



Revista da Associação
Portuguesa de Adictologia
Nº11 • 2026

Editorial
João Curto

**Agonistas do Recetor do Peptídeo Semelhante ao
Glucagon Tipo 1 no Tratamento da
Perturbação do Uso de Álcool:**

Uma Revisão Sistemática da Evidência Atual
Ivan Miranda Ramos, Marlene Alves,
Rodrigo Mota Freitas, Ana Rui Pereira.

**Desafios no Internamento de Desintoxicação
Alcoólica: Altas Contra Parecer Médico
e Fatores Contributivos**

Rebeca Cohen, Inês Matos Pereira, Maria Cameira,
Gabriel Ferreira, Inês Vidó,
Violeta Nogueira, Joana Teixeira.

**Bebidas sem álcool em doentes
com perturbação do uso do álcool:
padrões de consumo e relevância clínica**

Maria Beatriz Couto, Rita Ortega, Dinora Coelho,
Sara Oliveira, Ana Filipa Teixeira

**"Tu és Pó e ao Pó Voltarás":
Padrões de Consumo de Cocaína, Impulsividade
e Ideação Suicida em Estudantes Universitários.**
Rafaela Reuss, Isabel M.Santos, Marta Rodrigues.

**Dimensões Transculturais do Uso de Opióides:
a propósito de um caso clínico.**

Ana Gomes, Gisela Simões, Cristiana Grego,
Sandra Vicente, Manuela Fraga

Gambling – Desafios à prática clínica
Marta Rodrigues, PhD; Carla Pina, BA

adictologia

**AGONISTAS DO RECETOR DO PEPTÍDEO
SEMELHANTE AO GLUCAGON TIPO 1
NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO
DO USO DE ÁLCOOL: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DA EVIDÊNCIA ATUAL**

***GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR
AGONISTS IN THE TREATMENT OF
ALCOHOL USE DISORDER: A SYSTEMATIC
REVIEW OF CURRENT EVIDENCE***

Autores

Ivan Miranda Ramos,
Interno de Formação Específica de Psiquiatria¹

Marlene Alves,
Assistente Hospitalar de Psiquiatria¹

Rodrigo Mota Freitas,
Assistente Hospitalar de Psiquiatria¹

Ana Rui Pereira,
Interna de Formação Específica de Psiquiatria¹

¹Departamento de Psiquiatria,
Unidade Local de Saúde do Alto Minho,
Viana do Castelo, Portugal

Autor para correspondência

Ivan Miranda Ramos
Hospital de Santa Luzia:
Estrada de Santa Luzia,
4904-858 Viana do Castelo
E-mail: ivanmmramos@gmail.com

RESUMO

Introdução: A perturbação do uso de álcool (PUA) representa um problema de saúde pública global, afetando aproximadamente 7% da população adulta mundial. Apesar da sua elevada prevalência, apenas quatro fármacos estão aprovados para o seu tratamento, com eficácia modesta. Os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs), originalmente desenvolvidos para diabetes tipo 2 e obesidade, emergiram recentemente como potenciais candidatos terapêuticos para a PUA.

Objetivos: Rever sistematicamente a evidência pré-clínica, observacional e de ensaios clínicos randomizados sobre a eficácia e segurança dos GLP-1RAs no tratamento da PUA.

Material e Métodos: Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library, incluindo estudos pré-clínicos, estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados publicados até dezembro de 2025. Foram incluídos estudos que avaliaram o efeito de GLP-1RAs (semaglutida, liraglutida, exenatida, dulaglutida) em desfechos relacionados com o consumo de álcool.

Resultados: A evidência pré-clínica demonstra consistentemente que os GLP-1RAs reduzem o consumo de álcool, a motivação para consumir e previnem a recaída em modelos animais. Estudos observacionais de grande escala mostram reduções significativas no risco de hospitalização por PUA com semaglutida (HR 0,64; IC 95%: 0,50-0,83) e liraglutida (HR 0,72; IC 95%: 0,57-0,92). O primeiro ensaio clínico randomizado com semaglutida demonstrou reduções significativas no *craving* ($\beta = -0,39$; $p = 0,01$) e no número de bebidas por dia de consumo ($\beta = -0,41$; $p = 0,04$), com tamanhos de efeito grandes (Cohen $d > 0,80$) para doses mais elevadas.

