Dulaglutido: agonista do recetor de GLP-1 nos cuidados metabólicos

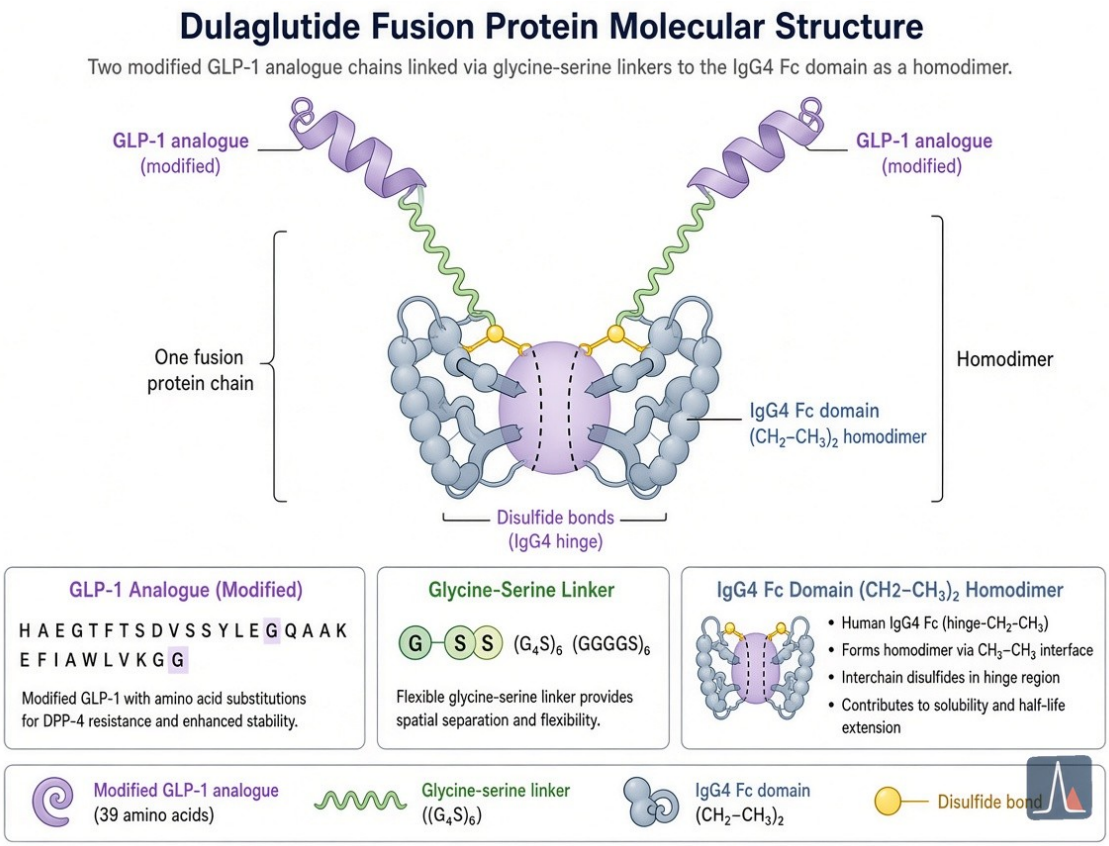
1 de novembro de 2026

O dulaglutido é um agonista recombinante do recetor de GLP-1, em fusão com Fc, concebido para administração semanal na investigação metabólica laboratorial e clínica. Ensaios aleatorizados referem melhorias glicémicas, redução do risco card

