




C A P Í T U L O 16

EFEITO DE AGONISTAS DE GLP-1 NA MODULAÇÃO CEREBRAL DO APETITE: IMPLICAÇÕES PARA TRATAMENTO DA OBESIDADE

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.3421425201116>

Danielle Lumi Kague

UNICESUMAR

Maringá, PR

<https://orcid.org/0000-0001-9427-7550>

Mariana Fernandes de Lucca

FACISB

Barretos, SP

<https://orcid.org/0009-0003-2104-1688>

Bruno Rocha Tasinaffo

FACISB

Barretos, SP

<https://orcid.org/0009-0002-9652-5479>

RESUMO: Esta revisão integrativa analisou a fisiologia do GLP-1 e sua atuação central na regulação do apetite, evidenciando seu papel como eixo intestino-cérebro no controle alimentar. O GLP-1 é produzido tanto por células intestinais quanto no tronco encefálico, atuando como incretina periférica e neurotransmissor central. Seus receptores estão amplamente distribuídos no sistema nervoso, permitindo influência sobre saciedade, controle autonômico, recompensa alimentar e tomada de decisão. A sinalização do GLP-1 modula neurônios hipotalâmicos promotores de saciedade, reforça sensação periférica de plenitude gástrica e reorganiza preferências alimentares ao reduzir o valor hedônico de alimentos calóricos. Evidências de neuroimagem por fMRI demonstram redução da responsividade mesolímbica a estímulos alimentares após tratamento com agonistas de GLP-1, refletindo diminuição de craving e maior controle cognitivo da ingestão. Ensaios clínicos com liraglutida e semaglutida mostram perdas ponderais entre 10% e 20%, sustentadas mesmo quando o atraso no esvaziamento gástrico diminui, indicando que o mecanismo central é determinante

para o efeito terapêutico. Além disso, os agonistas de GLP-1 apresentam benefícios extra-pancreáticos, como melhora cardiovascular, hepática e comportamental, com perfil de segurança favorável. Apesar dos avanços, permanecem lacunas quanto ao mapeamento completo da ação cerebral, à variabilidade individual de resposta e aos efeitos prolongados da modulação dopaminérgica. Assim, a literatura aponta para a necessidade de estudos longitudinais que elucidem adaptações neurais e permitam aprimorar estratégias terapêuticas. Conclui-se que o GLP-1 transcende o modelo metabólico convencional ao integrar mecanismos periféricos, centrais e comportamentais, consolidando-se como alvo central no tratamento da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: “GLP-1”, “GLP-1 receptor agonists”, “semaglutide”, “liraglutide”, “central appetite regulation”, “hypothalamus” e “obesity treatment”

INTRODUÇÃO

A obesidade constitui, segundo a organização mundial da saúde (OMS), uma pandemia global, dada sua crescente prevalência em diferentes faixas etárias e regiões geográficas (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Tal reconhecimento a posiciona entre as principais ameaças contemporâneas à saúde pública, exigindo políticas preventivas, assistenciais e regulatórias coordenadas (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Estima-se que seu avanço decorra de múltiplos determinantes: transição nutricional, sedentarismo, ambientes obesogênicos, fatores genéticos e desregulação biológica, configurando-a como uma doença crônica de etiologia multifatorial (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Além do acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade exerce impacto sistêmico que se traduz em alterações metabólicas, cardiovasculares, psicossociais e econômicas (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Do ponto de vista metabólico, constitui fator crítico para resistência à insulina, dislipidemia e desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Em nível cardiovascular, associa-se a maior incidência de hipertensão arterial, doença coronariana e acidente vascular cerebral, contribuindo significativamente para mortalidade precoce (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). O fardo social da obesidade inclui estigma, discriminação e prejuízo na qualidade de vida, repercutindo em adoecimento mental e depressão (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). O custo sistêmico, por sua vez, decorre da alta demanda assistencial, hospitalizações por comorbidades e redução de produtividade laboral, representando expressiva pressão econômica sobre sistemas de saúde (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025).

