POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

Agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP nas Doenças Inflamatórias Intestinais

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

Editores/Revisores
Eduardo Garcia Vilela
Rogério Saad Hossne

Agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP nas Doenças Inflamatórias Intestinais

São Paulo/SP – 2026

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE
WWW.GEDIIB.ORG.BR

Copyright © 2026 por Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB).

Todos os direitos reservados ao GEDIIB.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 239 - 10º andar
CEP 01452-000 - São Paulo – SP
wwwgediib.org.br • contato@gediib.org.br

Coordenação Editorial
Fátima Lombardi

Projeto Gráfico e Produção
Roberta Kawashima

É expressamente proibida a reprodução desta obra,
no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

Autora: Luísa Leite Barros

Revisores: *Eduardo Garcia Vilela e Rogerio Saad Hossne*

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

1. Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), constituem um importante e crescente desafio para a saúde no mundo.(1) Recentemente, no maior estudo nacional e populacional brasileiro, Quaresma *et al*., com base nas informações do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; 2012 a 2020), identificaram 212.026 pacientes com DII em tratamento no Brasil (RCU = 119.700; DC = 71.321; indeterminados = 21.005). A incidência registrada em 2012 foi de 9,41/100.000 habitantes em 2012 e de 9,57/100.000 em 2020, enquanto a prevalência aumentou de 30,01/100.000 para 100,13/100.000 habitantes nesse mesmo período.(2) No caso da RCU, as incidências foram de 5,69/100.000 em 2012 e 6,89/100.000 em 2020 e as prevalências, de 15,77/100.000 em 2012 e 56,53/100.000 em 2020. Na DC, embora a incidência não tenha aumentado (3,71/100.000 em 2012 e 2,68/100.000 em 2020), a prevalência aumentou de 12,61/100.000 em 2012 para 33,68 por 100.000 habitantes em 2020. Nota-se, portanto, que o Brasil apresenta perfil epidemiológico de prevalência crescente, muito semelhante àquele observado nos países denominados ocidentais. Vale ressaltar que, no Brasil, enfermidades com prevalência superior a 70 casos por 100.000 habitantes configuram um problema de saúde pública com forte impacto socioeconômico.(2)

Em um estudo ecológico baseado em dados do DATASUS, Amorim *et al*. avaliaram o impacto das DII no Brasil entre 2018 e 2023. Os autores observaram aumento progressivo das internações ao longo do período, com maior concentração nas regiões Sudeste, Nordeste e Sul e predomínio de pacientes entre 20 e 59 anos. As hospitalizações por DII representaram um impacto financeiro superior a R$ 26,3 milhões para o Sistema Único de Saúde (SUS), evidenciando a crescente carga assistencial e econômica dessas doenças e reforçando a necessidade de estratégias voltadas ao diagnóstico precoce, ao tratamento adequado e à prevenção de complicações que resultem em hospitalizações.(3)

De forma semelhante, a obesidade representa problema de crescente relevância para a saúde pública brasileira. Dados do Vigitel Brasil 2024 demonstram que 62,6% da população adulta apresenta excesso de peso e 25,7% obesidade e, refletem um

aumento expressivo destas taxas nas últimas duas décadas, reforçando a magnitude da epidemia de obesidade no país.

A crescente prevalência da obesidade entre pacientes com DII representa um importante desafio clínico, uma vez que está associada a maior carga de comorbidades, pior resposta ao tratamento, maior utilização de serviços de saúde e aumento dos custos assistenciais.(4) Esses achados reforçam a necessidade de estratégias multidisciplinares voltadas à prevenção, identificação precoce e tratamento do excesso de peso, visando melhorar os desfechos clínicos e reduzir o impacto da doença em longo prazo.