Conclusões: Os GLP-1RAs representam uma classe farmacológica promissora para o tratamento da PUA, com evidência convergente de múltiplas fontes. Ensaios clínicos randomizados de maior dimensão são necessários para confirmar estes achados e estabelecer indicações terapêuticas.

Palavras-chave: Perturbação do uso de álcool; Agonistas do recetor GLP-1; Semaglutida; Liraglutida; Tratamento farmacológico; Adição; Sistema de recompensa; Dopamina; *Craving*; Redução de danos

ABSTRACT

Background: Alcohol use disorder (AUD) represents a global public health problem, affecting approximately 7% of the adult population worldwide. Despite its high prevalence, only four drugs are approved for its treatment, with modest efficacy. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), originally developed for type 2 diabetes and obesity, have recently emerged as potential therapeutic candidates for AUD.

Objectives: To systematically review preclinical, observational, and randomized clinical trial evidence on the efficacy and safety of GLP-1RAs in the treatment of AUD.

Methods: A systematic literature review was conducted in PubMed, MEDLINE, and Cochrane Library databases, including preclinical studies, observational studies, and randomized clinical trials published through December 2025. Studies evaluating the effect of GLP-1RAs (semaglutide, liraglutide, exenatide, dulaglutide) on alcohol consumption-related outcomes were included.

Results: Preclinical evidence consistently demonstrates that GLP-1RAs reduce alcohol consumption, motivation to consume, and prevent relapse

in animal models. Large-scale observational studies show significant reductions in AUD hospitalization risk with semaglutide (HR 0.64; 95% CI: 0.50-0.83) and liraglutide (HR 0.72; 95% CI: 0.57-0.92). The first randomized clinical trial with semaglutide demonstrated significant reductions in craving ($\beta=-0.39$; $p=0.01$) and drinks per drinking day ($\beta=-0.41$; $p=0.04$), with large effect sizes (Cohen $d > 0.80$) at higher doses.

Conclusions: GLP-1RAs represent a promising pharmacological class for AUD treatment, with convergent evidence from multiple sources. Larger randomized clinical trials are needed to confirm these findings and establish therapeutic indications.

Keywords: Alcohol use disorder; GLP-1 receptor agonists; Semaglutide; Liraglutide; Pharmacological treatment; Addiction; Reward system; Dopamine; Craving; Harm reduction

INTRODUÇÃO

A perturbação do uso de álcool (PUA) constitui um dos principais problemas de saúde pública a nível mundial. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a prevalência global estimada de PUA em 2019 foi de 7,0% (IC 95%: 6,1-7,9%) entre indivíduos com 15 ou mais anos, correspondendo a aproximadamente 400 milhões de pessoas¹. A prevalência é aproximadamente duas vezes superior nos homens (9,3%) comparativamente às mulheres (4,8%)¹. Em 2019, as perturbações relacionadas com o álcool contribuíram para o terceiro maior número de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) perdidos entre todas as perturbações mentais, após as perturbações depressivas e de ansiedade¹.

Apesar da elevada carga de doença associada à PUA, as opções farmacológicas aprovadas permanecem limitadas. Atualmente, apenas quatro fármacos estão aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e/ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da PUA: dissulfiram, naltrexona (oral e injetável),

nalmefeno e acamprosato²⁻⁴. Estes medicamentos apresentam eficácia modesta, com números necessários para tratar (NNT) de 11 para o acamprosato e 18 para a naltrexona oral na prevenção do retorno a qualquer consumo de álcool⁵. Adicionalmente, estima-se que menos de 10% dos pacientes com PUA recebam tratamento farmacológico, evidenciando uma necessidade não satisfeita significativa⁶.

Neste contexto, a reorientação terapêutica (drug repurposing) de fármacos já aprovados para outras indicações representa uma estratégia promissora para identificar novos tratamentos. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs) emergiram recentemente como candidatos terapêuticos para a PUA⁷⁻⁹. Esta classe farmacológica, que inclui semaglutida, liraglutida, dulaglutida e exenatida, foi originalmente desenvolvida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e, mais recentemente, para a obesidade¹⁰.

