



Comparação Estrutural e Farmacológica dos Agonistas do Receptor de GLP-1 e suas Implicações no Manejo do Peso Corporal

Structural and Pharmacological Comparison of GLP-1 Receptor Agonists and Their Implications for Body Weight Management

Ana Clara Fernandes de Souza

Universidade Federal de Goiás - Enfermeira. <http://lattes.cnpq.br/3999483130322536>

Marcelo Charles Gonçalves

Prefeitura Municipal de Belo Horizonte – Secretaria Municipal de Saúde - Enfermeiro.

Ludmilla Ferreira de Assis

Saúde Instituto de Análises Clínicas - Biomédica.

Rafael André Ferreira

Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG -Biomédico. <http://lattes.cnpq.br/0082269157843111>

Resumo: Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) constituem uma classe farmacológica de crescente relevância no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. Embora compartilhem o mesmo alvo farmacológico, esses medicamentos apresentam diferenças moleculares capazes de modificar significativamente sua farmacocinética, duração de ação, frequência de administração e resposta clínica. Este estudo teve como objetivo comparar características estruturais e farmacológicas de exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida, relacionando as modificações moleculares de cada fármaco às suas propriedades terapêuticas. Foi realizada revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e de abordagem qualitativa, mediante consulta às bases PubMed, SciELO, Scopus e ScienceDirect, considerando publicações entre 2010 e 2026. A análise demonstrou que os fármacos derivados do exendin-4 apresentam características distintas dos agonistas estruturados a partir do GLP-1 humano. Estratégias como substituição de aminoácidos, acilação com ácidos graxos e fusão a fragmentos de imunoglobulina aumentam a resistência à degradação enzimática e reduzem a depuração, possibilitando prolongamento expressivo da meia-vida. Entre os agentes analisados, a semaglutida apresenta uma das maiores durações de ação, enquanto exenatida e lixisenatida exercem efeito mais pronunciado sobre a glicemia pós-prandial. Conclui-se que os agonistas do receptor de GLP-1 não constituem um grupo farmacologicamente homogêneo e que suas particularidades estruturais devem ser consideradas na seleção terapêutica, especialmente diante da expansão de seu emprego no tratamento da obesidade.

Palavras-chave: GLP-1; agonistas do receptor de GLP-1; obesidade; semaglutida; farmacologia.

Abstract: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have become an increasingly relevant pharmacological class for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Although these drugs share the same pharmacological target, their molecular structures differ substantially, resulting in distinct pharmacokinetic profiles, duration of action, dosing schedules, and clinical responses. This study aimed to compare the structural and pharmacological

characteristics of exenatide, lixisenatide, liraglutide, dulaglutide, and semaglutide and to relate their molecular modifications to their therapeutic properties. A descriptive narrative literature review with a qualitative approach was conducted using PubMed, SciELO, Scopus, and ScienceDirect, considering publications from 2010 to 2026. The analysis showed that exendin-4-derived drugs differ structurally and pharmacologically from agonists derived from human GLP-1. Molecular strategies such as amino acid substitutions, fatty-acid acylation, and fusion with immunoglobulin fragments increase resistance to enzymatic degradation and decrease drug clearance, substantially extending plasma half-life. Among the agents analyzed, semaglutide exhibits one of the longest durations of action, whereas exenatide and liraglutide exert a more pronounced effect on postprandial glycemia. GLP-1 receptor agonists should therefore not be regarded as a pharmacologically homogeneous group, and their structural and pharmacokinetic differences should be considered in therapeutic decision-making, particularly in the expanding context of obesity treatment.

Keywords: GLP-1; GLP-1 receptor agonists; obesity; semaglutide; pharmacology.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 constituem importantes desafios contemporâneos de saúde pública, devido à elevada prevalência, ao caráter crônico e à associação com complicações metabólicas e cardiovasculares. A obesidade é uma doença complexa, multifatorial e recidivante, relacionada à resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, inflamação sistêmica e maior risco de doenças cardiovasculares, renais e hepáticas. Na diabetes mellitus tipo 2, o excesso de adiposidade agrava a resistência insulínica, tornando o manejo do peso componente central da estratégia terapêutica (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

As recomendações contemporâneas consideram a redução ponderal um dos principais objetivos terapêuticos em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 e excesso de adiposidade. Reduções entre 5% e 7% do peso corporal inicial podem melhorar a glicemia e fatores intermediários de risco cardiovascular, enquanto perdas superiores a 10%, quando sustentadas, estão associadas a benefícios metabólicos mais expressivos (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Nesse contexto, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) assumiram posição de destaque por promoverem controle glicêmico, redução ponderal e benefícios cardiometabólicos. Evidências demonstram efeitos relacionados à perda de peso e a desfechos cardiovasculares e renais, consolidando as terapias baseadas em GLP-1 entre as principais estratégias farmacológicas empregadas no diabetes tipo 2 e na obesidade (Marx *et al.*, 2022; Drucker, 2025). As recomendações de 2026 reforçam sua utilização em indivíduos com diabetes e sobrepeso ou obesidade, especialmente quando se buscam benefícios glicêmicos e cardiometabólicos adicionais (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

