

MODIFICAÇÕES HISTOFISIOLOGICAS PANCREÁTICAS ASSOCIADAS AO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1

Islandia Maria Rodrigues Silva¹; Dominik Oliver Silva de Araújo²; Cauã Torres Trancoso³; Vanessa Souza dos Santos⁴; Katiane Raissa de Souza Lima⁵; Tati Aparecida de Oliveira⁶; Rafael Lima de Meneses⁷; Cristiane Oliveira dos Santos⁸; Juliana naves Carvalho⁹; Gláucia Jaccoud de Oliveira Melo¹⁰

rian.silva@ufpe.br

Área Temática: Temas Livres em Ciências da Saúde

RESUMO

Introdução: Os análogos de GLP-1, utilizados no tratamento do diabetes tipo 2, têm sido associados a modificações histofisiológicas pancreáticas, envolvendo alterações nas células β , nos processos de secreção de insulina e na plasticidade tecidual. **Objetivo:** Elucidar acerca dos efeitos morfofuncionais no pâncreas frente ao uso de análogos de GLP-1. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura. **Resultados e Discussão:** Os agonistas do receptor de GLP-1 atuam preservando a morfologia das ilhotas pancreáticas por meio da proliferação e neogênese de células β , redução da apoptose e ativação da autofagia mediada por PPAR δ . Além disso, promoveram melhoria da secreção de insulina e maior sensibilidade periférica, além de efeitos extrapâncreáticos como perda de peso, redução do tecido adiposo epicárdico e melhora do perfil lipídico, indicando benefícios cardiometabólicos. Em pacientes com fibrose cística pancreática insuficiente, foi observado efeito insulínico significativo. **Conclusão:** Os análogos de GLP-1 exercem efeitos benéficos que ultrapassam o controle glicêmico, impactando positivamente a histofisiologia pancreática e parâmetros cardiometabólicos. A ausência de dados consistentes sobre efeitos adversos reforça a necessidade de estudos futuros que avaliem segurança prolongada, sobretudo populações vulneráveis.

Palavras-chave: Fisiologia; GLP-1; Pâncreas

1 INTRODUÇÃO

O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é um hormônio incretínico intestinal que regula a glicemia por meio da secreção de insulina dependente de glicose, inibição do glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e redução do apetite. Agonistas de seu receptor (GLP-1 RA) consolidaram-se como terapias para diabetes tipo 2 e obesidade, com efeitos pleiotrópicos que incluem benefícios cardiovasculares, renais e metabólicos. Evidências pré-clínicas indicam que estes fármacos podem modular diretamente a morfologia e a função das ilhotas pancreáticas, favorecendo proliferação de células β , redução da apoptose e maior eficiência secretória.

Apesar dos resultados favoráveis, eventos adversos como sintomas gastrointestinais, colelitíase e pancreatite ainda suscitam questionamentos sobre impactos histofisiológicos a longo prazo. Assim, o presente estudo tem como objetivo revisar e sintetizar os efeitos dos análogos de GLP-1 sobre a morfologia e função das ilhotas pancreáticas, sua influência sobre

parâmetros metabólicos e cardiovasculares, e discutir potenciais benefícios e limitações relacionadas à segurança e tolerabilidade desses fármacos, com base em evidências pré-clínicas e clínicas recentes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa de Literatura, em que a pergunta que norteou as buscas foi a seguinte: *“Quais são as principais mudanças morfológicas e funcionais do pâncreas frente ao uso de análogos de GLP-1?”* A fim de responder a pergunta norteadora foram realizadas pesquisas de trabalhos indexados nas bases de dados: PubMed, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando as palavras-chave: *“Pancreas”*; *“GLP-1”*; *“Physiology”* combinados com o operador booleano *“AND”*. Em Janeiro do ano de 2026 ocorreu a coleta de dados, em que os critérios de inclusão respeitados durante a coleta foram: estudos completos que tinham acesso livre, que tratassem do tema proposto, nos idiomas português, inglês e espanhol e que se encaixassem na linha temporal de 5 anos de publicação (2020 a 2025). Os critérios de exclusão estabelecidos foram: artigos duplicados e de revisão, assim como, os artigos que não contemplassem a temática. Foram encontrados 11.891 artigos antes de serem submetidos aos critérios de inclusão/exclusão porém, após realizada a triagem, mediante a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão aproveitou-se, para o presente estudo, seis artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Su *et al* (2022) elucidaram que os agonistas do receptor de GLP-1 demonstram efeitos consistentes e multifacetados sobre a morfologia e função das ilhotas de Langerhans, assim como sobre parâmetros metabólicos e cardiovasculares. Em modelos experimentais de diabetes tipo 2 induzida por dieta hiperlipídica, o tratamento com GLP-1 RA, como o Exenatide, reduziu o ganho de peso, melhorou a glicemia de jejum e aumentou a sensibilidade periférica à insulina. A análise histológica revelou que a dieta rica em gordura diminui a expressão de LC3B, marcador de autofagia, enquanto a intervenção com GLP-1 RA aumentou LC3B-II, elevou a expressão de PPAR δ e reduziu a proteína P62, indicando ativação da via de autofagia mediada por PPAR δ , preservação das células β e melhoria na secreção de insulina estimulada por glicose. Esses achados evidenciam o efeito protetor do GLP-1 sobre a função e sobrevivência das células β em situações de estresse metabólico.