Dulaglutido: agonista do recetor de GLP-1 nos cuidados metabólicos

O dulaglutido é uma proteína de fusão recombinante constituída por duas cadeias idênticas de um análogo modificado do GLP-1(7–37) humano, ligadas covalentemente, através de ligantes flexíveis de glicina-serina, ao fragmento Fc da cadeia pesada de uma IgG4 humana modificada. Esta grande molécula homodimérica de cerca de 63 kDa resiste à degradação pela DPP-4 e à depuração renal, resultando numa semivida de aproximadamente 5 dias, adequada à administração subcutânea semanal. É discutido sobretudo em contextos de cuidados de saúde primários, endocrinologia e cardiologia, na investigação da gestão da diabetes tipo 2, do controlo glicémico, da redução modesta do peso e da mitigação do risco cardiovascular. Os leitores devem ponderar cuidadosamente com um clínico os acontecimentos adversos gastrointestinais transitórios predominantes (náuseas, vómitos, diarreia), o baixo risco intrínseco de hipoglicemia quando utilizado sem secretagogos da insulina, os sinais de pancreatite aguda e de doença da vesícula biliar, e o aviso em caixa relativo a tumores das células C da tiroide observados em estudos de carcinogenicidade em roedores (contraindicado na presença de antecedentes pessoais ou familiares de carcinoma medular da tiroide ou de síndrome de neoplasia endócrina múltipla de tipo 2). Referir um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma. Todos os materiais da Rierink Compounds destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Representação esquemática do desenho homodimérico de fusão com Fc do dulaglutido.

Identidade química e contexto de catálogo

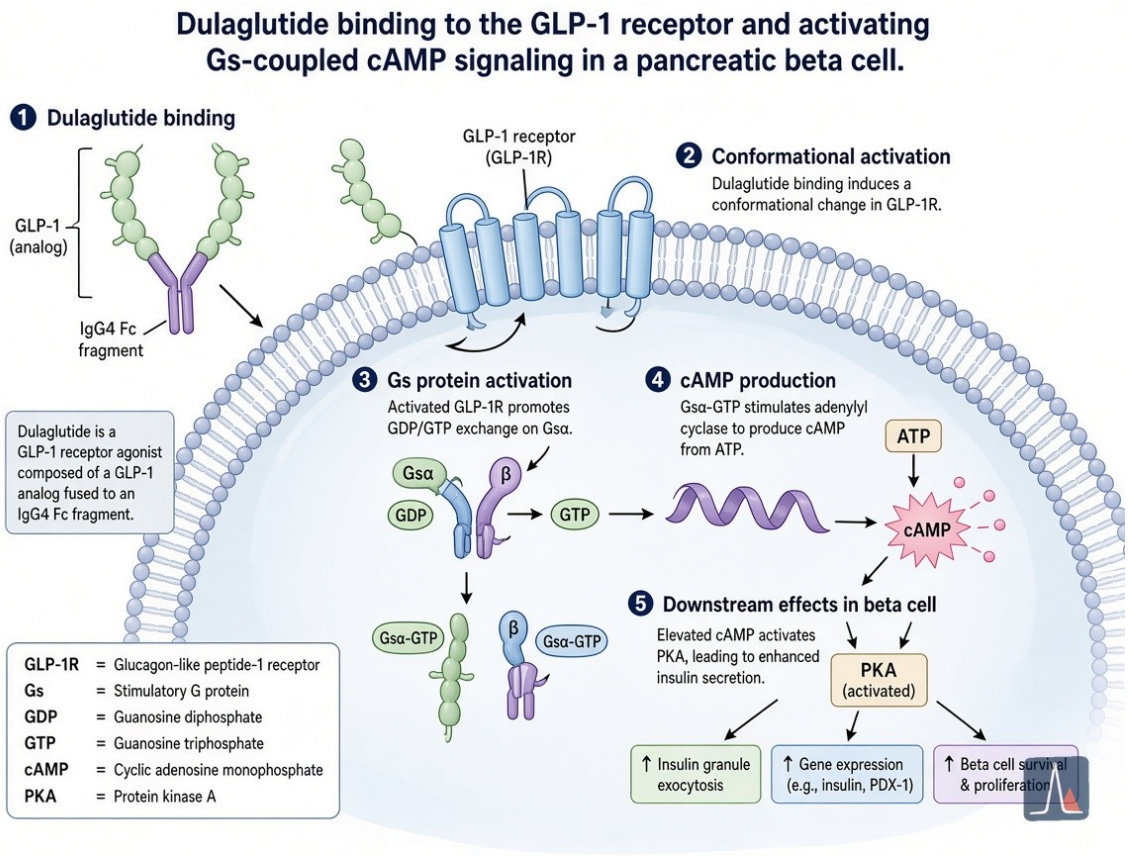
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) é produzido de forma recombinante em células de ovário de hamster-chinês. Cada monómero contém uma sequência análoga do GLP-1 (com as substituições Ala8Gly, Gly22Glu e Arg36Gly, para resistência à DPP-4, solubilidade e menor imunogenicidade) fundida a um domínio Fc de IgG4 modificado que silencia as funções efetoras. A estrutura resultante mantém o agonismo pleno do recetor de GLP-1, prolongando a farmacocinética em comparação com o GLP-1 nativo. Em contextos laboratoriais, serve como ferramenta para o estudo da biologia das incretinas, da sinalização do recetor e da estabilidade de formulações. Não se apresenta aqui qualquer ligação direta à dosagem ou à utilização terapêutica em humanos.