O GLP-1 é uma hormona incretina produzida principalmente pelas células L intestinais em resposta à ingestão alimentar. Através da estimulação da secreção de insulina, inibição da secreção de glucagon e atraso do esvaziamento gástrico, o GLP-1 regula os níveis de glicose sanguínea e promove a saciedade⁷. Crucialmente, os receptores de GLP-1 estão expressos não apenas em tecidos periféricos (pâncreas, fígado, trato gastrointestinal, coração, rins), mas também em regiões cerebrais centrais para a regulação da recompensa e comportamentos aditivos, incluindo o núcleo accumbens, a área tegmental ventral, a amígdala e o hipocampo⁷⁻⁸.

A sobreposição entre as vias que regulam a ingestão alimentar homeostática e hedônica e aquelas subjacentes às perturbações do uso de substâncias fornece uma base racional para o estudo dos GLP-1RAs no contexto da adição⁷. Estudos pré-clínicos demonstraram consistentemente que os GLP-1RAs reduzem o consumo de álcool, a motivação para consumir e previnem comportamentos

de recaída em modelos animais⁸⁻⁹. Mais recentemente, estudos observacionais de grande escala e o primeiro ensaio clínico randomizado com semaglutida forneceram evidência clínica preliminar de eficácia¹¹⁻¹².

O presente artigo tem como objetivo rever sistematicamente a evidência atual sobre a eficácia e segurança dos GLP-1RAs no tratamento da PUA, abrangendo estudos pré-clínicos, observacionais e ensaios clínicos randomizados.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed, MEDLINE e Cochrane Library. A pesquisa foi conduzida utilizando os seguintes termos MeSH e palavras-chave: ("glucagon-like peptide-1" OR "GLP-1" OR "semaglutide" OR "liraglutide" OR "exenatide" OR "dulaglutide" OR "tirzepatide") AND ("alcohol" OR "alcohol use disorder" OR "alcohol dependence" OR "drinking" OR "ethanol"). A pesquisa foi limitada a artigos publicados até dezembro de 2025, sem restrição de idioma.

Critérios de inclusão

Foram incluídos: (1) estudos pré-clínicos em modelos animais avaliando o efeito de GLP-1RAs no consumo de álcool ou comportamentos relacionados; (2) estudos observacionais (coortes, caso-controle) em humanos avaliando a associação entre uso de GLP-1RAs e desfechos relacionados com o álcool; (3) ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia de GLP-1RAs em pacientes com PUA ou consumo problemático de álcool; (4) revisões sistemáticas e meta-análises sobre o tema.

Critérios de exclusão

Foram excluídos: (1) relatos de caso isolados; (2) estudos sem grupo de comparação adequado; (3) estudos com desfechos não relacionados com o

consumo de álcool; (4) artigos de opinião ou editoriais sem dados originais.

Extração de dados

Foram extraídos os seguintes dados de cada estudo incluído: autores, ano de publicação, desenho do estudo, população/modelo animal, intervenção (tipo de GLP-1RA, dose, duração), comparador, desfechos primários e secundários, resultados principais e limitações.

Avaliação da qualidade

A qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias. Os estudos observacionais foram avaliados utilizando a escala Newcastle-Ottawa.

RESULTADOS

Evidência pré-clínica

A evidência pré-clínica sobre o efeito dos GLP-1RAs no consumo de álcool é robusta e consistente. Uma revisão sistemática recente identificou 35 estudos pré-clínicos demonstrando que os GLP-1RAs, incluindo exendina-4, liraglutida e semaglutida, reduzem o consumo de substâncias, comportamentos de recaída e procura de droga induzida por estímulos em múltiplas classes de substâncias⁸.

Especificamente em relação ao álcool, estudos em roedores demonstraram que a administração sistêmica ou central de GLP-1RAs reduz: (1) o consumo voluntário de álcool em paradigmas de livre escolha; (2) a auto-administração operante de álcool; (3) a preferência condicionada por lugar induzida pelo álcool; (4) a reinstalação do comportamento de procura de álcool (modelo de recaída); (5) a libertação de dopamina no núcleo accumbens induzida pelo álcool⁸⁻⁹. A Tabela 1 resume os principais achados pré-clínicos.