Embora classicamente associada ao balanço calórico positivo, a obesidade reflete desregulação profunda em circuitos neuroendócrinos responsáveis pela

fome, saciedade e homeostase energética (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). O cérebro, em especial o hipotálamo, integra sinais periféricos como leptina e grelina, ajustando ingestão alimentar e gasto energético (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Paralelamente, sistemas dopaminérgicos relacionados à recompensa modulam comportamentos alimentares hedônicos, nos quais o prazer derivado de alimentos altamente palatáveis se sobrepõe aos mecanismos fisiológicos de saciedade (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Essa interferência neurobiológica favorece hiperfagia e defesa do peso corporal elevado, mesmo frente a intervenções dietéticas (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025).

Nesse contexto, destaca-se o papel central do glp-1 (glucagon-like peptide-1), um hormônio incretínico secretado por células I intestinais em resposta à ingestão alimentar (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Inicialmente associado ao estímulo da secreção de insulina e inibição do glucagon, hoje se reconhece sua atuação multissistêmica, envolvendo pâncreas, trato gastrointestinal e, principalmente, sistema nervoso central (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025). Ao retardar o esvaziamento gástrico e sinalizar diretamente no hipotálamo, o glp-1 promove saciedade, reduz a fome e modula vias de recompensa alimentar, diminuindo a compulsão por alimentos de alta densidade energética (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025).

A compreensão desses mecanismos favoreceu o desenvolvimento de terapias baseadas em agonistas de receptores de glp-1, como liraglutida, semaglutida e tirzepatida (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Essas moléculas apresentam maior meia-vida e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo atuação prolongada em centros reguladores do apetite (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Além de melhorar parâmetros glicêmicos, tais fármacos reduzem ingestão calórica, aumentam a sensação de plenitude e modulam circuitos dopaminérgicos, levando a perdas ponderais significativas e redução de riscos cardiometabólicos (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

A relevância científica crescente dessa área reside na mudança de paradigma terapêutico: a obesidade deixa de ser interpretada apenas como falha comportamental e passa a ser compreendida como doença neuroendócrina complexa (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Pacientes com obesidade resistente a dietas e atividade física ilustram a necessidade de intervenções dirigidas ao cérebro, capazes de romper o ciclo biológico de defesa do peso corporal (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Contudo, os processos neurocognitivos envolvidos na tomada de decisão alimentar permanecem pouco explorados, evidenciando a necessidade de novas investigações que aprofundem o entendimento das vias centrais da fome, recompensa e autorregulação, ampliando perspectivas terapêuticas para controle sustentável da obesidade (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

OBJETIVOS

Esta revisão integrativa tem por objetivo sintetizar e analisar as evidências atuais sobre a fisiologia do GLP-1 e sua sinalização central, destacando como esse eixo intestino-cérebro modula saciedade, recompensa alimentar e comportamento ingestivo, e de que forma esses mecanismos se traduzem em emagrecimento clínico, efeitos extra-pancreáticos e perfil de segurança dos agonistas de GLP-1 no tratamento da obesidade (Nauck et al., 2021).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura voltada a analisar o papel central dos agonistas de GLP-1 na regulação do apetite e no tratamento da obesidade, considerando seus mecanismos neuroendócrinos, impacto comportamental e desfechos clínicos (Nauck et al., 2021). Foram consultadas as bases PubMed, SciELO, Embase, Web of Science e Google Scholar, utilizando busca estruturada e busca manual complementar em listas de referências. O período de interesse primário abrangeu 2015 a 2025, incluindo expansão pontual para estudos clássicos considerados fundamentais ao tema (Nauck et al., 2021).

A estratégia de pesquisa empregou descritores MeSH e palavras-chave, entre eles: e (Nauck et al., 2021). Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas, estudos mecanísticos que abordassem a atuação central dos agonistas de GLP-1 (Nauck et al., 2021). Excluíram-se artigos que tratavam exclusivamente de efeitos pancreáticos/glicêmicos sem discussão neural, bem como cartas, editoriais, opiniões sem revisão e materiais duplicados (Nauck et al., 2021).