2. A Obesidade nas Doenças Inflamatórias Intestinais

Historicamente, as DII estiveram intimamente associadas à desnutrição e ao baixo peso corporal, fenótipos relacionados a piores desfechos clínicos.[4] Dados mais recentes indicam que 15% a 40% dos adultos com DII apresentam obesidade, definida por índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m².(5)

Em um estudo retrospectivo de base populacional utilizando o banco de dados norte-americano, que incluiu 39.717.520 adultos entre 2010 e 2019, Elangovan *et al*. avaliaram a prevalência e a tendência temporal da obesidade e de comorbidades metabólicas em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII). Foram identificados 176.110 pacientes com DC e 143.460 com RCU, dos quais 37,3% apresentavam obesidade, sendo a prevalência discretamente maior na RCU em comparação à DC (38,5% vs. 36,9%; p<0,0001). Ao longo da década, observou-se aumento significativo da prevalência de obesidade entre pacientes com DII, de 19,7% em 2010 para 30,1% em 2019**,** acompanhado por incremento concomitante de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono. Apesar dessa elevada carga de obesidade e comorbidades metabólicas, apenas 2,8% dos pacientes receberam tratamento específico para perda de peso.(6)

3. Os Agonistas do Receptor de GLP-1 e GIP e as Evidências Clínicas nas Doenças Inflamatórias Intestinais

Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RAs) e do GIP revolucionaram o tratamento do diabetes mellitus e da obesidade. O GLP-1 é um peptídeo produzido

principalmente pelas células enteroendócrinas L distribuídas ao longo do intestino, especialmente no íleo distal e cólon. Sua secreção é estimulada pela ingestão de alimentos, potencializando o efeito incretínico e promovendo melhora do metabolismo glicêmico pós-prandial.(7)

Além de seus efeitos metabólicos, esses agentes retardam o esvaziamento gástrico, reduzem a secreção ácida gástrica e promovem supressão do apetite por meio de vias hipotalâmicas, resultando em perda ponderal significativa, conforme demonstrado em ensaios clínicos randomizados.(8) Os GLP-1RAs podem também reduzir o risco cardiovascular por meio da modulação da resposta inflamatória e da melhora da função endotelial.(9)

Evidências recentes sugerem que seus efeitos imunomoduladores podem representar uma estratégia complementar para o tratamento das DII. Os agonistas do receptor de GLP-1 exercem efeitos anti-inflamatórios diretos por meio da modulação da sinalização imunológica e da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias conferindo plausibilidade biológica a um potencial efeito modificador da doença. No trato gastrointestinal, esses fármacos fortalecem a integridade da barreira epitelial intestinal e reduzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Em conjunto, esses achados sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 podem representar uma estratégia terapêutica de dupla ação nas DII, atuando simultaneamente sobre a disfunção metabólica e a inflamação intestinal.(10)

Estudos experimentais demonstram que diversas células imunológicas expressam receptores para GLP-1, incluindo linfócitos T, linfócitos B, monócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos intraepiteliais intestinais. Durante processos inflamatórios, a secreção de GLP-1 aumenta, sugerindo que esse hormônio participe da resposta imunológica fisiológica. Em modelos animais de inflamação sistêmica, agonistas do GLP-1 reduziram significativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF-α), interleucina-1β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) e interferon-gama (IFN-γ), principalmente por meio da inibição das vias do fator nuclear Kappa B (NF-κB) e proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), importantes mediadoras da inflamação.

Os agonistas do receptor do GIP (GIPR) são secretados pelas células K do duodeno e jejuno também podem exercer efeitos imunomoduladores e anti-

inflamatórios, embora as evidências sejam menos robustas do que aquelas disponíveis para os agonistas do receptor de GLP-1.

Em relação à microbiota intestinal, alguns estudos demonstraram redução da diversidade alfa da microbiota intestinal em pacientes com DII. Estudos comparativos em camundongos com deleção do GLP-1R e animais selvagens demonstraram que a sinalização dependente do GLP-1 altera a composição da microbiota intestinal, promovendo aumento da abundância de *Gammaproteobacteria* e *Firmicutes* e redução de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*.(11) Evidências adicionais provenientes de camundongos tratados com semaglutida e de modelos com deleção específica do GLP-1R em linfócitos intraepiteliais sugerem que essa via também modula a microbiota, aumentando a abundância de *Enterococcus*, *Escherichia–Shigella* e *Coriobacteriaceae*. Além dos efeitos diretos sobre a microbiota, os GLP-1RAs podem influenciar sua composição por mecanismos indiretos, incluindo o retardo do trânsito intestinal, a redução da secreção de ácidos biliares e modificações dos hábitos alimentares induzidas pelo tratamento (Figura 1).(12,13)