O GLP-1 é um hormônio incretínico produzido predominantemente pelas células enteroendócrinas L e liberado em resposta à chegada de nutrientes ao trato gastrointestinal. Sua ligação ao GLP-1R ativa mecanismos intracelulares relacionados ao aumento da adenosina monofosfato cíclico, favorecendo a secreção de insulina dependente da glicose. Simultaneamente, reduz a secreção de glucagon, modula o esvaziamento gástrico e atua em circuitos centrais relacionados à saciedade e à ingestão energética (Hinnen, 2017; Burcelin; Gourdy, 2017; Drucker, 2025).

A dependência da concentração de glicose explica o baixo potencial intrínseco de hipoglicemia dos agonistas do receptor de GLP-1 quando utilizados isoladamente, embora o risco aumente quando associados à insulina ou às sulfonilureias, podendo exigir reavaliação das doses desses agentes (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Além dos efeitos pancreáticos, o GLP-1 atua no sistema nervoso central, aumentando a saciedade e reduzindo a ingestão calórica, e no trato gastrointestinal, retardando o esvaziamento gástrico e contribuindo para menor elevação glicêmica pós-prandial. Seus efeitos cardiovasculares e renais ampliaram a compreensão dos agonistas de GLP-1 como terapias cardiometabólicas de ação sistêmica (Seufert; Gallwitz, 2014; Sposito *et al.*, 2018; Marx *et al.*, 2022; Drucker, 2025).

Evidências recentes reforçam essas repercussões. Meta-análise de 2025 envolvendo dez ensaios clínicos randomizados e 22.937 participantes com sobrepeso ou obesidade associou a semaglutida a resultados favoráveis em determinados desfechos cardiovasculares, renais e arrítmicos (Wu *et al.*, 2025). Outra meta-análise identificou benefícios relacionados à mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e infarto do miocárdio não fatal, reforçando sua relevância no contexto do risco cardiovascular associado à obesidade (Cleto *et al.*, 2025).

Apesar das ações fisiológicas do GLP-1, sua utilização terapêutica direta é limitada pela meia-vida extremamente curta, decorrente principalmente da rápida degradação pela dipeptidil-peptidase IV e da depuração acelerada. Essa limitação impulsionou o desenvolvimento de agonistas com maior resistência à degradação e duração de ação prolongada (Malm-Erfjelt *et al.*, 2010; Drucker, 2025).

O desenvolvimento desses fármacos envolveu estratégias como substituições de aminoácidos, redução da susceptibilidade à DPP-IV, conjugação com cadeias de ácidos graxos, aumento da ligação à albumina, fusão a proteínas de maior peso molecular e sistemas de liberação prolongada. Essas modificações alteram propriedades farmacocinéticas como absorção, distribuição, metabolismo, depuração e meia-vida, justificando diferenças posológicas e clínicas entre medicamentos que atuam sobre o mesmo receptor (Sanford, 2014; Madsbad, 2016; Drucker, 2025).

Exenatida e lixisenatida apresentam estrutura relacionada ao exendin-4, enquanto liraglutida, semaglutida e dulaglutida empregam diferentes estratégias para prolongar a exposição farmacológica. A liraglutida utiliza uma cadeia lipídica;

a semaglutida combina maior resistência enzimática com associação prolongada à albumina; e a dulaglutida utiliza associação a um fragmento Fc de imunoglobulina. Essas diferenças fazem com que a duração de ação varie de poucas horas a vários dias entre os integrantes da classe (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; Pedersen *et al.*, 2025).

Consequentemente, agonistas de ação curta tendem a exercer maior influência sobre a glicemia pós-prandial, enquanto os de ação prolongada mantêm ativação mais sustentada do receptor, com efeitos consistentes sobre glicemia de jejum, hemoglobina glicada e peso corporal. Dessa forma, a denominação geral “análogos de GLP-1” não deve ocultar diferenças farmacológicas relevantes entre as moléculas (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; Pedersen *et al.*, 2025).

A ampliação das indicações terapêuticas também modificou a utilização clínica da classe. Inicialmente empregados principalmente no diabetes mellitus tipo 2, alguns agonistas passaram a ser formalmente utilizados no tratamento farmacológico da obesidade devido à magnitude da perda ponderal e aos benefícios metabólicos associados (Vilsbøll *et al.*, 2012; Wharton *et al.*, 2023). Diretriz de 2025 inclui semaglutida 2,4 mg semanal e liraglutida 3 mg diária entre as opções farmacológicas para adultos com obesidade, quando adequadamente indicadas e associadas a intervenções comportamentais (Pedersen *et al.*, 2025).