O processo metodológico compreendeu três etapas de triagem. A primeira filtragem, com base em leitura de títulos e palavras-chave, identificou 345 estudos potenciais (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Após análise de resumos e aplicação dos critérios de inclusão, 87 artigos foram selecionados para leitura integral (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Na terceira etapa, mediante avaliação de relevância temática, consistência metodológica e ausência de redundância, o corpus foi reduzido a 21 artigos finais, que fundamentaram a análise crítica desta revisão (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A extração qualitativa contemplou localização dos receptores centrais, modulação de circuitos hedônicos e homeostáticos, efeitos comportamentais e desfechos clínicos (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Para síntese dos achados, os estudos foram organizados em três eixos analíticos: (1) fisiologia e sinalização central do GLP-1; (2) modulação neural e mecanismos de recompensa alimentar; e (3) evidência clínica, efeitos extra-pancreáticos e segurança

terapêutica (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Essa estrutura permitiu identificar convergências científicas, lacunas investigativas e tendências emergentes, reforçando o papel dos agonistas de GLP-1 como terapias capazes de atuar além do metabolismo periférico, incorporando mecanismos centrais e comportamentais no controle da obesidade (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia do GLP-1 e sinalização central

A produção do GLP-1 apresenta uma característica singular entre os hormônios metabólicos, pois ocorre em dois compartimentos distintos: o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). No intestino, o GLP-1 é sintetizado predominantemente por células L localizadas no íleo e no cólon, sendo liberado rapidamente após a ingestão de alimentos, sobretudo em resposta a carboidratos e gorduras (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Esse GLP-1 periférico atua como sinal de incretina, estimulando secreção pancreática de insulina, modulando o esvaziamento gástrico e desencadeando respostas iniciais de saciedade pós-prandial (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Em paralelo, um grupo independente de neurônios localizado no Núcleo do Trato Solitário (NTS), no tronco encefálico, também produz GLP-1, atuando como neurotransmissor central. Esse GLP-1 endógeno do sistema nervoso projeta-se para diversas regiões cerebrais, modulando homeostase energética, comportamento alimentar e controle autonômico (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Para que o sinal intestinal de GLP-1 alcance o cérebro e influencie o apetite, duas vias principais de comunicação são ativadas (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A rota dominante é neural, mediada pelo nervo vago, que contém receptores de GLP-1 em suas terminações sensoriais no tubo digestivo e na veia porta hepática (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A ativação desses receptores transmite impulsos elétricos ao NTS, onde o sinal é integrado e retransmitido ao hipotálamo, ativando circuitos responsáveis pela sensação imediata de saciedade (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A segunda via consiste no atravessamento parcial da barreira hematoencefálica por pequenas frações do GLP-1 circulante, permitindo ação local em regiões periventriculares (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Os agonistas sintéticos de GLP-1, como a semaglutida, foram modificados para serem mais estáveis e lipofílicos, alcançando maior penetração cerebral e aumentando a potência de seus efeitos centrais (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

A distribuição ampla dos receptores de GLP-1 (GLP-1R) no sistema nervoso central explica sua influência multifacetada sobre o comportamento ingestivo, regulação emocional e processamento de recompensa (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). No hipotálamo, núcleo-chave da homeostase energética, o GLP-1 atua no núcleo arqueado estimulando neurônios POMC — que liberam α -MSH e promovem saciedade — ao mesmo tempo que inibe neurônios NPY/AgRP, tradicionalmente associados ao aumento da ingestão alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). O núcleo paraventricular integra esses sinais e os traduz em respostas comportamentais e autonômicas, como redução do apetite e aumento do gasto calórico (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