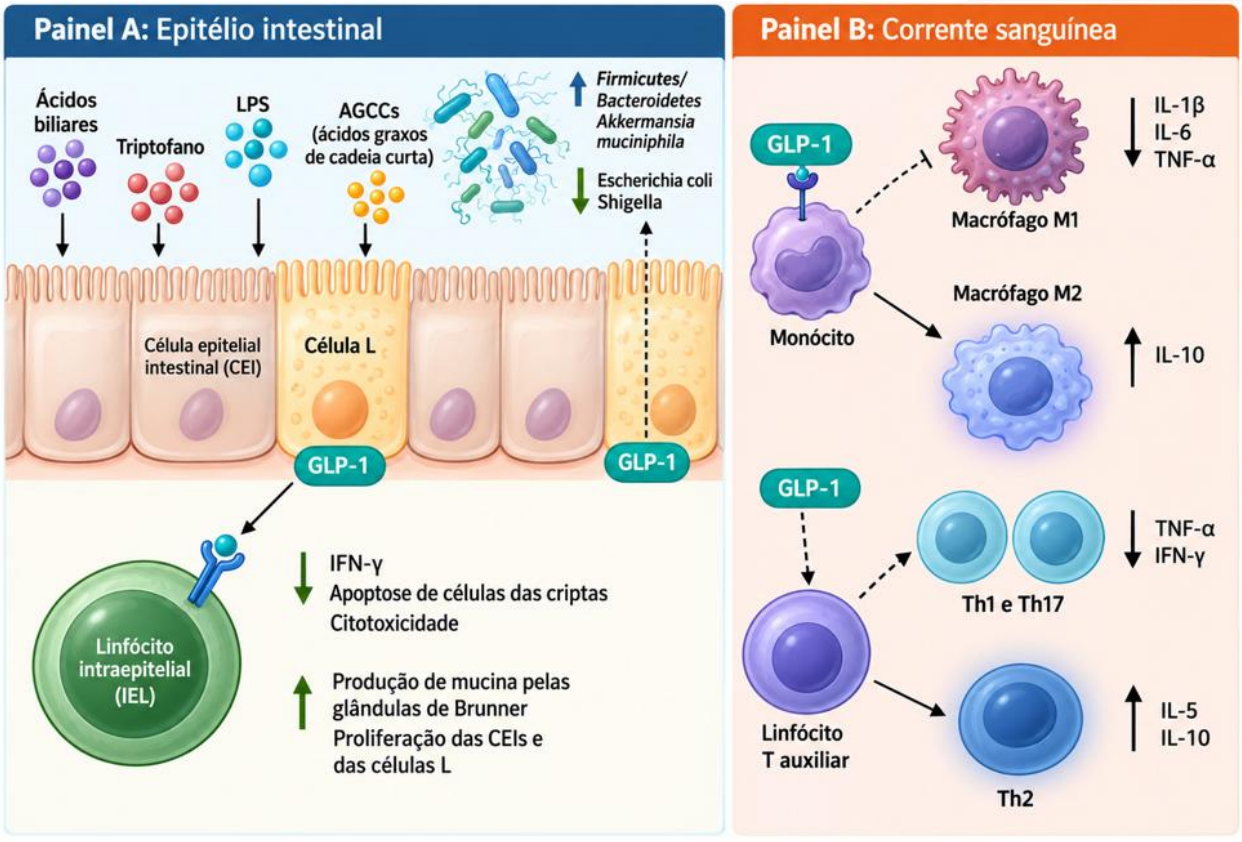


Figura adaptada de Migliorisi, *et al.*[16]