Descoberta fundamental, farmacologia do recetor e estudos mecanísticos in vitro

Trabalho in vitro inicial estabeleceu que o dulaglutido conserva potência nanomolar no recetor de GLP-1, estimula a acumulação de AMPc dependente da glucose em linhas de células beta e suscita secreção de insulina comparável à do GLP-1 nativo em ilhéus humanos isolados. Artigos metodológicos caracterizaram a sua resistência à clivagem pela DPP-4 e a cinética prolongada de ativação do recetor relativamente a péptidos de ação mais curta. Estes estudos utilizaram linhas celulares transfectadas, ilhéus isolados de roedores e de humanos, e técnicas biofísicas como a ressonância plasmónica de superfície para mapear a ligação e a sinalização a jusante através da adenilato-ciclase acoplada a Gs. As limitações incluem a natureza artificial dos

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

sistemas com recetor sobre-expresso e a ausência de contexto fisiológico completo, como interações de células enteroendócrinas ou efeitos de exposição crónica.

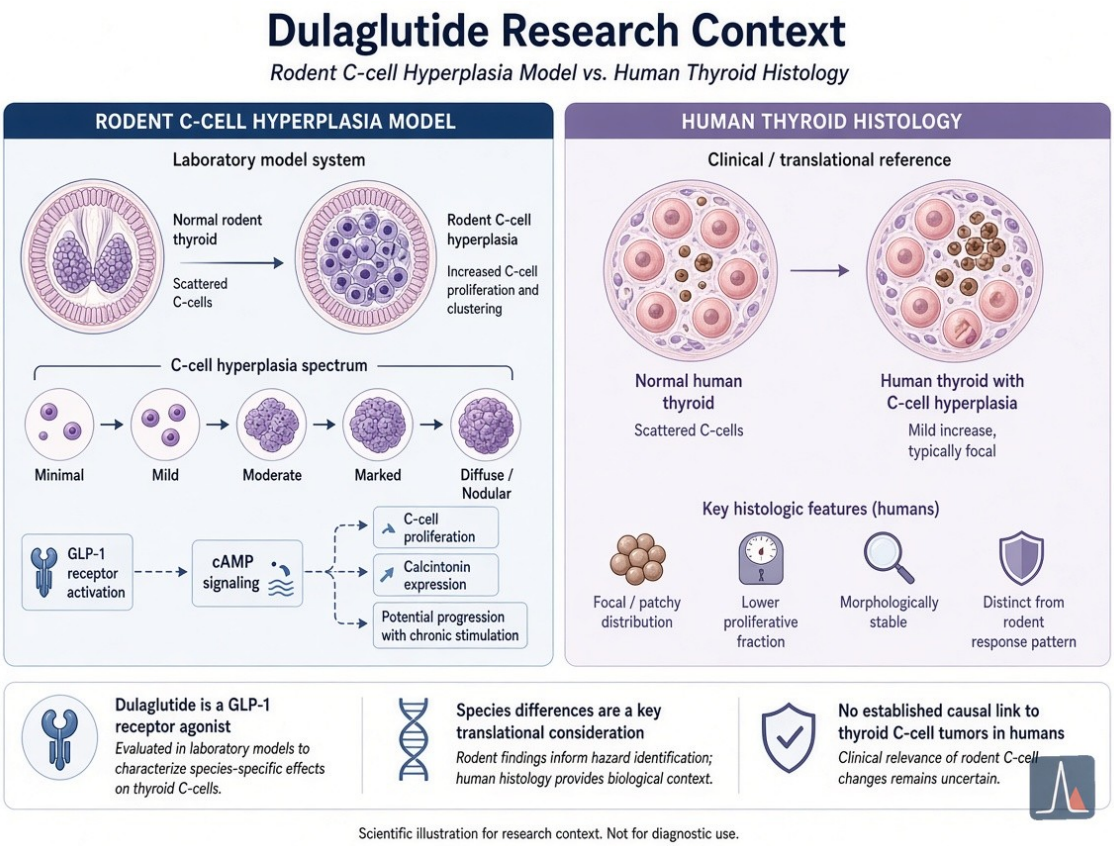


Farmacologia in vitro do dulaglutido no recetor de GLP-1.