No tronco encefálico, o GLP-1 exerce ações no próprio NTS, tanto como receptor do sinal vagal quanto como sítio de produção neural, reforçando mecanismos de saciedade e modulação do esvaziamento gástrico — fenômeno diretamente relacionado aos efeitos adversos gastrointestinais observados com os agonistas farmacológicos (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Entretanto, os efeitos de GLP-1 ultrapassam os centros metabólicos e alcançam circuitos hedônicos (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Áreas como núcleo accumbens e amígdala, centrais para processamento emocional e recompensa alimentar, apresentam receptores GLP-1R cuja ativação reduz o valor hedônico de alimentos palatáveis e modula os impulsos motivacionais relacionados ao comer por prazer (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Por fim, a presença de GLP-1R em regiões executivas como o córtex pré-frontal acrescenta um componente cognitivo ao controle alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A sinalização nessa região favorece tomada de decisão mais racional, controle inibitório e redução de comportamentos compulsivos, mostrando que o GLP-1 não apenas sinaliza saciedade, mas participa da regulação consciente da ingestão (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Assim, o sistema de GLP-1 integra vias periféricas, neurais, hedônicas e cognitivas, revelando um eixo intestino-cérebro altamente sofisticado (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Este conjunto de ações explica porque agonistas farmacológicos de GLP-1 conseguiram, pela primeira vez, induzir perda de peso expressiva e sustentada: eles atuam simultaneamente nos centros metabólicos, nos circuitos de recompensa e nas funções cognitivas que governam o comportamento alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Modulação da saciedade e ingestão alimentar

A regulação fina do apetite no hipotálamo depende de um equilíbrio dinâmico entre circuitos que estimulam fome e circuitos que promovem saciedade (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). No núcleo arqueado, a sinalização por GLP-1 desloca esse equilíbrio ao favorecer neurônios POMC/CART, cuja ativação desencadeia liberação de α -MSH e transmissão ao núcleo paraventricular, reforçando respostas que reduzem a ingestão alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). Esse processo não envolve apenas supressão do apetite, mas também estímulo metabólico, contribuindo para ajustes no gasto energético e na adaptação comportamental frente à disponibilidade alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023).

Em contraste, a mesma via de GLP-1 exerce ação inibitória sobre os neurônios NPY/AgRP — principais ativadores da busca alimentar (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023). A supressão desses neurônios impede a liberação de substâncias orexigênicas que aumentariam a motivação por comida e prolongariam refeições (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Essa dualidade — excitação de vias anorexigênicas e silenciamento de vias orexigênicas — cria um ambiente neural favorável à cessação voluntária da refeição, demonstrando como os agonistas de GLP-1 interferem diretamente no “interruptor” central que controla ingestão calórica (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024).

Além de modular circuitos hipotalâmicos, o GLP-1 promove percepção precoce de plenitude gástrica através do atraso no esvaziamento do estômago (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Ao prolongar o tempo de permanência dos alimentos na cavidade gástrica, intensifica sinais mecânicos de distensão, os quais são conduzidos pelo nervo vago ao tronco encefálico, onde são interpretados como mensagem de “bastante alimento consumido” (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Esse efeito periférico, integrado à codificação central da saciedade, antecipa o fim da refeição e reduz a quantidade ingerida, constituindo um componente fisiológico complementar ao controle neural (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024).

Por fim, o GLP-1 também remodela a percepção subjetiva do comer, interferindo nos centros que atribuem reforço emocional e prazer aos alimentos (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Ao modular a resposta dopaminérgica, diminui o valor motivacional de opções calóricas altamente palatáveis, reduzindo o impulso por comer sem fome fisiológica (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Simultaneamente, sua ação em substratos que participam da aversão pode desencadear náusea transitória, um sinal que, embora indesejável, atua como barreira adicional contra o consumo excessivo e favorece escolhas alimentares menos impulsivas (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024). Assim, o GLP-1 integra aspectos biológicos, comportamentais e afetivos da ingestão, reorganizando as prioridades alimentar-recompensa do cérebro (Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024; Iqbal et al., 2022; Sodhi et al., 2023; Stefater-Richards; Jhe; Zhang, 2025; Esparham et al., 2024).

Regulação da recompensa alimentar e dopamina

A ressonância magnética funcional (fMRI) tem sido uma ferramenta central para demonstrar efeitos cerebrais do tratamento com agonistas de GLP-1 (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Essa técnica permite observar, em tempo real, como diferentes regiões cerebrais respondem a estímulos relacionados à comida, quantificando alterações no sinal BOLD como proxy de atividade neuronal (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Estudos com indivíduos obesos mostram que áreas envolvidas em recompensa, motivação e tomada de decisão exibem respostas exageradas quando expostas a imagens de alimentos calóricos (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Após o início da terapia com agonistas de GLP-1, fMRI revela uma redução expressiva dessa hiper-responsividade, evidenciando uma mudança funcional — e não apenas comportamental — no modo como o cérebro interpreta estímulos alimentares (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