Além disso, foi demonstrado que o GLP-1 atua promovendo proliferação e neogênese das células β e reduzindo a apoptose, fortalecendo a manutenção da massa funcional das ilhotas.

Compostos fitoquímicos também podem modular essas vias, funcionando como potenciais candidatos terapêuticos baseados em mecanismos relacionados ao GLP-1 (Zheng, 2022). O GLP-1 produzido localmente pelas células alfa pancreáticas desempenha papel fisiológico fundamental na manutenção da homeostase das células β , estando presente mesmo em condições não patológicas e sendo essencial para a secreção de insulina e a prevenção da apoptose, independentemente de hiperglicemia, glucolipotoxicidade ou ativação do receptor TGR5 (Klöpfer, 2024).

Em relação aos efeitos extrapâncreáticos, a terapia com análogos de GLP-1 também promove benefícios cardiovasculares e metabólicos significativos. A redução do tecido adiposo epicárdico foi evidenciada em pacientes com diabetes tipo 2, acompanhada de diminuição da HbA1c, do IMC, dos níveis de LDL-colesterol e dos triglicerídeos, sugerindo efeito protetor contra eventos coronarianos e cardiometabólicos (Berg, 2022). Em pacientes com fibrose cística pancreática insuficiente e intolerância à glicose, o GLP-1 aumentou a segunda fase da secreção de insulina dependente de glicose, enquanto o GIP não apresentou efeito, indicando potencial terapêutico específico para essa população (Nyirjesy, 2022). Os agonistas de GLP-1 também apresentam benefícios pleiotrópicos, incluindo redução da secreção de glucagon, retardamento do esvaziamento gástrico, perda de peso e efeitos protetores sobre coração e rins, possivelmente mediados pela diminuição da inflamação sistêmica (Drucker, 2024).

Sendo assim, embora tenha sido evidenciado predominantemente efeitos benéficos, vale ressaltar, ainda, que nenhum dos artigos incluídos nesta revisão relatou efeitos adversos relevantes, o que destaca uma lacuna na literatura específica sobre segurança e tolerabilidade, reforçando a necessidade de estudos futuros que avaliem de forma sistemática os riscos associados ao uso de agonistas de GLP-1, sobretudo em populações vulneráveis ou em uso prolongado.

4 CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 demonstram efeitos multifacetados que vão além do controle glicêmico, promovendo preservação da morfologia das ilhotas pancreáticas, aumento da proliferação de células β , redução da apoptose e melhoria na secreção de insulina. Além disso, apresentam benefícios metabólicos e cardiovasculares, como redução de tecido adiposo epicárdico, melhora do perfil lipídico, perda de peso e possível diminuição da inflamação sistêmica. Em pacientes com fibrose cística pancreática insuficiente, o GLP-1 mostrou efeito

insulínótropico significativo, reforçando seu potencial terapêutico em contextos clínicos específicos.

Os agonistas do receptor de GLP-1 apresentam efeitos que extrapolam o controle glicêmico, atuando na preservação da morfologia das ilhotas pancreáticas, aumento da proliferação de células β , redução da apoptose e melhora da secreção de insulina. Além disso, contribuem para perda de peso, melhora do perfil lipídico, redução de tecido adiposo epicárdico e possível diminuição da inflamação sistêmica, evidenciando benefícios cardiometabólicos relevantes. Em populações específicas, como indivíduos com fibrose cística pancreática insuficiente, demonstram efeito insulínótropico significativo, reforçando seu potencial terapêutico em diferentes cenários clínicos.

Apesar dos efeitos benéficos, há lacunas na literatura quanto à descrição detalhada de eventos adversos, o que limita conclusões sobre segurança a longo prazo. Evidências externas sugerem a ocorrência de náuseas, vômitos, retardo do esvaziamento gástrico, pancreatite e colelitíase, ressaltando a necessidade de ponderar riscos e benefícios na prática clínica. Assim, embora promissores para o tratamento do diabetes, obesidade e comorbidades cardiometabólicas, os agonistas de GLP-1 demandam estudos adicionais que avaliem tolerabilidade, segurança prolongada e impacto em populações vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERG, Gabriela et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogues on epicardial adipose tissue: A meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 16, n. 7, p. 102562, 2022.

DRUCKER, Daniel J. The benefits of GLP-1 drugs beyond obesity. **Science**, v. 385, n. 6706, p. 258-260, 2024.

KLÖPPER, Nina; DÜFER, Martina. Locally produced GLP-1 and its relevance for regulation and islet function in the pancreas. **Diabetologie und Stoffwechsel**, v. 19, n. S 01, p. P06. 06, 2024.

NYIRJESY, Sarah C. et al. Effects of GLP-1 and GIP on islet function in glucose-intolerant, pancreatic-insufficient cystic fibrosis. **Diabetes**, v. 71, n. 10, p. 2153-2165, 2022.

SU, Yanna et al. 1518-PUB: role of PPAR α in regulating autophagy pathway in improving islet β -cell function with GLP-1 receptor agonist. **Diabetes**, v. 71, n. Supplement_1, p. 1518-PUB, 2022.

ZHENG, Wanfang; LI, Linghuan; LI, Hanbing. Phytochemicals modulate pancreatic islet β cell function through glucagon-like peptide-1-related mechanisms. **Biochemical Pharmacology**, v. 197, p. 114817, 2022.