A farmacoterapia da obesidade também passou a ser compreendida como estratégia potencialmente prolongada, pois a interrupção do tratamento pode ser acompanhada de recuperação ponderal e reaparecimento de fatores de risco cardiometabólicos (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; Pedersen *et al.*, 2025).

Entretanto, a popularização das chamadas “canetas para emagrecimento” trouxe desafios clínicos e sanitários, incluindo automedicação, utilização sem indicação adequada e manejo inadequado das doses. Náuseas, vômitos, diarreia, constipação e desconforto abdominal estão entre os eventos adversos mais frequentes, tornando necessária a individualização da dose segundo eficácia, objetivos terapêuticos e tolerabilidade (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

A resposta clínica também é heterogênea, podendo variar conforme características fisiológicas, comorbidades, exposição farmacológica, tolerabilidade e adesão. A comparação entre os medicamentos deve, portanto, considerar conjuntamente parâmetros estruturais, farmacocinéticos, farmacodinâmicos e clínicos.

Também é necessário diferenciar agonistas seletivos do receptor de GLP-1 das terapias incretínicas de ação múltipla. A tirzepatida apresenta atividade agonista sobre receptores de GIP e GLP-1 e, portanto, não deve ser classificada estritamente como agonista seletivo de GLP-1, embora essas terapias sejam frequentemente discutidas em conjunto devido à proximidade de suas indicações metabólicas (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026; Drucker, 2025).

Nesse contexto, a integração entre química estrutural e farmacologia clínica permite compreender como modificações moleculares determinam diferenças de resistência à degradação, ligação proteica, meia-vida, frequência de administração, controle glicêmico e efeito sobre o peso corporal. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo comparar as características estruturais e farmacológicas de exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida, relacionando suas modificações moleculares às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas e às repercussões clínicas no controle glicêmico, manejo do peso corporal e segurança terapêutica (Hinnen, 2017).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com abordagem qualitativa, caráter descritivo e finalidade comparativa. O delineamento foi escolhido por permitir a integração de evidências relacionadas à química estrutural, farmacologia, farmacocinética e utilização clínica dos principais agonistas do receptor de GLP-1.

A pesquisa bibliográfica contemplou as bases PubMed, SciELO, Scopus e ScienceDirect. Foram empregados termos relacionados aos agonistas do receptor de GLP-1 e aos medicamentos analisados, incluindo GLP-1 receptor agonists, semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, weight loss, structural comparison e injectable pens, combinados conforme a estratégia de busca adotada.

Foram considerados trabalhos publicados entre 2010 e 2026, incluindo ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e documentos técnico-científicos de entidades de referência. Foram excluídas publicações duplicadas, estudos considerados incompatíveis com o objeto da revisão, textos sem fundamentação científica e documentos cujas informações não contribuíssem diretamente para a comparação proposta.

A seleção ocorreu inicialmente mediante análise de títulos e resumos e, posteriormente, pela leitura integral dos trabalhos considerados pertinentes. Foram extraídas informações referentes à origem molecular dos fármacos, modificações estruturais, resistência à degradação enzimática, ligação a proteínas, meia-vida, frequência de administração, mecanismo de ação e repercussões metabólicas e clínicas.

Os achados foram submetidos à análise qualitativa e comparativa, buscando-se identificar relações entre estrutura molecular e comportamento farmacológico. Por se tratar de estudo baseado exclusivamente em literatura publicada e sem participação direta de seres humanos ou utilização de dados individuais identificáveis, não houve produção de dados clínicos primários.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

GLP-1: Bases Fisiológicas e Farmacológicas

O GLP-1 integra o sistema das incretinas e participa da resposta metabólica desencadeada pela chegada de nutrientes ao trato gastrointestinal. Após sua liberação pelas células enteroendócrinas, liga-se ao receptor GLP-1R, pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G. No pâncreas, essa interação aumenta a formação intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), favorecendo vias de sinalização relacionadas à secreção de insulina (Hinnen, 2017).

Uma característica particularmente relevante desse mecanismo é sua dependência da disponibilidade de glicose. Dessa forma, a estimulação da secreção de insulina ocorre predominantemente quando a glicemia está elevada, contribuindo para um perfil farmacológico distinto de agentes que estimulam a liberação de insulina independentemente da concentração glicêmica (American Diabetes Association, 2019; Elsayed *et al.*, 2023).