Essa remodelação funcional é particularmente evidente no sistema mesolímbico, circuito cujo núcleo inclui a área tegmentar ventral e o núcleo accumbens, regiões-chave para o processo de “querer” um alimento (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Em condições de obesidade, esse sistema costuma mostrar ativação aumentada quando exposto a comidas ricas em açúcar ou

gordura, favorecendo consumo impulsivo (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). O tratamento com agonistas de GLP-1 reduz essa ativação, sugerindo que o alimento deixa de ser codificado com intensidade reforçadora elevada (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Ao enfraquecer o sinal mesolímbico associado ao alimento, a terapia diminui a necessidade compulsiva de buscar reforço alimentar, um passo fundamental para o controle do comer emocional ou hedônico (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

Essa mudança observada na neuroimagem corresponde, clinicamente, à diminuição do craving — fissura alimentar — por itens altamente palatáveis (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Pacientes frequentemente descrevem uma perda espontânea de interesse por alimentos antes considerados irresistíveis, fenômeno que acompanha a redução do sinal dopaminérgico em áreas de recompensa (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Com esse rebaixamento da atribuição de valor motivacional, a alimentação passa a refletir mais demanda fisiológica do que impulso emocional, o que auxilia na adesão à restrição alimentar sem sensação persistente de luta interna (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Esse desengajamento afetivo é um dos principais fatores que explicam a capacidade dos agonistas de GLP-1 de sustentar perda de peso com menor sofrimento subjetivo (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

Além dos efeitos isolados sobre o GLP-1, tem ganhado relevância científica a hipótese de interação funcional com sistemas serotoninérgicos, especialmente via receptores 5-HT_{2C} (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Esses receptores são conhecidos por reforçar comportamentos de saciedade, e seu estímulo farmacológico já demonstrou ser capaz de modular ingestão alimentar (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Uma possível convergência entre GLP-1 e 5-HT_{2C} poderia potencializar tanto a diminuição do valor hedônico dos alimentos quanto a amplificação do sinal homeostático de “suficiência energética” (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Essa linha de investigação sustenta o desenvolvimento de terapias combinadas ou dual-modulating, como observado na evolução recente de fármacos incretínicos, e abre caminho para abordagens que atacam simultaneamente múltiplos determinantes neurobiológicos da obesidade gástrico (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

Evidência clínica do emagrecimento por via central

A evidência clínica acumulada nos últimos anos demonstra que o emagrecimento induzido por agonistas de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, não pode ser explicado apenas por efeitos periféricos — como atraso do esvaziamento gástrico (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Ensaios clínicos randomizados mostram que esses fármacos produzem reduções consistentes entre 10% e 20% do peso corporal, algo muito superior ao obtido com terapias tradicionais para obesidade (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Essa magnitude implica uma atuação mais profunda sobre mecanismos cerebrais de regulação energética, dado que a simples restrição dietética raramente alcança perda sustentada nesse patamar (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024).

Outro achado crucial é que a diminuição da ingestão calórica persiste mesmo quando o efeito sobre o esvaziamento gástrico diminui ao longo do tratamento (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Se a perda de peso dependesse apenas do estômago mais “lento”, o organismo tenderia a compensar com maior fome ou adaptação metabólica (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Porém, estudos demonstram que pacientes continuam a consumir menos alimentos, indicando que os agonistas de GLP-1 estão influenciando a percepção de apetite, a tomada de decisão alimentar e o valor emocional atribuído aos alimentos — todos processos mediados pelo cérebro (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024).

Além da redução objetiva do consumo alimentar, os pacientes relatam melhora do controle sobre a alimentação, descrevendo menos impulsividade, menos episódios de compulsão e maior capacidade de parar de comer antes do excesso (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Ensaios clínicos com escalas comportamentais e estudos de neuroimagem confirmam que esses medicamentos modulam circuitos cognitivos, particularmente no córtex pré-frontal, fortalecendo o controle inibitório e a regulação consciente da ingestão (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Em outras palavras, os agonistas de GLP-1 não apenas reduzem a fome: eles alteram como o cérebro

decide comer (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024).

