal. Isso permite que os agonistas do GLP-1 exerçam efeitos anti-inflamatórios, antiateroscleróticos, de proteção endotelial e renoprotetores. Estudos também demonstram que esses fármacos podem modular a função mitocondrial e o estresse oxidativo, além de apresentar ação neuroprotetora, com potencial benefício em doenças como Alzheimer e Parkinson (ZHAO et al., 2021).

### **Efeitos dos Agonistas do Receptor de GLP-1 Além do Controle Glicêmico**

Inicialmente desenvolvidos para controle da glicemia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2), os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) demonstram múltiplos efeitos pleiotrópicos, com impacto em diversas comorbidades metabólicas, cardiovasculares, renais e neuropsiquiátricas. Esses efeitos ocorrem em virtude da ampla expressão do receptor de GLP-1 em diferentes tecidos do organismo, como pâncreas, coração, rins, sistema nervoso central e trato gastrointestinal.

Evidências demonstram que os GLP-1RAs reduzem eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, especialmente em pacientes com DM2 e doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida. Essa redução é independente da ação hipoglicemiante e tem sido atribuída a efeitos anti-inflamatórios, antiaterogênicos e à melhora da função endotelial (MARX et al., 2022). Ensaios clínicos como LEADER, SUSTAIN-6 e REWIND reforçam tais benefícios, com redução de 12% a 15% no risco relativo de MACE (MARX et al., 2022).

Estudos demonstram que os GLP-1RAs exercem efeitos renoprotetores, como redução da albuminúria, da progressão da nefropatia diabética e da taxa de declínio da função renal. Esses efeitos são mediados, em parte, pela modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e pela inibição do trocador de sódio/hidrogênio (NHE3), promovendo natriurese e reduzindo a pressão intraglomerular (PUGLISI et al., 2021). Além disso, observou-se redução dos níveis circulantes de angiotensina II e de atividade inflamatória renal.

A ação dos GLP-1RAs no sistema nervoso central tem sido estudada devido à presença de receptores de GLP-1 em áreas como hipotálamo, amígdala e tronco encefálico. Estudos em humanos mostram que esses agentes são capazes de atenuar sintomas depressivos, provavelmente por mecanismos que envolvem neurogênese, melhora da sinalização insulínica neuronal e redução de processos inflamatórios cerebrais (CHEN et al., 2024). Uma meta-análise recente mostrou uma redução estatisticamente significativa em escores de depressão em pacientes tratados com GLP-1RAs em comparação com placebo (SMD = -0,12) (CHEN et al., 2024).

Outro efeito bem estabelecido dos GLP-1RAs é a perda de peso. O retardo no esvaziamento gástrico, o aumento da saciedade e a redução do apetite contribuem para uma perda ponderal média de 3 a 6 kg, sendo mais acentuada com semaglutida e tirzepatida (MARX et al., 2022). Além disso, observam-se benefícios na redução da circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e triglicérides.

Apesar dos múltiplos benefícios, os GLP-1RAs também apresentam potenciais efeitos adversos. Os mais comuns são gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Esses sintomas tendem a ser mais frequentes durante as fases iniciais ou de titulação da dose e são dose-dependentes (WHARTON et al., 2022). Em alguns casos, pode haver descontinuação do tratamento, especialmente nas indicações para obesidade, quando doses mais altas são utilizadas. Um possível risco de distúrbios tireoidianos foi sugerido por estudos em modelos animais e dados observacionais.

Embora o risco de câncer medular da tireoide não tenha sido confirmado em humanos, observou-se uma associação modesta com maior incidência de disfunções tireoidianas em geral (HU et al., 2022). Por esse motivo, esses fármacos são contraindicados em pacientes com histórico pessoal ou familiar de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou carcinoma medular de tireoide.

## CONCLUSÃO

O uso de agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 representa um avanço relevante na terapêutica antidiabética, devido à sua eficácia no controle glicêmico, redução de peso e benefícios cardiovasculares. A literatura revisada evidencia que esses agentes são especialmente indicados para pacientes com obesidade ou alto risco cardiovascular, contribuindo para uma abordagem mais personalizada do tratamento. No entanto, apesar de seu perfil de segurança geralmente favorável, esses medicamentos podem estar associados a efeitos adversos gastrointestinais, risco de pancreatite e alto custo, o que pode limitar seu uso em determinados contextos. Assim, conclui-se que, embora promissores, os agonistas de GLP-1 devem ser prescritos com cautela, considerando-se os benefícios e possíveis riscos, sempre com foco na individualização da terapêutica e na melhora da qualidade de vida do paciente com DM2.

## REFERÊNCIAS

1. Arneth B, Arneth R, Shams M. Metabolomics of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019 May 18;20(10):2467. doi: 10.3390/ijms20102467. PMID: 31109071; PMCID: PMC6566263.
2. ARTASENSI, A. et al. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1987, 23 abr. 2020.
3. BEZIN, J. et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. **Diabetes Care**, v. 46, n. 2, 10 nov. 2022.
4. CHEN, X. et al. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 32, n. 1, 1 ago. 2023.
5. CORNELL, S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 45, n. S1, p. 17–27, set. 2020.
6. HU, W. et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 11 jul. 2022.
7. MARX, N. et al. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. **Circulation**, v. 146, n. 24, p. 1882–1894, 13 dez. 2022.
8. MŁYNARSKA, E. et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 3, p. 1094, 27 jan. 2025.
9. PADHI, S.; NAYAK, A. K.; BEHERA, A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, n. 4, p. 110708, nov. 2020.
10. PUGLISI, S. et al. Effects of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on Renin-Angiotensin-Aldosterone System. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 21 out. 2021.
11. Ruy Lyra, Luciano Albuquerque, Saulo Cavalcanti, Marcos Tambascia, Wellington S. Silva Júnior e Marcello Casaccia Bertoluci. Manejo da terapia antidiabética no DM2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2024). DOI: 10.29327/5412848.2024-7, ISBN: 10.29327/5412848.2024-7.
12. SHETTY, R. et al. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 16, n. 3, p. 102427, mar. 2022.
13. SOUZA, A. K. DE A.; ARAÚJO, I. C. R. DE; OLIVEIRA, F. D. S. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, v. 30, p. 1, 23 mar. 2021.

14. SODHI, M. et al. Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. **JAMA**, v. 330, n. 18, 5 out. 2023.
15. TRUJILLO, J. M.; NUFFER, W.; SMITH, B. A. GLP-1 receptor agonists: an updated review of head-to-head clinical studies. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 12, p. 204201882199732, jan. 2021.
16. WHARTON, S. et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. **Postgraduate Medicine**, v. 134, n. 1, p. 14–19, 29 nov. 2021.
17. ZHAO, X. et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 23 ago. 2021.