

Modulação do microbioma e segurança gastrointestinal no uso de liraglutida para obesidade: uma mini revisão integrativa

Ana Luiza Lazzarotto¹; Carla Machado Fernandes¹; Eduarda Rodrigues Santos¹; Evelyn Matos Paiva¹; João Pedro Garcia Presotto¹; Maria Clara Sahium Figueiredo Costa¹; Leandro Nascimento da Silva Rodrigues²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A obesidade é tratada com análogos do receptor de GLP-1, como a liraglutida, que mimetizam hormônios intestinais para controlar a saciedade e o metabolismo. Esta revisão analisou o impacto do medicamento no microbioma e na segurança gastrointestinal de pacientes obesos, fundamentando-se em cinco artigos científicos selecionados na base PubMed. Os resultados indicam que a liraglutida oferece proteção ao fígado contra danos celulares e promove perda de peso ao retardar o esvaziamento do estômago, o que aumenta a sensação de saciedade e reduz a ingestão calórica. Além disso, o fármaco auxilia na absorção de ácidos biliares ao desacelerar o trânsito no intestino delgado, o que ajuda a melhorar quadros de diarreia sem alterar significativamente a microbiota fecal. Contudo, o tratamento está associado a riscos gastrointestinais importantes, incluindo um aumento na probabilidade de pancreatite aguda, obstrução intestinal e gastroparesia. Dados de farmacovigilância mostram que a grande maioria dos casos de pancreatite relacionados ao uso da liraglutida foi classificada como grave. Portanto, embora os benefícios metabólicos sejam relevantes, o uso da medicação exige vigilância clínica rigorosa e uma avaliação cuidadosa do risco-benefício pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Obesidade. Tirzepatida. Semaglutida. Liraglutida. Microbioma gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

O tratamento com análogos do receptor de GLP-1, conhecidos como canetas emagrecedoras, ocorre por meio da mimetização de hormônios intestinais que regulam a saciedade e o metabolismo energético². Além disso, como a saúde gastrointestinal depende de um ecossistema equilibrado, o impacto dessas substâncias na microbiota e na circulação de ácidos biliares tem sido alvo de investigações científicas recentes³.

Além dos efeitos benéficos no indivíduo, como a redução da adiposidade e da inflamação — o que contribui para a melhora de parâmetros bioquímicos e proteção contra danos hepáticos¹ —, também são observadas repercussões na motilidade gástrica e biliar⁸.

A análise da composição da microbiota fecal em pacientes que utilizam esses medicamentos busca garantir a segurança do tratamento, reforçando a necessidade de vigilância clínica. Isso ocorre porque alterações no tempo de trânsito intestinal e o risco de eventos adversos graves, como pancreatite aguda e gastroparesia, podem comprometer tanto a segurança quanto a eficácia do tratamento a longo prazo⁴. Dessa forma, a presente mini revisão tem como objetivo evidenciar os impactos das canetas emagrecedoras no microbioma intestinal de usuários com obesidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão integrativa de caráter descritivo, em que foram utilizadas as seguintes etapas para a construção desta revisão: identificação do tema; seleção da questão de pesquisa; coleta de dados pela busca na literatura, utilizando-se as bases de dados eletrônicas, com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão para selecionar a amostra; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados e apresentação dos resultados evidenciados.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com os termos booleanos “AND” e “OR”: “Obesidade”; “Microbioma Gastrointestinal”; “Tirzepatida”; “Semaglutida”; “Liraglutida”. Desta busca foram encontrados 1534 artigos que, posteriormente, foram submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, espanhol; publicados no período de 2021 a 2026 que abordavam as temáticas propostas para essa pesquisa, que não eram artigos de revisão, tese, doutorados e disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada, que não respondiam a questão norteadora “Há evidências de que canetas emagrecedoras causam impacto no microbioma gastrointestinal de usuários com obesidade?” e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após extensa análise dos títulos e resumos, foram selecionados 8 artigos, entre eles, 5 foram utilizados nos resultados, levando em consideração a sua relevância ao tema.