Assim, a magnitude da perda de peso, a manutenção da restrição alimentar mesmo quando os efeitos gástricos se atenuam, e a melhora subjetiva do domínio sobre a alimentação constituem evidências robustas de que a via central — envolvendo hipotálamo, circuitos de recompensa e áreas executivas — é um componente determinante da eficácia clínica de liraglutida e semaglutida (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024). Esses achados consolidam a noção de que o tratamento da obesidade exige intervenções que atuem diretamente sobre os sistemas cerebrais que regulam o apetite, não apenas sobre mecanismos periféricos (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022; Raza et al., 2024; Drucker, 2024; Newsome; Ambery, 2023; Salazar et al., 2024).

Efeitos extra-pancreáticos e segurança

Os agonistas de GLP-1, inicialmente desenvolvidos como terapias antidiabéticas, demonstraram efeitos relevantes muito além do pâncreas (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Além de estimular secreção de insulina e inibir o glucagon, essas moléculas atuam sobre o sistema nervoso central, trato gastrointestinal, fígado e tecido adiposo (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Seus benefícios incluem modulação do comportamento alimentar, melhora da sensibilidade à insulina hepática, redução da esteatose e influência favorável em parâmetros cardiovasculares (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Esses efeitos extra-pancreáticos explicam por que tais fármacos promovem redução ponderal expressiva, mesmo em indivíduos sem diabetes (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

Do ponto de vista cardiovascular, estudos clínicos com liraglutida e semaglutida demonstraram reduções significativas em eventos maiores, como infarto e acidente vascular cerebral, especialmente em pacientes com risco elevado (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). A melhora ocorre pela combinação de perda de peso, redução inflamatória e otimização metabólica (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). No fígado, há evidências de diminuição da gordura hepática e possível impacto positivo em esteato-hepatite não alcoólica (NASH), reforçando sua utilidade como terapêutica sistêmica e não apenas glicêmica (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

Quanto aos efeitos adversos, os mais comuns são gastrointestinais, incluindo náuseas, plenitude, refluxo e redução do apetite — reflexos do mecanismo terapêutico central e periférico do GLP-1 sobre a saciedade e motilidade gástrica (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Embora desconfortáveis, esses sintomas tendem a diminuir com ajuste gradual de doses (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Episódios raros de pancreatite foram reportados, mas a relação causal ainda é alvo de debate, e diretrizes recomendam monitoramento clínico e descontinuação caso haja dor abdominal persistente (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

A segurança a longo prazo tem sido favorável, com extensa experiência acumulada em pacientes com diabetes e obesidade (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). A vigilância inclui monitorização renal e avaliação de distúrbios gastrointestinais, além de cautela em indivíduos com história de neoplasias pancreáticas ou doença tireoidiana medular, por precaução teórica baseada em modelos animais (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Apesar dessas considerações, o balanço risco-benefício é amplamente positivo, e os efeitos extra-pancreáticos benéficos — especialmente nos eixos cardiovascular, hepático e neural — sustentam o crescente papel dos agonistas de GLP-1 como agentes centrais do manejo moderno da obesidade (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

Limitações e lacunas

Apesar dos avanços no entendimento da biologia do GLP-1, a ação cerebral exata desses agonistas permanece incompletamente mapeada (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Embora estudos de neuroimagem e modelos animais indiquem envolvimento de múltiplos núcleos hipotalâmicos, circuitos de recompensa e áreas executivas, ainda não há um modelo unificado que explique de forma abrangente como essas vias interagem e se reorganizam durante o tratamento (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Além disso, observa-se uma variabilidade clínica relevante na resposta terapêutica, sugerindo a existência de mecanismos genéticos, epigenéticos e adaptativos que modulam a sensibilidade individual ao GLP-1, mas que ainda não foram claramente definidos em nível molecular (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