Modelos animais pré-clínicos de efeitos metabólicos e de segurança

Modelos em roedores e em primatas não humanos demonstraram melhoria da tolerância à glucose, aumento da secreção de insulina de primeira e de segunda fase, supressão do glucagon, atraso do esvaziamento gástrico e redução modesta do peso após administração repetida de dulaglutido. Em murganhos db/db diabéticos e em ratos com obesidade induzida pela dieta, a molécula reduziu a glucose em jejum e pós-prandial e melhorou marcadores da função das células beta. Estudos de carcinogenicidade em ratos revelaram hiperplasia das células C dependente da dose, adenomas e um aumento numérico de carcinomas, o que motivou o aviso em caixa da classe; murganhos transgénicos apresentaram apenas alterações mínimas das células C. Estudos em primatas confirmaram benefícios metabólicos sem sinais tiroideus claros. As limitações destes modelos incluem diferenças entre espécies na biologia das células C (os roedores são mais sensíveis), durações de estudo curtas face à exposição ao longo da vida humana e as doses elevadas utilizadas em comparação com as exposições clínicas. A teoria baseada nos achados nas células C de roedores sugere uma possível, mas não comprovada, relevância para o risco tiroideu humano a longo prazo.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

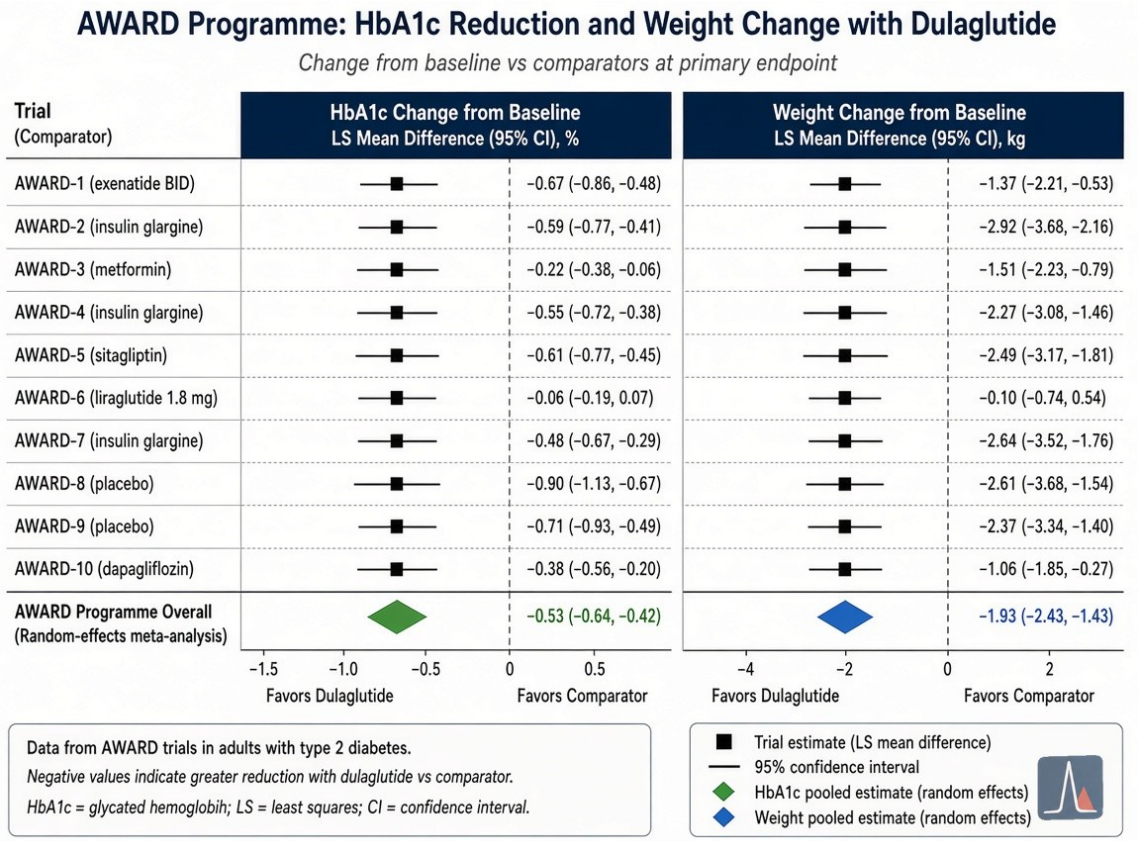


Achados de carcinogenicidade em roedores que informam considerações teóricas sobre a tiroide humana.