Tabela 1. Evidência pré-clínica: Efeitos dos GLP-1RAs em modelos ani-
mais de consumo de álcool

Modelo Animal	GLP-1RA Testado	Paradigma Experimental	Resultado Principal	Referências
Roedores (ratos Wistar)	Exenatida	Consumo voluntário (livre escolha)	Redução significativa do consumo de álcool	Jerlhag E, Endocrinology 2025
Roedores (ratos)	Liraglutida	Auto-administração operante	Redução da motivação para consumir álcool	Jerlhag E, Endocrinology 2025
Roedores (murganhos)	Semaglutida	Preferência condicionada por lugar	Redução da preferência induzida pelo álcool	Jerlhag E, Endocrinology 2025
Roedores (ratos)	Liraglutida	Reinstalação (modelo de recaída)	Prevenção de recaída induzida por estímulos	Jerlhag E, Endocrinology 2025
Roedores (ratos)	Dulaglutida	Auto-administração operante	Redução da motivação para consumir	Völker KM et al, Front Pharmacol 2025
Primatas não humanos	Exenatida	Auto administração de álcool	Redução significativa do consumo	Farokhnia M et al., J Clin Invest 2021

Os mecanismos propostos envolvem a modulação dos circuitos dopaminérgicos mesolímbicos. Os recetores GLP-1 estão expressos em áreas cerebrais centrais para a recompensa, incluindo o núcleo accumbens, a área tegmental ventral e o núcleo do trato solitário^{7- 8}. A ativação destes recetores pelos GLP-1RAs parece reduzir a libertação de dopamina induzida pelo álcool e atenuar a reatividade a estímulos relacionados com o álcool^{7- 9}.

Estudos observacionais em humanos

Vários estudos observacionais de grande escala avaliaram a associação entre o uso de GLP-1RAs e desfechos relacionados com o álcool em populações do mundo real.

O estudo sueco de Lähteenvuio et al. (2025) constitui o maior estudo observacional até à data¹¹. Utilizando registos nacionais suecos de janeiro de 2006 a dezembro de 2023, os autores identificaram uma coorte de 227.866 indivíduos com diagnóstico de PUA. Através de um modelo de regressão de Cox intra-individual (comparando períodos de uso vs. não-uso do mesmo indivíduo), demonstraram que a semaglutida (4.321 utilizadores) estava associada ao menor risco de hospitalização por PUA (hazard ratio ajustado [HRa] 0,64; IC 95%: 0,50-0,83), seguida pela liraglutida (2.509 utilizadores; HRa 0,72; IC 95%: 0,57-0,92)¹¹. Notavelmente, o uso de medicamentos aprovados para PUA (naltrexona, acamprosato, dissulfiram, nalmefeno) estava associado a uma redução de risco muito mais modesta (HRa 0,98; IC 95%: 0,96-1,00)¹¹. A Tabela 2 apresenta os resultados detalhados deste estudo.

Tabela 2. Estudo sueco: Desfechos associados ao uso de GLP-1RAs em pacientes com PUA (N=227.866)

Desfecho	Semaglutid a HR (IC 95%)	Liraglutid a HR (IC 95%)	Medicamentos aprova- dos para PUA HR (IC 95%)	Significância Estatística
Hospitalização por PUA	0,64 (0,50-0,83)	0,72 (0,57-0,92)	0,98 (0,96-1,00)	p0,05 para GPL-1Ras
Hospitalização por PUS (qualquer substância)	0,68 (0,54-0,85)	0,78 (0,64-0,97)	Não Reportado	p0,05
Hospitalizações somáticas	0,78 (0,68-0,90)	0,79 (0,69-0,91)	Não Reportado	p0,05
Tentativas de suicídio	0,55 (0,23-1,30)	1,08 (0,55-2,15)	Não Reportado	Não significativo

HR: Hazard ratio; IC: Intervalo de confiança; PUA: Perturbação do uso de álcool; PUS: Perturbação do uso de substâncias. Fonte: Lähteenvuo M et al., JAMA Psychiatry 2025