RESULTADOS

Nesta mini revisão integrativa é apresentada uma análise dos resultados descritos por 5 artigos. Segundo Guo T. *et al.*, o uso de liraglutida demonstrou eficácia na atenuação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) associada ao diabetes tipo 2, melhorando o metabolismo da glicose e reduzindo danos teciduais hepáticos. Esse efeito protetor ocorre através da ativação da via de sinalização AMPK/ACC e da inibição da ferroptose (morte celular

dependente de ferro), o que preserva a viabilidade das células do fígado mesmo sob condições de alta glicemia¹. Em consonância, Maselli *et al.* ressaltam que a liraglutida (3 mg) induziu uma perda de peso significativa em adultos com obesidade ao longo de 16 semanas de tratamento². Esse benefício está diretamente correlacionado ao retardo no esvaziamento gástrico de sólidos, ao aumento do volume gástrico em jejum e à indução de maior saciedade, mecanismos que, juntos, reduzem a ingestão calórica e alteram a fisiologia gastrointestinal para favorecer a redução ponderal^{1,2}.

De acordo com Ellegaard *et al.*, a liraglutida também se mostrou eficaz na melhora dos sintomas de pacientes com diarreia por ácidos biliares, promovendo um aumento nas concentrações séricas de ácidos biliares não conjugados. Diferente de outros tratamentos, o medicamento atua possivelmente através da desaceleração do tempo de trânsito no intestino delgado, o que permite um intervalo maior para a absorção passiva desses ácidos, sem impactar significativamente a microbiota fecal³. Ademais, para Sodhi *et al.*, a análise de dados clínicos revelou que o uso de liraglutida para perda de peso está associado a um risco 9,09 vezes maior de pancreatite, além de elevar as chances de obstrução intestinal (HR 4,22) e gastroparesia (HR 3,67)⁴. Embora eficazes para o emagrecimento, esses eventos adversos gastrointestinais graves precisam ser criteriosamente avaliados no cálculo de risco-benefício, especialmente em pacientes sem diabetes que utilizam o fármaco de forma off-label^{3,4}.

Em contrapartida, segundo Guo H. *et al.*, uma análise de farmacovigilância baseada em 6.751 relatos no banco de dados FAERS confirmou a presença de sinais de pancreatite aguda para todos os agonistas de GLP-1 analisados. Entre os medicamentos estudados, a liraglutida apresentou a associação estatística mais forte com eventos pancreáticos, com 98,3% dos casos classificados como graves e um tempo médio para o início dos sintomas de aproximadamente 92 dias. Dessa forma, a maior incidência de complicações graves reforça a necessidade de vigilância clínica constante e monitoramento rigoroso por parte dos profissionais de saúde durante o tratamento⁵.

DISCUSSÃO

Nos estudos analisados, a ação multissistêmica da liraglutida em processos metabólicos, hepáticos e gastrointestinais é de extrema importância para o manejo da obesidade e de complicações associadas, auxiliando no controle glicêmico e na proteção tecidual. Nesse sentido, os resultados dos cinco artigos selecionados nesta mini revisão integrativa destacam a relevância da modulação de vias de sinalização e do trânsito gastrointestinal para a melhoria dos desfechos clínicos e metabólicos dos pacientes.

De acordo com Lu *et al.*, a administração de liraglutida é fundamental para aliviar a lesão por isquemia-reperfusão hepática (HIRI) através da inibição da ferroptose pelas vias GSK3 β /Nrf2 e SMAD159/Hepcidina/FTH. Este resultado sugere que, embora o foco comum seja o

controle glicêmico, o potencial de proteção hepática contra o acúmulo de ferro e peroxidação lipídica é um fator que tem que ser considerado para pacientes com danos agudos no fígado⁶. Reforçando essa afirmação, Guo T. *et al.* ressaltam que, na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), o fármaco também atua inibindo a ferroptose, mas via ativação de AMPK/ACC. Isso demonstra que o acompanhamento do metabolismo lipídico e a abordagem molecular são imprescindíveis para a preservação da função hepática nesses pacientes¹.

Ademais, Gusmão-Nascimento *et al.*, demonstram que doses elevadas de liraglutida controlam desfechos da obesidade ao reduzir a motilidade gástrica e diminuir marcadores inflamatórios, como o TNF- α , no tecido duodenal. Os resultados mostram que a modulação morfo-funcional e inflamatória do trato gastrointestinal é fundamental para o sucesso terapêutico⁷. Nesse sentido, Maselli *et al.* observaram que a perda de peso significativa em adultos obesos está diretamente correlacionada ao retardo no esvaziamento gástrico de sólidos e ao aumento da saciedade². Complementando essa análise, Ellegaard *et al.* evidenciam que a liraglutida é eficaz em reduzir sintomas de diarreia por ácidos biliares ao desacelerar o trânsito no intestino delgado, o que otimiza a absorção passiva desses ácidos³. Esses dados destacam a necessidade de compreender as alterações na fisiologia digestiva como um pilar do tratamento^{7,3,2}.