Programa AWARD: ensaios aleatorizados de eficácia glicémica

A série AWARD de ensaios clínicos aleatorizados de fase 3 avaliou o dulaglutido (0,75 mg e 1,5 mg semanais) em monoterapia ou em terapêutica adicional, face a placebo, metformina, sitagliptina, exenatido duas vezes por dia, insulina glargina e liraglutido, em adultos com diabetes tipo 2. O dulaglutido produziu de forma consistente reduções da HbA1c de 0,8–1,5 pontos percentuais, com uma maior proporção de doentes a atingir metas inferiores a 7,0% do que a maioria dos comparadores ativos (exceto o liraglutido, face ao qual foi não inferior). Observou-se perda de peso modesta (1–3 kg) ou atenuação do ganho de peso, com taxas baixas de hipoglicemia sintomática documentada quando não combinado com insulina ou sulfonilureias. Os acontecimentos gastrointestinais foram os acontecimentos adversos mais frequentes, em geral ligeiros a moderados e transitórios. Uma meta-análise de 21 ensaios clínicos aleatorizados (n=20 367) confirmou uma redução superior da HbA1c (–0,55% para 1,5 mg) e um menor risco de hipoglicemia face aos controlos, com maior incidência global de acontecimentos adversos impulsionada por sintomas gastrointestinais. As limitações incluem durações relativamente curtas (26–52 semanas na maioria), sub-representação de certos grupos étnicos e patrocínio da indústria.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