O estudo de Farokhnia et al. (2025) utilizou dados de registos eletrónicos de saúde do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA (2008-2023)¹³. Comparando alterações nos scores AUDIT-C entre utilizadores de GLP-1RAs, utilizadores de inibidores da DPP-4 e indivíduos não expostos (emparelhados por propensity score), os autores demonstraram que os utilizadores de GLP-1RAs reportaram maior redução nos scores AUDIT-C comparativamente aos não expostos (diferença em-diferenças [DiD]: 0,09; IC 95%: 0,03-0,14; p=0,0025) e aos utilizadores de DPP 4I (DiD: 0,11; IC 95%: 0,05-0,17; p=0,0002)¹³. A Tabela 3 apresenta os resultados estratificados por gravidade da PUA.

Tabela 3. Estudo de veteranos dos EUA: Redução no score AUDIT-C estratificada por gravidade

População	N – (aproximado)	DiD GLP-1RA vs Não Expostos (IC 95%)	DiD GLP-1RA vs DPP-4I (IC 95%)	Valor p
Todos os utilizadores	>80.000	0,09 (0,03-0,14)	0,11 (0,05-0,17)	p = 0,0025
Consumo perigoso (AUDIT-C ≥4/≥3)	Subgrupo	1,38 (1,07-1,69)	1,50 (1,18-1,82)	p0,0001
PUA estabelecida (diagnóstico formal)	Subgrupo	0,51 (0,29-0,72)	0,62 (0,40-0,85)	p0,0001
DPP-4I vs Não expostos	>40.000	-0,02 (-0,08 a 0,03)	-	p = 0,42 (NS)

DiD: Diferença-em-diferenças; DPP-4I: Inibidores da dipeptidil peptidase-4; NS: Não significativo. Fonte: Farokhnia M et al., Addiction 2025

Uma meta-análise recente de estudos observacionais demonstrou uma redução de 44% nos eventos relacionados com o álcool (HR 0,56; IC 95%: 0,48-0,65) e de 35% nos desfechos hepáticos (HR 0,65; IC 95%: 0,50-0,85; I²=0,0%) associada ao uso de GLP-1RAs¹⁴.

Ensaio clínico randomizado

Até à data, foram publicados dois ensaios clínicos randomizados avaliando GLP 1RAs em pacientes com PUA (Tabela 4).

Tabela 4. Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados com GLP 1RAs na PUA

Características	Klausen et al. 2022 (Exenatida)	Hendershot et al. 2025 (Semaglutida)
Desenho	ECR duplo-cego, fase 2	ECR duplo-cego, fase 2
N	127	48
População	Pacientes com PUA em tratamento	Não-procuradores de tratamento com PUA
Intervenção	Exenatida 2 mg SC semanal	Semaglutida 0,25□0,5□1 mg SC semanal
Duração	26 semanas	9 semanas
Desfecho primário	Dias de consumo excessivo	Auto-administração laboratorial de álcool
Resultado primário	Sem diferença significativa	Redução significativa (β= 0,48; p= 0,01)
Análise de subgrupo	Efeito significativo em IMC >30	Efeito dose-dependente (maior com 0,5 mg)
Taxa de abandono	>50%	~12%
Limitações principais	Alta taxa de abandono; tolerabilidade	Amostra pequena; curta duração

ECR: Ensaio clínico randomizado; SC: Subcutâneo; IMC: Índice de massa corporal. Fontes: Klausen et al., J Clin Psychiatry 2022; Hendershot et al., JAMA Psychiatry 2025

O primeiro ensaio, conduzido por Klausen et al. (2022), avaliou a exenatida (o primeiro GLP-1RA aprovado) durante 26 semanas em 127 pacientes com PUA¹⁵. O desfecho primário (dias de consumo excessivo) não foi significativamente diferente entre os grupos. No entanto, análises de subgrupo revelaram uma redução significativa do consumo em participantes com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg / m² ¹⁵. Uma limitação importante deste estudo foi a elevada taxa de abandono (>50%), possivelmente relacionada com a tolerabilidade da exenatida¹⁵.