A figura A ilustra como diferentes metabólitos derivados da dieta e da microbiota intestinal, incluindo ácidos biliares, triptofano, lipopolissacarídeo (LPS) e ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), estimulam as células enteroendócrinas L da mucosa

intestinal a secretarem GLP-1. No epitélio intestinal, o GLP-1 reduz a produção de IFN-γ, a apoptose das células das criptas e a citotoxicidade mediada pelos linfócitos intraepiteliais (IELs). Além disso, estimula a proliferação das células epiteliais intestinais (IECs) e das células L, bem como a produção de mucina pelas glândulas de Brunner. Evidências também sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 estão associados à modulação da composição da microbiota intestinal. A figura B apresenta, de forma resumida, o papel imunomodulador do GLP-1. O GLP-1 atua sobre monócitos e macrófagos, favorecendo a polarização para o fenótipo M2, de perfil anti-inflamatório, caracterizado pelo aumento da produção de IL-10 e pela redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α. Além disso, influencia indiretamente a polarização dos linfócitos T auxiliares em direção ao perfil Th2, promovendo maior produção de IL-5 e IL-10 e contribuindo para uma resposta imune mais tolerogênica.

Um dos maiores estudos retrospectivos publicados até o momento, conduzido por Villumsen *et al.,* utilizou dados do registro nacional dinamarquês entre 2007 e 2019 para avaliar 3.751 pacientes com DII (77,5% com RCU e 22,5% com DC) e diabetes mellitus tipo 2. Desses, 982 pacientes receberam tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 e/ou inibidores da dipeptidil peptidase-4, enquanto 2.769 utilizaram outros agentes antidiabéticos orais. O desfecho primário foi um composto de necessidade de corticosteroides orais, início de terapia com anti-TNF-α, hospitalização relacionada à DII ou cirurgia relacionada à DII. Entre os pacientes tratados exclusivamente com GLP-1RAs (n=469), observou-se redução estatisticamente significativa das taxas de hospitalização e do uso de corticosteroides, além de redução numérica na necessidade de início de terapia anti-TNF e de cirurgia.(14) O estudo também não avaliou alterações no IMC nem na hemoglobina glicada, fatores que poderiam atuar como potenciais variáveis de confusão, considerando a associação já estabelecida entre obesidade, diabetes e maior gravidade da DII. Além disso, a maioria dos participantes (77,8%) apresentava doença leve, o que limita a extrapolação desses resultados para pacientes com fenótipos mais graves da DII.

Uma revisão sistemática recente reuniu as evidências disponíveis sobre a eficácia, segurança e efeitos metabólicos dos GLP-1RAs em pacientes com DII. Os estudos incluídos demonstraram que os GLP-1RAs promovem perda ponderal significativa e melhora dos parâmetros metabólicos, sem aumento do risco de exacerbação da atividade inflamatória da DII. Além disso, estudos observacionais sugeriram redução das taxas de hospitalização, do uso de corticosteroides e da necessidade de escalonamento terapêutico, indicando um possível efeito benéfico sobre o curso da doença. Entretanto, os autores ressaltam que as evidências atuais são derivadas principalmente de estudos retrospectivos, sendo necessários ensaios clínicos

randomizados para confirmar a eficácia, a segurança em longo prazo e o potencial efeito modificador da doença dos GLP-1RAs em pacientes com DII.(15) Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, incluindo náuseas (2,2%–30,5%), constipação (2,9%–25%), dor abdominal (1,1%–14,6%), diarreia (2,2%–12,5%) e distensão abdominal (1,1%), com frequências comparáveis às observadas em grupos-controle sem DII.

Em grandes coortes pareadas por escore de propensão, as taxas de colelitíase, pancreatite, íleo paralítico ou obstrução intestinal, gastroparesia, lesão renal aguda e neoplasia maligna da tireoide não foram maiores em pacientes com DII em comparação à população geral.(16) Nas coortes de menor tamanho, as taxas de descontinuação do tratamento variaram entre 11% e 24%, sendo a intolerância gastrointestinal a principal causa. Foram atribuídos à terapia com agonistas do receptor de GLP-1 apenas três eventos adversos graves, consistindo em um evento cerebrovascular, um episódio de diarreia grave e um caso de pancreatite, todos resultando na interrupção do tratamento. Nenhum dos estudos incluídos demonstrou aumento do risco de exacerbação da DII diretamente relacionado ao uso de agonistas do receptor de GLP-1.(15)

Os eventos adversos são, em geral, leves a moderados e transitórios, porém constituem uma das principais causas de descontinuação do tratamento. Em pacientes com DII, a sobreposição de sintomas gastrointestinais pode dificultar a distinção entre efeitos adversos do medicamento e atividade inflamatória da doença, influenciar a percepção de remissão e comprometer a adesão ao tratamento. Além disso, o aparecimento dos sintomas gastrointestinais pode levar a uma redução desproporcional da ingestão alimentar, comprometendo o estado nutricional e favorecendo o desenvolvimento de sarcopenia, fatores associados a piores desfechos clínicos. Dessa forma, compreender a frequência, a gravidade e a relevância clínica desses eventos adversos em pacientes com DII é fundamental para orientar o uso seguro e eficaz dos agonistas do receptor de GLP-1.