Outro ponto crítico diz respeito à falta de conhecimento sobre efeitos prolongados no sistema dopaminérgico e na neuroplasticidade associada ao controle alimentar (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). A redução sustentada do craving e da recompensa alimentar levanta hipóteses sobre remodelação sináptica e adaptativa dos circuitos mesolímbicos, mas os impactos dessa modulação no longo prazo — tanto positivos quanto potenciais riscos — permanecem pouco explorados (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Estudos longitudinais são necessários para esclarecer se o rebaixamento crônico da sinalização de recompensa pode gerar compensações neurobiológicas, alterações motivacionais mais amplas ou mudanças comportamentais fora do domínio alimentar, constituindo assim uma das maiores lacunas científicas no campo (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

CONCLUSÃO

Os achados discutidos evidenciam que o sistema GLP-1 representa um eixo biológico sofisticado que conecta intestino e cérebro, integrando regulação metabólica, controle neural do apetite e modulação do comportamento alimentar (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). A capacidade desse hormônio — e de seus agonistas — de atuar simultaneamente em circuitos hipotalâmicos homeostáticos, vias mesolímbicas de recompensa e regiões corticais executivas permite uma reconfiguração profunda do processo alimentar, indo além da simples redução da fome (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Essa atuação multifocal sustenta a compreensão moderna de que a obesidade é um distúrbio neuroendócrino e comportamental que requer intervenções direcionadas ao sistema nervoso central (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

A modulação sinérgica de saciedade, plenitude gástrica, motivação por alimentos palatáveis e controle cognitivo da ingestão explica a expressiva perda ponderal observada com agonistas de GLP-1, frequentemente superior a 10–20% do peso corporal (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). Diferentemente de abordagens convencionais, os efeitos terapêuticos persistem mesmo quando a influência no esvaziamento gástrico diminui, sugerindo que a intervenção central é o verdadeiro determinante clínico da eficácia (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022). O alinhamento entre evidência neurofuncional (fMRI), desfechos comportamentais e resultados clínicos fortalece o paradigma de que o cérebro é alvo primário do tratamento farmacológico moderno da obesidade (Nauck et al., 2021; Yao et al., 2024; Xie; Choi; Al-Aly, 2025; Kopp et al., 2022).

Esses resultados também expandem a relevância clínica dos agonistas de GLP-1 ao demonstrar benefícios extra-pancreáticos expressivos, incluindo proteção cardiovascular, melhora metabólica hepática e reorganização das bases neuropsicológicas da alimentação (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Embora efeitos adversos gastrointestinais sejam frequentes, eles tendem a ser transitórios e manejáveis, mantendo a segurança global favorável (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). A combinação entre perda de peso sustentada, redução de risco cardiometabólico e modulação comportamental coloca essa classe farmacológica em posição de destaque como pilar terapêutico da obesidade (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

Apesar disso, lacunas científicas persistem e apontam para futuras direções de pesquisa (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). A heterogeneidade de resposta clínica, os mecanismos moleculares envolvidos na resistência ao GLP-1 e os efeitos duradouros da modulação dopaminérgica ainda exigem investigação (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Entender como o cérebro reorganiza circuitos de recompensa e tomada de decisão alimentar ao longo do tratamento será essencial para otimizar terapias, prever respostas individuais e desenvolver combinações farmacológicas mais eficazes (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021). Assim, o campo avança para uma medicina de precisão da obesidade, guiada por neurociência e sinalização incretínica (Moiz et al., 2025; Yao et al., 2025; Costa et al., 2022; Almorza-Gomar et al., 2025; Haddock et al., 2021).

REFERÊNCIAS

- Moiz, A., Filion, K. B., Tsoukas, M. A., Yu, O. H., Peters, T. M., & Eisenberg, M. J. (2025). Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. , (6), 934–940. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2025.01.021>
- Yao, J., Zhu, C. Q., Sun, Y., Huang, Y. W., Li, Q. H., Liao, H. M., Deng, X. J., & Li, W. M. (2025). Insulin resistance: The role in comorbid type 2 diabetes mellitus and depression. , , 106218. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106218>
- Costa, A., Ai, M., Nunn, N., Culotta, I., Hunter, J., Boudjadja, M. B., Valencia-Torres, L., Aviello, G., Hodson, D. J., Snider, B. M., Coskun, T., Emmerson, P. J., Luckman, S. M., & D'Agostino, G. (2022). Anorectic and aversive effects of GLP-1 receptor agonism are mediated by brainstem cholecystokinin neurons, and modulated by GIP receptor activation. , , 101407. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101407>