O segundo ensaio, conduzido por Hendershot et al. (2025), representa o primeiro ensaio clínico randomizado com semaglutida em pacientes com PUA¹². Este ensaio de fase 2, duplo-cego, incluiu 48 participantes não-procuradores de tratamento com PUA, randomizados para semaglutida subcutânea semanal (0,25 mg / semana durante 4 semanas, 0,5 mg / semana durante 4 semanas, 1,0 mg durante 1 semana) ou placebo durante 9 semanas¹². O desfecho primário foi a auto-administração laboratorial de álcool, avaliada no pré e pós-tratamento. A semaglutida reduziu significativamente a

quantidade de álcool consumida durante a tarefa de auto-administração, com tamanhos de efeito médios a grandes para gramas de álcool consumidos ($\beta=-0,48$; IC 95%: -0,85 a -0,11; $p=0,01$) e concentração máxima de álcool no ar expirado ($\beta=-0,46$; IC 95%: -0,87 a -0,06; $p=0,03$)¹².

Relativamente aos desfechos secundários, a semaglutida não afetou significativamente o número médio de bebidas por dia de calendário, mas reduziu significativamente: (1) bebidas por dia de consumo ($\beta=-0,41$; IC 95%: -0,73 a -0,09; $p=0,04$); (2) *craving* semanal ($\beta=-0,39$; IC 95%: -0,73 a -0,06; $p=0,01$); (3) dias de consumo excessivo ao longo

do tempo (interação tratamento×tempo: $\beta=0,84$; IC 95%: 0,71-0,99; $p=0,04$)¹².

Notavelmente, os tamanhos de efeito foram maioritariamente pequenos (Cohen d ~0,20) durante as primeiras 4 semanas (dose de 0,25 mg) e aumentaram para tamanhos de efeito grandes (Cohen d >0,80) durante as semanas 5-8 (dose de 0,5 mg), sugerindo um efeito dose-dependente¹². A semaglutida não alterou a proporção de dias de abstinência vs. dias de consumo¹². A Tabela 5 apresenta a comparação dos tamanhos de efeito entre GLP-1RAs e medicamentos aprovados para PUA.

Tabela 5. Comparação dos tamanhos de efeito: GLP-1RAs vs medicamentos aprovados para PUA

Medicamento	Classe	Cohen d (típico)	NNT	Desfecho	Referência
Naltrexona oral 50 mg	Aprovado para PUA	~0,20 (pequeno)	18	Retorno a qualquer momento	Jonas DE et al., JAMA 2014
Naltrexona injectável 380 mg	Aprovado para PUA	~0,25 (pequeno)	12	Dias de consumo excessivo	Jonas DE et al., JAMA 2014
Acamprosato 1998 mg /dia	Aprovado para PUA	~0,20 (pequeno)	11	Retorno a qualquer momento	Jonas DE et al., JAMA 2014
Nalmefeno 18 mg PRN	Aprovado para PUA (Europa)	~0,15 (pequeno)	10-12	Dias de consumo excessivo	Mann K et al., Biol Psychiatry 2013
Semaglutida 0,25 mg/sem	Experimental	~0,20 (pequeno)	—	Craving consumo	Hendershot et al., JAMA Psychiatry 2025
Semaglutida 0,25 mg/sem	Experimental	>0,80 (grande)	—	Craving consumo	Hendershot et al., JAMA Psychiatry 2025

NNT: Número necessário para tratar; PRN: Pro re nata (conforme necessário)

Perfil de segurança

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados com os GLP-1RAs são gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), geralmente leves a moderados e transitórios⁷⁻⁸. No ensaio de Hendershot et al., a taxa de abandono foi de aproximadamente 12%, substancialmente inferior à observada no ensaio com exenatida¹². A Tabela 6 resume o perfil de segurança dos GLP-1RAs.

Tabela 6. Perfil de segurança dos GLP-1RAs: Efeitos adversos e considerações clínicas