A ação do GLP-1 não se limita ao pâncreas. O hormônio interfere no esvaziamento gástrico e participa de circuitos do sistema nervoso central associados ao apetite e à saciedade. Essas propriedades ajudam a explicar por que a ativação farmacológica sustentada do GLP-1R pode produzir, além da redução da glicemia, diminuição da ingestão energética e perda de peso (Seufert; Gallwitz, 2014; Vilsbøll *et al.*, 2012).

Também têm sido descritas repercussões cardiovasculares associadas à classe, incluindo efeitos sobre a função endotelial e outros mecanismos envolvidos no risco aterosclerótico. A importância clínica dessas propriedades contribuiu para que os agonistas de GLP-1 passassem a ser compreendidos como agentes de atuação cardiometabólica, e não exclusivamente como medicamentos hipoglicemiantes (Sposito *et al.*, 2018; Marx *et al.*, 2022).

Evidências mais recentes ampliam essa compreensão ao demonstrar que a sinalização mediada pelo GLP-1R deve ser interpretada como parte de uma rede fisiológica integrada, envolvendo comunicação entre trato gastrointestinal, pâncreas, sistema nervoso central e diferentes tecidos periféricos. A ativação farmacológica prolongada desse receptor interfere não apenas na homeostase glicêmica, mas também nos mecanismos neuroendócrinos relacionados ao controle da ingestão alimentar e do balanço energético. Essa atuação multissistêmica constitui uma das bases para os efeitos metabólicos observados com as terapias baseadas em GLP-1 no tratamento contemporâneo do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade (Drucker, 2025).

No sistema nervoso central, os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 assumem particular importância para o controle ponderal. A sinalização em circuitos relacionados à saciedade e à recompensa alimentar contribui para a redução do apetite e da ingestão energética, enquanto os efeitos gastrointestinais complementam essa resposta por meio da modulação da motilidade e do esvaziamento gástrico.

Consequentemente, a perda de peso associada a esses medicamentos não pode ser atribuída a um único mecanismo, mas à integração de respostas periféricas e centrais decorrentes da ativação sustentada do GLP-1R (Drucker, 2025).

Essa característica também ajuda a explicar a mudança de posicionamento terapêutico da classe. As recomendações mais recentes passaram a considerar os benefícios dos agonistas do receptor de GLP-1 de maneira integrada, contemplando controle glicêmico, manejo do peso e redução de determinados riscos associados às doenças cardiometabólicas. Os Standards of Care in Diabetes - 2026 reforçam a importância das terapias baseadas em GLP-1 na abordagem farmacológica de indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, particularmente quando coexistem obesidade, excesso de peso ou condições que tornam desejáveis benefícios adicionais além da redução da glicemia (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Os efeitos cardiovasculares constituem outro componente relevante dessa expansão terapêutica. Evidências recentes obtidas especificamente com a semaglutida indicam que os benefícios clínicos podem ultrapassar a redução da hemoglobina glicada e do peso corporal. Em meta-análise publicada em 2025, foram observados efeitos favoráveis sobre determinados desfechos cardiovasculares, arrítmicos e renais em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, reforçando a natureza sistêmica das repercussões associadas à ativação farmacológica prolongada do eixo GLP-1 (Wu *et al.*, 2025).

Resultados semelhantes foram identificados por Cleto *et al.* (2025), cuja revisão sistemática e meta-análise avaliaram a segurança e os desfechos cardiovasculares associados à semaglutida em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Os achados demonstraram benefícios em determinados desfechos cardiovasculares e reforçaram a relevância de avaliar os agonistas do receptor de GLP-1 não somente pela capacidade de induzir redução ponderal, mas também por suas potenciais repercussões sobre o risco cardiometabólico (Cleto *et al.*, 2025).

Dessa maneira, a farmacologia contemporânea do GLP-1 ultrapassa o conceito clássico de uma incretina cuja principal função seria potencializar a secreção de insulina. A integração entre ações pancreáticas, gastrointestinais, centrais e cardiovasculares fundamenta a utilização crescente de seus agonistas como agentes de atuação metabólica abrangente. Ao mesmo tempo, as diferenças estruturais e farmacocinéticas existentes entre as moléculas disponíveis determinam intensidade, duração e características específicas da exposição ao GLP-1R, aspecto essencial para compreender as diferenças terapêuticas entre os integrantes dessa classe (Drucker, 2025; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

O GLP-1 fisiológico, contudo, permanece circulante por período muito curto, característica incompatível com sua utilização terapêutica direta. A obtenção de agonistas farmacologicamente úteis exigiu, portanto, modificações destinadas principalmente a dificultar a degradação enzimática e reduzir a depuração.

Evolução Molecular dos Agonistas do Receptor de GLP-1

O desenvolvimento dos agonistas do GLP-1R representa um exemplo da aplicação de estratégias de química medicinal e engenharia molecular para modificar a farmacocinética de peptídeos biologicamente ativos. Os primeiros representantes apresentavam duração de ação relativamente curta. Posteriormente, modificações estruturais permitiram o desenvolvimento de moléculas administradas uma vez ao dia e, em seguida, de agentes com aplicação semanal. Essa evolução ocorreu por diferentes mecanismos, não existindo uma única estratégia molecular comum a todos os fármacos (Hunt *et al.*, 2019).