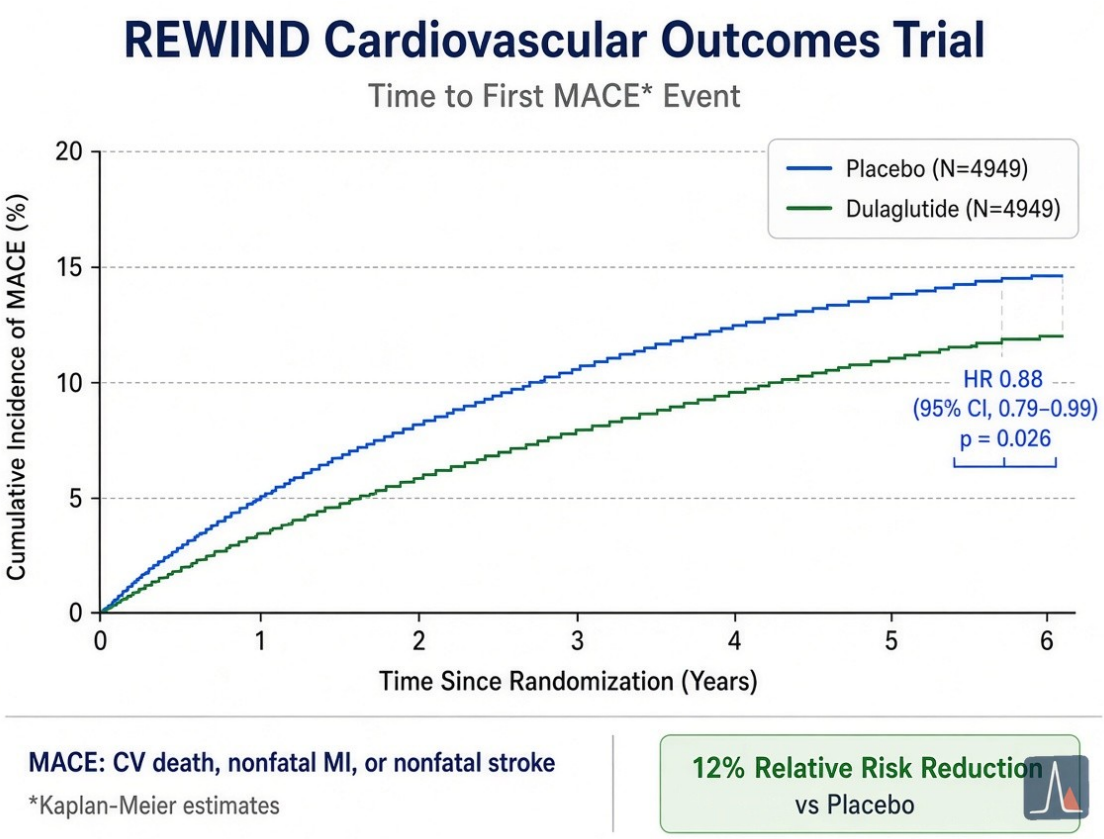


Resultados glicémicos e ponderais de ensaios aleatorizados principais.

Ensaio de resultados cardiovasculares REWIND e resultados mais amplos

O ensaio REWIND (n=9901, seguimento mediano de 5,4 anos) foi um estudo em dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo, em adultos com diabetes tipo 2 com ou sem doença cardiovascular estabelecida (apenas 31% tinham DCV prévia). O dulaglutido 1,5 mg uma vez por semana reduziu o critério de avaliação primário de MACE de 3 pontos (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal) de 13,4% para 12,0% (HR 0,88, IC 95% 0,79–0,99; p=0,026), impulsionado sobretudo pela redução do acidente vascular cerebral isquémico (HR 0,76). Análises exploratórias sugeriram benefícios renais (resultado renal composto HR 0,85) e possíveis efeitos cognitivos, embora a mortalidade por todas as causas não tenha diferido de forma significativa. Acontecimentos adversos gastrointestinais ocorreram em 47,4% do braço de dulaglutido face a 34,1% com placebo. Análises post-hoc e agrupadas subsequentes reforçaram efeitos consistentes entre idades, risco basal e terapêuticas concomitantes. As limitações incluem a população de risco relativamente baixo, lacunas nos dados da extensão em regime aberto e potencial viés de deteção de acontecimentos mais ligeiros. Estudos de coorte recentes de 2025–2026 encontraram proteção cardiorrenal comparável à do semaglutido e do liraglutido em populações do mundo real com diabetes tipo 2.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