O estudo de Nerild *et al.* mostra que o tratamento com liraglutida altera as respostas pós-prandiais de hormônios como CCK, FGF19 e GLP-2, o que explica o atraso no reabastecimento da vesícula biliar em indivíduos obesos. Esses achados reforçam que a regulação da motilidade biliar é um fator crucial para entender os efeitos secundários do fármaco⁸.

No que diz respeito às barreiras de segurança e riscos, o estudo realizado por Sodhi *et al.* revela que o uso de agonistas de GLP-1 para perda de peso está associado a um risco aumentado de pancreatite, obstrução intestinal e gastroparesia⁴. Em conformidade, os dados de farmacovigilância analisados por Guo H. *et al.* revelam um sinal de alerta significativo para pancreatite aguda em todos os agonistas de GLP-1, com a liraglutida apresentando uma associação estatística particularmente forte⁵. A conscientização sobre esses eventos adversos graves é essencial para a segurança do paciente, especialmente naqueles que utilizam o fármaco sem diabetes. Isso é reforçado pela análise de que 98,3% dos casos de pancreatite reportados no banco FAERS foram classificados como graves, exigindo monitoramento rigoroso^{4,5}.

Infere-se, portanto, que as intervenções com liraglutida estão associadas a melhores desfechos metabólicos e hepáticos, e a combinação de proteção celular e controle da motilidade gastrointestinal pode ser crucial para o tratamento da obesidade. Além disso, é evidente que a vigilância clínica sobre efeitos adversos graves, como a pancreatite aguda e gastroparesia, desempenha um papel significativo na prática clínica, ressaltando a necessidade de uma abordagem cautelosa por parte dos profissionais de saúde ao prescreverem essa classe medicamentosa.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a liraglutida exerce ação terapêutica multissistêmica relevante, contribuindo para a proteção hepática e a modulação do trato gastrointestinal. Estudos indicam que o fármaco pode atenuar a doença hepática gordurosa não alcoólica ao inibir a ferroptose por meio da via AMPK/ACC, além de promover perda de peso ao retardar o esvaziamento gástrico e aumentar a saciedade. Embora também possa melhorar sintomas de diarreia por ácidos biliares ao desacelerar o trânsito intestinal, seu uso está associado a risco aumentado de eventos gastrointestinais graves, como pancreatite aguda, obstrução intestinal e gastroparesia. Isso reforça a importância de avaliação criteriosa e monitoramento contínuo para garantir a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

¹GUO, Tingli *et al.* Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis. **Molecular Medicine**, v. 29, n. 1, p. 132, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00721-7>. Acesso em 29 abril de 2026.

²MASELLI, Daniel *et al.* Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. **Obesity (Silver Spring)**, v. 30, n. 8, p. 1608-1620, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23481>. Acesso em 29 abril de 2026.

³ELLEGAARD, Anne-Marie *et al.* Liraglutide and Colesevelam Change Serum and Fecal Bile Acid Leves in a Randomized Trial With Patients With Bile Acid Diarrhea. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v.15, n. 11, e00772, 2024. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000772>. Acesso em 29 abril de 2026.

⁴SODHI, Mohit *et al.* Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss. **JAMA**, v. 330, n. 18, p. 1795-1797, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19574>. Acesso em 29 abril de 2026.

⁵GUO, Hui *et al.* Association between different GLP-1 receptor agonists and acute pancreatitis: case series and real-world pharmacovigilance analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 1461398, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1461398>. Acesso em 29 abril de 2026.

⁶LU, Chenqi *et al.* Liraglutide and GLP-1(9-37) alleviated hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via GSK3 β /Nrf2 pathway and SMAD159/Hepcidin/FTH pathway. **Redox**

Biology, v. 79, 103468, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103468>. Acesso em 29 abril de 2026.

⁷GUSMÃO-NASCIMENTO, Jhony Willams *et al.* Liraglutide modulates morpho-functional and inflammatory gastrointestinal responses in rats. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 54, n. 2, e14112, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.14112>. Acesso em 29 abril de 2026.

⁸NERILD, Henriette H. *et al.* Liraglutide changes postprandial responses of gut hormones involved in the regulation of gallbladder motility. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 6, p. 1632-1637, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15017>. Acesso em 29 abril de 2026.