A exenatida, por exemplo, tem origem estrutural no exendin-4 e apresenta resistência relativa à ação da DPP-IV. A liraglutida, em contraste, foi desenvolvida a partir de modificações relacionadas à sequência do GLP-1 humano e utiliza acilação com cadeia de ácido graxo como estratégia para prolongamento de sua permanência no organismo (Malm-Erfjelt *et al.*, 2010).

Nas moléculas de ação mais prolongada foram empregadas soluções ainda mais específicas. A dulaglutida utiliza associação de estruturas semelhantes ao GLP-1 com fragmento Fc de imunoglobulina, aumentando substancialmente o tamanho molecular e reduzindo a velocidade de depuração (Sanford, 2014). A semaglutida utiliza substituição de aminoácido associada a uma cadeia lipídica que favorece forte interação com albumina, proporcionando duração de ação compatível com administração semanal (Hunt *et al.*, 2019).

Avanços recentes reforçam que essas estratégias de engenharia molecular são determinantes para a elevada exposição sistêmica dos agonistas de longa duração, uma vez que a redução da depuração e o prolongamento da permanência na circulação permitem ativação sustentada do GLP-1R, favorecendo maior estabilidade farmacodinâmica, menor frequência de administração e efeitos prolongados sobre controle glicêmico, saciedade e peso corporal; nesse contexto, as características estruturais da semaglutida exemplificam como modificações destinadas à resistência enzimática e à ligação prolongada à albumina podem resultar em propriedades farmacocinéticas particularmente favoráveis à administração semanal (Drucker, 2025).

Portanto, o prolongamento da atividade farmacológica observado ao longo da evolução da classe resulta diretamente da manipulação estrutural das moléculas. Essas modificações não representam apenas diferenças químicas, pois repercutem sobre frequência de administração, exposição sistêmica e utilização clínica (Hunt *et al.*, 2019).

Comparação Estrutural e Farmacológica

Os agonistas avaliados podem ser inicialmente diferenciados de acordo com sua origem molecular. Exenatida e lixisenatida são estruturalmente relacionadas ao exendin-4, enquanto liraglutida, semaglutida e dulaglutida utilizam estratégias baseadas em estruturas relacionadas ao GLP-1 humano. A exenatida compartilha aproximadamente 53% de homologia com o GLP-1 humano e apresenta maior

resistência à degradação pela DPP-IV. Sua formulação convencional possui meia-vida relativamente curta, aproximadamente 2,4 horas, justificando a necessidade de administrações mais frequentes. O desenvolvimento posterior de uma formulação de liberação prolongada possibilitou administração semanal (Christensen; Knop, 2010; Madsbad, 2016).

A lixisenatida também é derivada do exendin-4 e contém modificações na região C-terminal. Apresenta duração relativamente curta quando comparada aos agonistas de ação prolongada e exerce efeito particularmente relevante sobre a glicemia pós-prandial, em parte devido à influência sobre o esvaziamento gástrico (Eng *et al.*, 2014; Guja *et al.*, 2023).

A liraglutida possui estrutura baseada no GLP-1 humano e apresenta uma cadeia de ácido graxo C16. Essa modificação favorece a interação reversível com a albumina e reduz a velocidade de eliminação. Sua meia-vida aproximada de 13 horas possibilita administração uma vez ao dia (Malm-Erjefält *et al.*, 2010; Burcelin; Gourdy, 2017).

A semaglutida representa uma otimização adicional dessa estratégia. A substituição de aminoácido em região suscetível à DPP-IV aumenta a resistência à degradação, enquanto sua cadeia lipídica C18 favorece associação prolongada à albumina. Como resultado, a molécula apresenta meia-vida de aproximadamente uma semana, permitindo aplicação subcutânea semanal (Hunt *et al.*, 2019; Husain *et al.*, 2019).

A dulaglutida utiliza um mecanismo estrutural diferente. A associação de duas sequências análogas ao GLP-1 a um fragmento Fc de IgG4 origina uma molécula de elevado peso molecular e baixa depuração, apresentando meia-vida aproximada de 120 horas e administração semanal (Sanford, 2014).

As diferenças farmacocinéticas decorrentes dessas modificações estruturais apresentam relevância clínica direta, uma vez que a exposição prolongada aos agonistas do GLP-1R favorece esquemas posológicos menos frequentes e a manutenção dos efeitos metabólicos ao longo do tratamento. Além do controle glicêmico, evidências contemporâneas destacam a importância dos agonistas de ação prolongada no manejo da obesidade, particularmente pela capacidade de promover reduções clinicamente relevantes do peso corporal quando adequadamente indicados e associados às demais estratégias terapêuticas (Pedersen *et al.*, 2025).