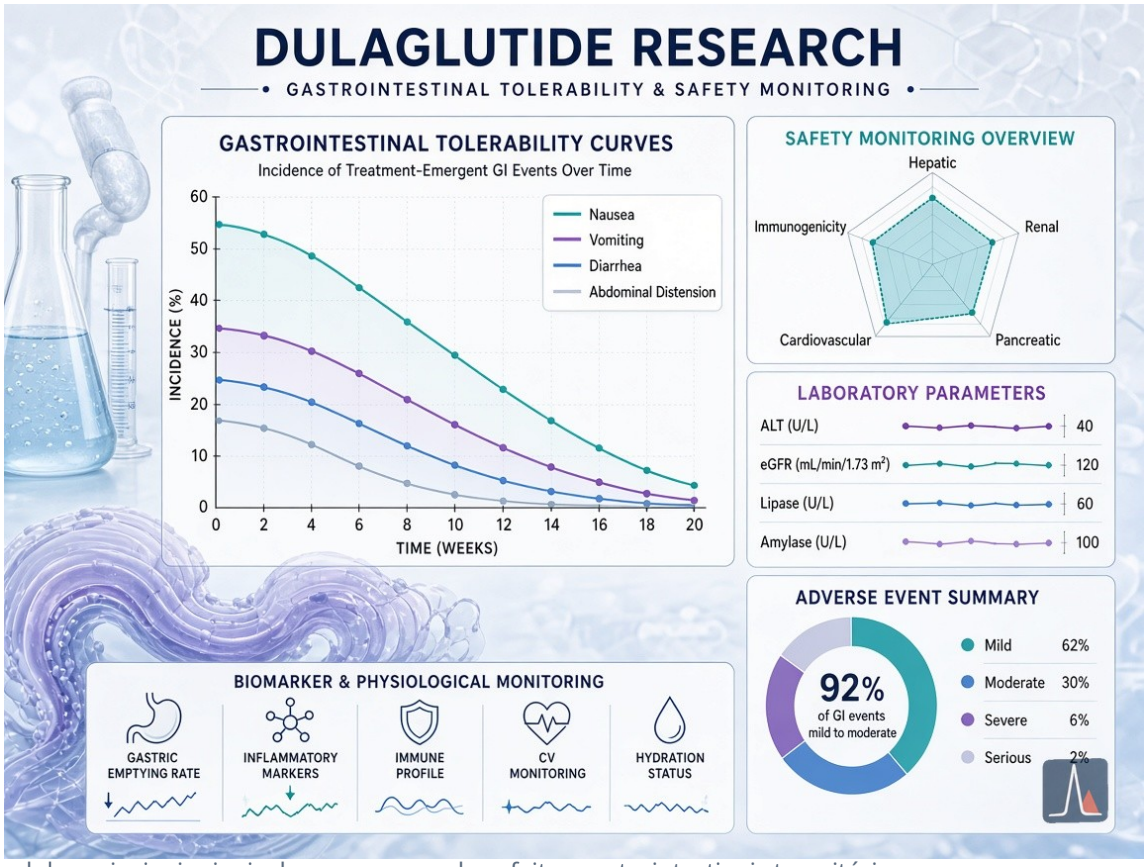
Dados de redução do risco cardiovascular do ensaio REWIND.

Perfil de segurança, tolerabilidade e sínteses da evidência

Análises agrupadas do programa AWARD e do REWIND mostraram os acontecimentos gastrointestinais como a questão dominante de tolerabilidade, sendo as náuseas (12–21%), a diarreia (13%) e os vómitos (7–8%) os mais frequentes; os acontecimentos foram dependentes da dose, atingiram o pico precocemente e levaram à descontinuação em cerca de 1–6% dos participantes. As taxas de hipoglicemia foram baixas em monoterapia, mas aumentaram com secretagogos da insulina. A incidência de pancreatite aguda foi baixa (aproximadamente 0,85 por 1000 doentes-ano) e comparável ou inferior à dos comparadores em dados adjudicados, embora se aconselhe vigilância de classe. Acontecimentos da vesícula biliar e complicações da retinopatia diabética apresentaram pequenos aumentos numéricos em alguns ensaios, frequentemente associados a melhoria glicémica rápida. O risco de tumor das células C da tiroide permanece uma preocupação teórica extrapolada de dados em roedores; grandes ensaios em humanos e meta-análises não demonstraram um aumento claro de carcinoma medular da tiroide. A evidência do mundo real até 2026 confirma segurança gastrointestinal semelhante na classe dos agonistas do recetor de GLP-1, mas taxas mais elevadas de acontecimentos gastrointestinais graves do que os inibidores do SGLT2. Revisões sistemáticas e meta-análises afirmam uma relação benefício-risco favorável para os resultados glicémicos e cardiovasculares, salientando a necessidade de discussão individualizada da tolerabilidade gastrointestinal e das contraindicações. Limitações recorrentes na literatura incluem o financiamento pela indústria dos ensaios pivotais, o seguimento curto face à duração da doença crónica, a subnotificação de resultados nulos ou desfavoráveis em alguns conjuntos

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

observacionais e a dificuldade em distinguir efeitos do fármaco de complicações de base da diabetes. A vigilância em curso e os estudos de efetividade comparativa continuam a precisar o posicionamento relativamente aos agonistas duplos de GIP/GLP-1.



Visão geral dos principais sinais de segurança e dos efeitos gastrointestinais transitórios.

Fontes

• Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• Jendle J, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):776-790. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Additional supporting reviews and preclinical characterisation papers from PubMed and Europe PMC (2008–2026).

Os investigadores de laboratório devem interpretar estes achados no contexto de sistemas experimentais controlados e evitar a extrapolação para a utilização terapêutica humana. Todos os materiais da Rierink Compounds destinam-se exclusivamente a investigação laboratorial.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.