Efeito Adverso	Frequência	Gravidade	Gestão Clínica	Referência
Náusea	20-50%	Leve a moderada	Titulação lenta; geralmente transitório (2-4 semanas)	FDA Label; Hendershot 2025
Vômitos	10-25%	Leve a moderada	Titulação lenta; antieméticos se necessário	FDA Label
Diarreia	10-20%	Leve	Geralmente autolimitada	FDA Label
Obstipação	5-15%	Leve	Hidratação; fibra dietética	FDA Label
Diminuição do apetite	10-30%	Leve	Monitorizar peso; efeito terapêutico em obesidade	FDA Label
Hipoglicemia	Rara (sem sulfonilureias)	Variável	Monitorizar em diabéticos; ajustar medicação	FDA Label
Pancreatite aguda	Rara (1%)	Grave	Suspender se suspeita; contraindicado se história prévia	FDA Label
Colelitíase	1-3%	Moderada a grave	Monitorizar sintomas biliares	FDA Label
Ideação suicida	Sem aumento demonstrado	–	Monitorização de rotina; dados tranquilizadores	Lähteenvuo 2025;Wang 2024

Fonte: FDA Labels (Ozempic, Wegovy, Saxenda); Hendershot et al., JAMA Psychiatry 2025; Lähteenvuo et al., JAMA Psychiatry 2025

Relativamente à segurança psiquiátrica, os dados disponíveis são tranquilizadores. No estudo sueco, não foi observado aumento do risco de tentativas de suicídio com semaglutida (HRa 0,55; IC 95%: 0,23-1,30) ou liraglutida (HRa 1,08; IC 95%: 0,55- 2,15)¹¹. Uma meta-análise recente de ensaios clínicos randomizados não encontrou evidência de aumento de depressão ou ideação suicida associada aos GLP-1RAs¹⁶.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão sistemática demonstram evidência convergente de múltiplas fontes sugerindo que os GLP-1RAs, particularmente a semaglutida e a liraglutida, podem ser eficazes na redução do consumo de álcool e desfechos relacionados em pacientes com PUA.

A evidência pré-clínica é robusta e consistente, demonstrando que os GLP-1RAs reduzem o consumo de álcool, a motivação para consumir e previnem comportamentos de recaída em múltiplos

modelos animais e espécies^{8- 9}. Os mecanismos propostos envolvem a modulação dos circuitos dopaminérgicos mesolímbicos, com redução da libertação de dopamina induzida pelo álcool no núcleo accumbens^{7- 9}.

Os estudos observacionais de grande escala fornecem evidência clínica preliminar de eficácia. O estudo sueco, com mais de 227.000 pacientes e seguimento mediano superior a 8 anos, demonstrou reduções de 36% (semaglutida) e 28% (liraglutida) no risco de hospitalização por PUA¹¹. Notavelmente, estas reduções foram substancialmente superiores às observadas com os medicamentos aprovados para PUA (2%)¹¹. O estudo de veteranos dos EUA confirmou estes achados, demonstrando reduções mais pronunciadas em indivíduos com PUA mais grave¹³.

O ensaio clínico randomizado de Hendershot et al. fornece a primeira evidência prospetiva de que a semaglutida pode reduzir o *craving* e alguns desfechos de consumo em pacientes com PUA¹².

Os tamanhos de efeito observados (Cohen d >0,80 para doses mais elevadas) são substancialmente superiores aos tipicamente observados com os medicamentos aprovados para PUA (Cohen d ~0,20)¹². Este achado é particularmente relevante dado que o estudo utilizou doses baixas de semaglutida (até 1,0 mg/semana), inferiores às doses aprovadas para obesidade (2,4 mg/semana).

Várias limitações devem ser consideradas na interpretação destes resultados. Primeiro, os estudos observacionais, apesar de grandes e bem conduzidos, estão sujeitos a vieses de confundimento. Os pacientes que recebem GLP-1RAs têm comorbilidades metabólicas (diabetes tipo 2, obesidade) que podem influenciar os desfechos relacionados com o álcool. Segundo, o ensaio clínico randomizado disponível é pequeno (N=48), de curta duração (9 semanas) e incluiu participantes não-procuradores de tratamento, limitando a generalização dos resultados. Terceiro, nenhum estudo demonstrou aumento significativo na abstinência completa, sugerindo que os GLP-1RAs podem ser mais adequados para uma abordagem de redução de danos do que para a promoção da abstinência.

Apesar destas limitações, a convergência de evidência de múltiplas fontes (pré-clínica, observacional, ensaio clínico) é notável e justifica otimismo cauteloso. Vários ensaios clínicos randomizados de maior dimensão estão atualmente em curso, incluindo estudos com doses mais elevadas de semaglutida e em populações mais diversas⁷.