Nesse sentido, o Quadro 1 sintetiza as principais diferenças estruturais e farmacocinéticas entre exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida e dulaglutida, permitindo visualizar a relação entre a arquitetura molecular e as características farmacológicas de cada fármaco.

Quadro 1 – Comparação estrutural e farmacocinética dos agonistas do receptor de GLP-1

Fármaco	Base estrutural	Principal estratégia molecular	Meia-vida aproximada	Administração	Característica farmacológica predominante
Exenatida	Exendin-4	Resistência à DPP-IV	2,4 h	2 vezes/dia; formulação prolongada semanal	Maior influência pós-prandial
Lixisenatida	Exendin-4 modificado	Modificação/ extensão C-terminal	3 h	1 vez/dia	Maior influência pós-prandial
Liraglutida	GLP-1 humano modificado	Acilação com cadeia C16	13 h	1 vez/dia	Ação sustentada sobre glicemia e saciedade
Semaglutida	GLP-1 humano modificado	Substituição de aminoácido e cadeia C18	≈ 160 h	1 vez/semana	Ação prolongada e importante efeito ponderal
Dulaglutida	Análogo de GLP-1 ligado a Fc	Fusão ao fragmento Fc de IgG4	≈ 120 h	1 vez/semana	Ação prolongada

Fonte: Elaborada pelo autor com base em Christensen e Knop (2010), Malm-Erfjält *et al.* (2010), Sanford (2014), Madsbad (2016), Hunt *et al.* (2019), Husain *et al.* (2019), Eng *et al.* (2014) e Guja *et al.* (2023).

A comparação evidencia que pequenas alterações na composição de um peptídeo podem produzir grandes modificações farmacocinéticas. Enquanto exenatida e lixisenatida permanecem por períodos relativamente curtos no organismo, as estratégias empregadas na semaglutida e na dulaglutida possibilitam exposição farmacológica de vários dias.

Repercussões Clínicas das Diferenças Estruturais

A duração da exposição ao receptor interfere diretamente no padrão de resposta terapêutica. Agonistas de ação curta apresentam influência pronunciada sobre a glicemia pós-prandial, enquanto agentes de ação prolongada mantêm estimulação mais contínua do receptor, produzindo efeitos relevantes sobre glicemia de jejum, hemoglobina glicada e controle ponderal (Trujillo; Nuffer; Ellis, 2015; Madsbad, 2016).

Os efeitos sobre o peso corporal constituem uma das características que mais ampliaram o interesse pela classe. Revisões e estudos clínicos demonstraram que a estimulação farmacológica do GLP-1R pode promover perda ponderal significativa, embora a magnitude do efeito varie entre os diferentes medicamentos (Vilsbøll *et al.*, 2012).

A semaglutida ganhou especial destaque devido à combinação entre elevada duração de ação e efeitos sobre controle metabólico e peso. Sua longa meia-vida permite a manutenção da estimulação farmacológica durante o intervalo semanal entre as administrações. Além da formulação injetável, o desenvolvimento de uma apresentação oral demonstrou que estratégias farmacotécnicas podem ampliar as vias de utilização dessa classe (Husain *et al.*, 2019; Hunt *et al.*, 2019).

A dulaglutida também apresenta longa duração, embora sua arquitetura molecular seja substancialmente diferente da semaglutida. Essa observação reforça que diferentes estratégias químicas podem alcançar o mesmo objetivo farmacocinético: prolongar a exposição ao GLP-1R e reduzir a frequência de administração.

Evidências mais recentes reforçam que a individualização terapêutica deve considerar simultaneamente a magnitude da redução ponderal, o controle glicêmico, a presença de comorbidades e a capacidade de manutenção do tratamento a longo prazo. As diretrizes atuais para o manejo farmacológico da obesidade destacam que os agonistas do receptor de GLP-1 de maior eficácia podem produzir benefícios metabólicos clinicamente relevantes, mas a resposta deve ser avaliada de maneira individual e acompanhada continuamente quanto à efetividade e à tolerabilidade. Nesse sentido, a seleção do agente não deve se basear exclusivamente na meia-vida ou na conveniência posológica, mas no equilíbrio entre eficácia, segurança, objetivos terapêuticos e características clínicas do indivíduo (Pedersen *et al.*, 2025; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

A redução da frequência posológica pode representar vantagem prática em tratamentos crônicos, especialmente quando a adesão é considerada. Entretanto, a duração de ação não deve ser interpretada isoladamente como sinônimo de superioridade terapêutica. A escolha do medicamento deve contemplar eficácia metabólica, objetivos clínicos, tolerabilidade, risco cardiovascular, condições associadas e características individuais do paciente.