4. Perspectivas Futuras

As prioridades para pesquisas futuras incluem ensaios clínicos randomizados, estratificados de acordo com o estado nutricional, estudos translacionais capazes de

correlacionar a sinalização do GLP-1 e GIP na mucosa intestinal com desfechos clínicos e avaliações de segurança em longo prazo.

O estudo COMMIT-CD, fase 3b, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, tem como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da associação entre miriquizumabe e tirzepatida em comparação ao miriquizumabe isoladamente em adultos com DC moderada a grave associada à obesidade ou sobrepeso (IMC ≥27 kg/m² com pelo menos uma comorbidade relacionada ao peso). Estima-se a inclusão de 290 participantes, randomizados em dois grupos paralelos: miriquizumabe intravenoso seguido de manutenção subcutânea associado à tirzepatida subcutânea ou ao placebo correspondente (NCT06937086). O desfecho primário é composto pela proporção de pacientes que alcançam simultaneamente remissão clínica, remissão endoscópica e redução de pelo menos 10% do peso corporal, refletindo uma estratégia terapêutica integrada para o controle da inflamação intestinal e do excesso de peso. O estudo foi iniciado em 2025 e tem conclusão prevista para 2028.

Os GLP-1RAs representarão uma importante estratégia terapêutica para um subgrupo selecionado de pacientes com DII, caso os ensaios clínicos confirmem seu potencial efeito modificador da doença.

5. Considerações Finais

A crescente pandemia de obesidade tem levado ao aumento expressivo do uso dos GLP-1RAs. Como consequência, o impacto desses agentes nas DII tornou-se um tema de crescente interesse. Embora os GLP-1RAs tenham demonstrado efeitos potencialmente benéficos na DII, permanece a dúvida se esses resultados decorrem exclusivamente da perda ponderal ou se refletem efeitos anti-inflamatórios diretos.

Estudos pré-clínicos e observacionais sugerem que os GLP-1RAs podem proporcionar benefícios duplos na DII, atuando tanto sobre a disfunção metabólica quanto sobre os mecanismos inflamatórios da doença, especialmente em pacientes com obesidade. Os autores identificaram sinais de melhora desses desfechos compostos entre pacientes tratados com GLP-1RAs, particularmente naqueles com obesidade. Contudo, os resultados devem ser interpretados com cautela devido à elevada heterogeneidade entre os estudos, ao potencial viés de indicação e ao predomínio de estudo retrospectivos.

Na prática clínica, a utilização de GLP-1RAs em pacientes com DII e obesidade ou diabetes associados deve basear-se em um processo de tomada de decisão compartilhada, considerando os benefícios metabólicos já estabelecidos e as evidências ainda limitadas sobre sua eficácia específica na DII, bem como os dados de segurança em evolução.

Recomenda-se monitorização rigorosa da atividade da doença, com documentação e, sempre que possível, avalaiaçao da atividade endoscópica e de biomarcadores antes do início da terapia, além de integração entre as equipes responsáveis pelo manejo da DII e das doenças metabólicas.