As implicações clínicas e de saúde pública são potencialmente consideráveis. Se ensaios futuros confirmarem a eficácia dos GLP-1RAs para a PUA, estes medicamentos poderiam ajudar a colmatar as baixas taxas históricas de acesso à farmacoterapia para PUA⁶. A familiaridade crescente dos clínicos com os GLP-1RAs (devido ao seu uso generalizado para diabetes e obesidade) poderia reduzir barreiras à prescrição. Adicionalmente, os GLP-1RAs poderiam oferecer benefícios

duplos, melhorando os desfechos metabólicos enquanto reduzem o consumo de álcool⁶.

Atualmente, os GLP-1RAs não estão aprovados para o tratamento da PUA e o seu uso neste contexto é considerado experimental ou off-label. A prescrição deve ser restrita a protocolos de investigação ou casos selecionados (por exemplo, pacientes com PUA e comorbilidade de obesidade ou diabetes tipo 2), sempre considerando os riscos e benefícios individuais.

CONCLUSÕES

Os agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 representam uma classe farmacológica promissora para o tratamento da perturbação do uso de álcool. A evidência pré-clínica é robusta e consistente, demonstrando reduções no consumo de álcool e comportamentos relacionados em múltiplos modelos animais. Estudos observacionais de grande escala sugerem reduções significativas no risco de hospitalização por PUA, superiores às observadas com os medicamentos atualmente aprovados. O primeiro ensaio clínico randomizado com semaglutida demonstrou reduções significativas no *craving* e em alguns desfechos de consumo, com tamanhos de efeito grandes para doses mais elevadas.

Apesar destes resultados promissores, ensaios clínicos randomizados de maior dimensão e duração são urgentemente necessários para confirmar a eficácia, estabelecer a dose ideal, identificar preditores de resposta e avaliar a segurança a longo prazo. Até que estes dados estejam disponíveis, os GLP-1RAs devem ser considerados terapias experimentais para a PUA, com uso restrito a protocolos de investigação ou casos selecionados com comorbilidades metabólicas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

- Rehm J, Assanangkornchai S, Hendershot CS, et al. Alcohol Use Disorders. *Lancet*. 2025;406(10516):2269-2281.
- Jonas DE, Amick HR, Feltner C, et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(18):1889-1900.
- Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review. *JAMA*. 2018;320(8):815-824.
- Scheen AJ. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Alcohol Use Disorders: An Emerging Unexpected Beneficial Effect. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(8):4083-4091.
- McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2023;330(17):1653-1665.
- Farokhnia M, Leggio L. Prospects of GLP-1 Therapies for Addiction and Mental Health Comorbidities — Quo Vadis?: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2026. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.4308.
- Jerlhag E. GLP-1 Receptor Agonists: Promising Therapeutic Targets for Alcohol Use Disorder. *Endocrinology*. 2025;166(4): bqaf028.
- Völker KM, Precht BLH, Bormann NL, Choi DS. The Potential Role of GLP-1 Receptor Agonists in Substance Use Disorders—A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2025; 16:1702448.
- Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740-756.
- Lähteenvuoto M, Tiitonen J, Solismaa A, et al. Repurposing Semaglutide and Liraglutide for Alcohol Use Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(1):94-98.
- Hendershot CS, Engel KG, Engel RR, et al. Semaglutide for Alcohol Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*. 2025. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.4563.
- Farokhnia M, Tazare J, Pince CL, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, but Not Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Reduce Alcohol Intake. *J Clin Invest*. 2025;135(9): e188314.
- Wang W, Volkow ND, Bhattacharyya S, et al. Association of Semaglutide With Risk of Suicidal Ideation in a Real-World Cohort. *Nat Med*. 2024;30(1):168-176.
- Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, et al. The Role of Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) in Addictive Disorders. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):625-641.
- Wang W, Volkow ND, Berger NA, et al. Association of GLP-1 Receptor Agonists and Hepatic and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Alcohol Use Disorder. *JAMA Netw Open*. 2024;7(10): e2441350.

adi cto. logia

REVISTA DA
ASSOCIAÇÃO
PORTUGUESA DE
ADICTOLOGIA

NÚMERO 11 • 2026