Segurança e Racionalidade no Emprego para Controle do Peso

A ampliação do uso dos agonistas de GLP-1 no tratamento da obesidade modificou a percepção pública desses medicamentos. A popularização das formulações injetáveis favoreceu sua associação simplificada à ideia de “canetas para emagrecer”, embora se trate de agentes farmacologicamente complexos e sujeitos a indicações, contraindicações e acompanhamento clínico (Pedersen *et al.*, 2025; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Os eventos adversos gastrointestinais estão entre as manifestações mais frequentemente associadas à classe, especialmente durante o início do tratamento e os períodos de escalonamento da dose. Diferenças entre moléculas, doses e esquemas terapêuticos devem, entretanto, ser consideradas antes de generalizar o perfil de segurança de um medicamento para todos os integrantes da classe (Cleto *et al.*, 2025).

Outro aspecto importante é que nem todo emprego de um agonista de GLP-1 com finalidade de redução ponderal deve ser automaticamente classificado como uso off-label. A classificação depende do medicamento, da apresentação, da dose, da indicação oficialmente autorizada e do contexto regulatório correspondente (Pedersen *et al.*, 2025; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

Do ponto de vista farmacêutico, a expansão dessas terapias exige orientação adequada sobre administração, conservação, adesão, reconhecimento de eventos adversos e necessidade de acompanhamento profissional. A farmacovigilância assume relevância adicional diante da rápida expansão da utilização desses medicamentos (Drucker, 2025; Cleto *et al.*, 2025).

Implicações da Comparação Farmacológica

A análise conjunta demonstra que a denominação “agonistas do receptor de GLP-1” reúne medicamentos farmacologicamente heterogêneos. Embora o receptor-alvo seja compartilhado, diferenças na estrutura química modificam a resistência enzimática, ligação a proteínas, depuração e meia-vida e, consequentemente, influenciam a frequência de administração e o perfil de resposta (Madsbad, 2016; Drucker, 2025).

Em termos estruturais, observa-se uma trajetória de desenvolvimento direcionada ao prolongamento progressivo da ação farmacológica. A evolução de moléculas com administração diária ou mais frequente para medicamentos de uso semanal demonstra a importância da engenharia molecular na melhoria da conveniência terapêutica (Christensen; Knop, 2010; Drucker, 2025).

A semaglutida representa um exemplo particularmente expressivo desse processo, pois combina modificações que aumentam a resistência à degradação com elevada ligação à albumina. A dulaglutida alcança finalidade semelhante por uma estratégia completamente distinta, baseada no aumento do tamanho molecular mediante fusão proteica (Sanford, 2014; Hunt *et al.*, 2019).

Exenatida e lixisenatida, por outro lado, demonstram que agonistas de menor duração não são simplesmente versões inferiores das moléculas de ação prolongada. Seu perfil farmacodinâmico, especialmente a influência sobre componentes pós-prandiais, demonstra que duração de ação e padrão terapêutico precisam ser avaliados conjuntamente (Trujillo; Nuffer; Ellis, 2015; Madsbad, 2016).

Assim, a escolha entre os diferentes agonistas não deve ser realizada exclusivamente com base na popularidade do medicamento ou na magnitude esperada da perda ponderal. A decisão terapêutica deve considerar indicação clínica, características farmacológicas, evidências disponíveis, segurança e individualização do tratamento (Pedersen *et al.*, 2025; American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2026).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comparação dos agonistas do receptor de GLP-1 evidencia uma relação direta entre estrutura molecular e comportamento farmacológico. Embora esses medicamentos compartilhem a capacidade de ativar o GLP-1R, diferentes estratégias de modificação molecular resultam em perfis distintos de resistência enzimática, ligação proteica, depuração, meia-vida e frequência de administração.

Exenatida e lixisenatida, estruturalmente relacionadas ao exendin-4, apresentam duração de ação relativamente menor e influência particularmente relevante sobre componentes pós-prandiais. Liraglutida, semaglutida e dulaglutida empregam diferentes estratégias de prolongamento farmacocinético, possibilitando uma exposição farmacológica mais sustentada e menor frequência de administração.

Entre os fármacos analisados, a semaglutida se destaca pela longa meia-vida decorrente da combinação entre resistência à degradação e forte associação à albumina, enquanto a dulaglutida demonstra que o prolongamento da ação também pode ser obtido pelo aumento do tamanho molecular por meio de fusão proteica.

Esses achados demonstram que os agonistas do receptor de GLP-1 não devem ser considerados uma classe homogênea. As particularidades moleculares e farmacocinéticas precisam integrar a seleção do tratamento, juntamente com a eficácia, a segurança, as condições clínicas associadas, os objetivos terapêuticos e as características individuais do paciente.