Resumo do Posicionamento GEDIIB

Epidemiologia das DII no Brasil	Aumento da incidência e, principalmente, da prevalência das DII; impacto socioeconômico; dados do DATASUS; custos crescentes para o SUS.
Obesidade nas DII	Mudança do perfil nutricional dos pacientes; elevada prevalência de sobrepeso e obesidade; impacto na atividade inflamatória, resposta terapêutica, hospitalizações e custos assistenciais.
Fisiologia do GLP-1 e GIP	Sintetizados pelas células L intestinais e células K do duodeno e jejuno, respectivamente; efeito incretínico; controle glicêmico; regulação do apetite; perda de peso; ações gastrointestinais, cardiovasculares e em diversos órgãos.
Mecanismos de ação dos GLP-1RAs	Inibição das vias NF-κB e MAPK; redução de citocinas pró-inflamatórias; fortalecimento da barreira epitelial; modulação da resposta imune; potencial efeito modificador da doença.
Microbiota intestinal	Redução da diversidade alfa na DII; influência dos GLP-1RAs sobre a composição da microbiota; possíveis mecanismos indiretos relacionados ao trânsito intestinal, secreção de ácidos biliares.
Evidências clínicas	Estudos observacionais sugerindo redução de hospitalizações, uso de corticosteroides e necessidade de cirurgia; principais limitações metodológicas dos estudos observacionais.

Segurança dos GLP-1RAs	Eventos adversos gastrointestinais; taxas de descontinuação; impacto na avaliação da atividade da DII e na adesão ao tratamento.
Perspectivas futuras	Ensaios clínicos randomizados; estudos translacionais; COMMIT-CD; potencial efeito modificador da doença e uso combinado de terapias biológicas com agonistas de GLP-1/GIP.
Aplicação clínica	Seleção de pacientes com DII mais diabetes, obesidade, sobrepeso com comorbidades e esteatohepatite com fibrose grau 2; tomada de decisão compartilhada; monitorização clínica, endoscópica e por biomarcadores; integração entre gastroenterologistas e especialistas em doenças metabólicas.

6) Referências

1. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Curr Opin Gastroenterol. 2019; 35(4): 259–64.
2. Quaresma AB, Damiao A, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. Lancet Reg Health Am. 2022; 13: 100298.
3. Amorim YC, de Paula JH, Vieira IRM, Ferraz AR. Internações por doenças inflamatórias intestinais na população brasileira nos anos de 2018 a 2023. Rev Ibero-Am Humanid Cienc Educ. 2025; 11(9): 3938–3947.
4. Massironi S, Vigano C, Palermo A, Pirola L, Mulinacci G, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8(6): 579–90.
5. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14(2): 110–21.
6. Elangovan A, Shah R, Ali SMJ, Katz J, Cooper GS. High Burden of Obesity and Low Rates of Weight Loss Pharmacotherapy in Inflammatory Bowel Disease: 10-Year Trend. Crohns Colitis 360. 2023; 5(2): otad007.
7. Ansari S, Khoo B, Tan T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2024; 20(8): 447–59.
8. Jalleh RJ, Rayner CK, Hausken T, Jones KL, Camilleri M, et al. Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: mechanisms, management, and future directions. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024; 9(10): 957–64.
9. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. Nat Rev Cardiol. 2023; 20(7): 463–74.
10. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. Ther Adv Endocrinol Metab. 2024; 15: 20420188231222367.
11. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, et al. GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. Diabetes. 2015; 64(7): 2537–49.
12. Wong CK, Yusta B, Koehler JA, Baggio LL, McLean BA, et al. Divergent roles for the gut intraepithelial lymphocyte GLP-1R in control of metabolism, microbiota, and T cell-induced inflammation. Cell Metab. 2022; 34(10): 1514–31 e7.
13. Migliorisi G, Gabbiadini R, Dal Buono A, Ferraris M, Privitera G, et al. GLP-1 receptor agonists in IBD: exploring the crossroads of metabolism and inflammation. Front Immunol. 2025; 16: 1610368.
14. Villumsen M, Schelde AB, Jimenez-Solem E, Jess T, Allin KH. GLP-1 based therapies and disease course of inflammatory bowel disease. EClinicalMedicine. 2021; 37:100979.

15. Maracle B, Quan S, Hamilton P, Shaikh A, Hazra D, Lorenzetti DL, et al. Systematic Review: Efficacy, Safety and Metabolic Outcomes of GLP-1 Receptor Agonists in Inflammatory Bowel Disease. Aliment Pharmacol Ther. 2026; 63(1): 17–39.
16. Colwill M, Povlsen S, Pollok R, Patel K, Goodhand J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in inflammatory bowel disease: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. J Crohns Colitis. 2025; 19(9): jjaf167.