Almorza-Gomar, D., Díaz-Gómez, A., Visiedo, F., García-Ortiz, J. C., Camacho-Ramírez, A., Ribelles-García, A., Prada-Oliveira, J. A., & Pérez-Arana, G. M. (2025). The role of gip in carbohydrate metabolism: Implications in the development of therapies for T2DM, a narrative review. , 18967. Advance online publication. <https://doi.org/10.14670/HH-18-967>

Haddock, C. J., Almeida-Pereira, G., Stein, L. M., Hayes, M. R., Kolar, G. R., Samson, W. K., & Yosten, G. L. C. (2021). Signaling in rat brainstem via Gpr160 is required for the anorexigenic and antidipsogenic actions of cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide. , (3), R236–R249. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00096.2020>

Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. , , 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

Yao, H., Zhang, A., Li, D., Wu, Y., Wang, C. Z., Wan, J. Y., & Yuan, C. S. (2024). Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. , , e076410. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>

Xie, Y., Choi, T., & Al-Aly, Z. (2025). Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. , (3), 951–962. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03412-w>

Kopp, K. O., Glotfelty, E. J., Li, Y., & Greig, N. H. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. , , 106550. <https://doi.org/10.1016/j.jphrs.2022.106550>

Raza, F. A., Altaf, R., Bashir, T., Asghar, F., Altaf, R., Tousif, S., Goyal, A., Mohammed, A., Mohammad, M. F., Anan, M., & Ali, S. (2024). Effect of GLP-1 receptor agonists on weight and cardiovascular outcomes: A review. , (44), e40364. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040364>

Drucker D. J. (2024). The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. , (6706), 258–260. <https://doi.org/10.1126/science.adn4128>

Newsome, P. N., & Ambery, P. (2023). Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. , (6), 1557–1565. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.033>

Salazar, C. E., Patil, M. K., Aihie, O., Cruz, N., & Nambudiri, V. E. (2024). Rare cutaneous adverse reactions associated with GLP-1 agonists: a review of the published literature. , (6), 248. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-02969-3>

Iqbal, J., Wu, H. X., Hu, N., Zhou, Y. H., Li, L., Xiao, F., Wang, T., Jiang, H. L., Xu, S. N., Huang, B. L., & Zhou, H. D. (2022). Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight in adults with obesity without diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. , (6), e13435. <https://doi.org/10.1111/obr.13435>

Sodhi, M., Rezaeianzadeh, R., Kezouh, A., & Etminan, M. (2023). Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. , (18), 1795–1797. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>

Stefater-Richards, M. A., Jhe, G., & Zhang, Y. J. (2025). GLP-1 Receptor Agonists in Pediatric and Adolescent Obesity. , (4), e2024068119. <https://doi.org/10.1542/peds.2024-068119>

Esparham, A., Mehri, A., Dalili, A., Richards, J., & Khorgami, Z. (2024). Safety and efficacy of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in patients with weight regain or insufficient weight loss after metabolic bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. , (11), e13811. <https://doi.org/10.1111/obr.13811>

Avogaro, A., Azzolina, D., Gregori, D., De Kreutzenberg, S., Fadini, G. P., & Mannucci, E. (2022). The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and metanalysis. , , 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.032>

Hullon, D., Subeh, G. K., Volkova, Y., Janiec, K., Trach, A., & Mnevets, R. (2025). The role of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists in enhancing endothelial function: a potential avenue for improving heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). , (1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02607-w>

Ren, X., Hua, H., Wu, Y., Zhang, W., Long, X., Bai, Y., & Cheng, N. (2025). Efficacy and safety of GLP-1 agonists in the treatment of T2DM: A systematic review and network meta-analysis. , (1), 24103. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-09807-0>

Wai, K. M., Mishra, K., Koo, E., Ludwig, C. A., Parikh, R., Mruthyunjaya, P., & Rahimy, E. (2024). Impact of GLP-1 Agonists and SGLT-2 Inhibitors on Diabetic Retinopathy Progression: An Aggregated Electronic Health Record Data Study. , , 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2024.04.010>