A crescente utilização desses agentes no manejo da obesidade reforça a necessidade de prescrição racional, acompanhamento profissional e farmacovigilância. Nesse contexto, o conhecimento das diferenças estruturais e farmacológicas entre os agonistas de GLP-1 é essencial para a utilização segura e baseada em evidências dessas terapias.

REFERÊNCIAS

AMERICAN Diabetes Association Professional Practice Committee. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. **Diabetes Care**, v. 49, supl. 1, p. S166–S182, 2026. DOI: 10.2337/dc26-S008.

AMERICAN Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2026. **Diabetes Care**, v. 49, supl. 1, 2026. DOI: 10.2337/dc26-S009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. **Diabetes Care**, v. 42, suppl. 1, p. S90–S102, 2019.

BAKER, D. E. Insulin degludec/liraglutide. **Hospital Pharmacy**, v. 52, n. 5, p. 374–380, 2017.

BURCELIN, R.; GOURDY, P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 1, p. 86–98, 2017.

CHRISTENSEN, M.; KNOP, F. K. Once-weekly GLP-1 agonists: how do they differ from exenatide and liraglutide? **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 2, p. 124–132, 2010.

CHUDLEIGH, R. A.; PLATTS, J.; BAIN, S. C. Comparative effectiveness of long-acting GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a short review on the emerging data. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 433–438, 2020.

CLETO, A. S. *et al.* Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 49, n. 1, p. 21–30, 2025. DOI: 10.1038/s41366-024-01646-9.

DRUCKER, D. J. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 24, p. 631–650, 2025. DOI: 10.1038/s41573-025-01183-8.

ELSAYED, N. A. *et al.* Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes – 2023. **Diabetes Care**, v. 46, suppl. 1, p. S140–S157, 2023.

ENG, C.; KRAMER, C. K.; ZINMAN, B.; RETNAKARAN, R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 384, n. 9961, p. 2228–2234, 2014.

GOURGARI, E. *et al.* A comprehensive review of the FDA-approved labels of diabetes drugs: indications, safety, and emerging cardiovascular safety data. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 31, n. 12, p. 1719–1727, 2017.

GUJA, C. *et al.* iGlarLixi (insulin glargine 100 U/ml plus lixisenatide) is effective and well tolerated in people with uncontrolled type 2 diabetes regardless of age: a REALI pooled analysis of prospective real-world data. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 6, p. 1723–1730, 2023.

HINNEN, D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 30, n. 3, p. 202–210, 2017.

HUNT, B. *et al.* Once-weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 7, n. 1, e000705, 2019.

HUSAIN, M. *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 9, p. 841–851, 2019.

JANZEN, K. M.; STEUBER, T. D.; NISLY, S. A. GLP-1 agonists in type 1 diabetes mellitus. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 50, n. 8, p. 656–665, 2016.

MADSBAD, S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 4, p. 317–332, 2016.

MALM-ERJEFÄLT, M. *et al.* Metabolism and excretion of the once-daily human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy male subjects and its in vitro degradation by dipeptidyl peptidase IV and neutral endopeptidase. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 38, n. 11, p. 1944–1953, 2010.

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, 2022.

NAUCK, M. A. *et al.* Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52-week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. **Diabetologia**, v. 59, n. 2, p. 266–274, 2016.

PEDERSEN, S. D. *et al.* Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. **CMAJ**, v. 197, n. 27, p. E797–E809, 2025. DOI: 10.1503/cmaj.250502.

SANFORD, M. **Dulaglutide: first global approval.** **Drugs**, v. 74, n. 17, p. 2097–2103, 2014.

SEUFERT, J.; GALLWITZ, B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 16, n. 8, p. 673–688, 2014.

SPOSITO AC, BERWANGER O, DE CARVALHO LSF, SARAIVA JFK. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data. **Cardiovasc Diabetol.** 2018 Dec 13;17(1):157. doi: 10.1186/s12933-018-0800-2. Erratum in: **Cardiovasc Diabetol.** 2019 Mar 1;18(1):23. doi: 10.1186/s12933-019-0825-1. PMID: 30545359; PMCID: PMC6292070.

TRUJILLO, J. M.; NUFFER, W.; ELLIS, S. L. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. **Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism**, v. 6, n. 1, p. 19–28, 2015.

VILSBØLL, T. *et al.* **Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials.** **BMJ**, v. 344, d7771, 2012.

WHARTON, S. *et al.* Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 10, p. 877–888, 2023.

WU, R. *et al.* Effect of semaglutide on arrhythmic, major cardiovascular, and renal

outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 30, art. 835, 2025. DOI: 10.1186/s40001-025-03124-y.

ZHENG, S. L. *et al.* Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 319, n. 15, p. 1580–1591, 2018.