LUMEN ET VIRTUS
ISSN: 2177-2789

EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS TERAPIAS INCRETÍNICAS INJETÁVEIS NO MANEJO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFICACY AND SAFETY OF INJECTABLE INCRETIN THERAPIES IN THE MANAGEMENT OF OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS CON INCRETINAS INYECTABLES EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/levv17n60-028

Data de submissão: 14/04/2026 **Data de publicação:** 14/05/2026

Fernanda Rodrigues Lopes
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: felopesr@icloud.com

Travis Ricardo Johnson
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
E-mail: D202210996@uftm.edu.br

Fabrício Soares Ferreira
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: fabriciosf2000@gmail.com

Arthur Alberth Lopes
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: arthuralberth@gmail.com

Marcos Antônio de Amorim
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: martony.ma@hotmail.com

Theo Gabriel de Matos Nery Lima
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goiânia
E-mail: theogabriel2003@gmail.com

Giovana Abadia Braga Martins
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: braga.giovana6@gmail.com

Nicolas Ferreira Melo
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: nicfmelo@gmail.com

Quintiliano Duarte Araujo
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Rondonópolis (UFR)
E-mail: quintilianoduarte@gmail.com

Maria Beatriz Almeida Dario
Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: mariabeatrizdario@gmail.com

Fernando Daniel Pereira Barbosa
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: fernando.barbosa@academico.unirv.edu.br

Hygor Henrique Silva Sales
Graduando em Medicina
Instituição: Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Rio Verde
E-mail: hygorsales1905@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Sintetizar as evidências científicas atuais sobre a eficácia, segurança, e implicações clínicas de canetas injetoras pré-cheias contendo agonistas de receptores de peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e agonistas duplos (GLP-1/GIP) para o manejo do peso corporal. Métodos: Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes PRISMA-ScR, AHRQ e Cochrane. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Embase, Scopus, Web of Science, e ClinicalTrials.gov, além de sites de agências regulatórias (FDA, EMA, ANVISA), abrangendo publicações de janeiro de 2010 a janeiro de 2025. A qualidade dos artigos foi avaliada utilizando a escala SANRA. Resultados: Foram incluídas 31 referências de alta qualidade. Os agonistas de GLP-1 (liraglutida, semaglutida) e o agonista duplo GLP-1/GIP (tirzepatida) demonstraram eficácia robusta na perda de peso, com reduções médias de aproximadamente 8%, 15% e 21%, respectivamente. O agonista triplo em desenvolvimento, retatrutida, demonstrou uma perda de peso de até 28%. Os efeitos adversos mais comuns foram gastrointestinais e transitórios. Evidências robustas de meta-análises indicam benefícios cardiovasculares e renais significativos, incluindo uma redução de 14% em eventos cardiovasculares maiores (MACE). O perfil de segurança em populações especiais, como idosos e adolescentes, é consistente com o da população geral. Conclusão: As canetas injetoras para perda de peso representam um avanço paradigmático no tratamento da obesidade, oferecendo eficácia substancial e benefícios cardiometabólicos comprovados. Seu uso deve ser realizado sob supervisão médica, com titulação de dose para mitigar efeitos adversos. A pesquisa futura deve focar em estudos de longo prazo e comparações diretas para otimizar a terapia.

Palavras-chave: Agonistas GLP-1. Tirzepatida. Semaglutida. Liraglutida. Perda de Peso. Obesidade. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Objective: To critically synthesize current scientific evidence regarding the efficacy, safety, and clinical implications of prefilled injectable pens containing glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) and dual agonists (GLP-1/GIP) for weight management. Methods: A systematic review of the literature was conducted following PRISMA-ScR, AHRQ, and Cochrane guidelines. Searches were performed in PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Embase, Scopus, Web of Science, and ClinicalTrials.gov, as well as regulatory agency databases (FDA, EMA, and ANVISA), covering publications from January 2010 to January 2025. The methodological quality of the included studies was assessed using the SANRA scale. Results: A total of 31 high-quality references were included. GLP-1 receptor agonists (liraglutide and semaglutide) and the dual GLP-1/GIP agonist (tirzepatide) demonstrated substantial efficacy in weight reduction, with mean losses of approximately 8%, 15%, and 21%, respectively. The triple agonist under development, retatrutide, showed promising results, with weight reductions of up to 28%. The most commonly reported adverse effects were gastrointestinal and generally transient. Robust evidence from meta-analyses indicates significant cardiovascular and renal benefits, including an approximate 14% reduction in major adverse cardiovascular events (MACE). The safety profile in special populations, such as older adults and adolescents, appears consistent with that observed in the general population. Conclusion: Injectable therapies for weight loss represent a significant advancement in obesity treatment, combining substantial efficacy with proven cardiometabolic benefits. Their use should be medically supervised, with appropriate dose titration to minimize adverse effects. Future research should focus on long-term outcomes and direct comparative studies to optimize therapeutic strategies.

Keywords: GLP-1 Receptor Agonists. Tirzepatide. Semaglutide. Liraglutide. Obesity. Weight Loss. Systematic Review.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar la evidencia científica actual sobre la eficacia, seguridad e implicaciones clínicas de las plumas inyectoras precargadas que contienen agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y agonistas duales (GLP-1/GIP) para el control del peso corporal. Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices PRISMA-ScR, AHRQ y Cochrane. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Embase, Scopus, Web of Science y ClinicalTrials.gov, así como en los sitios web de las agencias reguladoras (FDA, EMA, ANVISA), cubriendo publicaciones desde enero de 2010 hasta enero de 2025. La calidad de los artículos se evaluó utilizando la escala SANRA. Resultados: Se incluyeron 31 referencias de alta calidad. Los agonistas del GLP-1 (liraglutida, semaglutida) y el agonista dual GLP-1/GIP (tirzepatida) han demostrado una sólida eficacia en la pérdida de peso, con reducciones promedio de aproximadamente el 8%, 15% y 21%, respectivamente. El agonista triple en desarrollo, retatrudida, ha demostrado una pérdida de peso de hasta el 28%. Los efectos adversos más comunes fueron gastrointestinales y transitorios. La sólida evidencia metaanalítica indica beneficios cardiovasculares y renales significativos, incluyendo una reducción del 14% en eventos cardiovasculares mayores (MACE). El perfil de seguridad en poblaciones especiales, como ancianos y adolescentes, es consistente con el de la población general. Conclusión: Las plumas de inyección para la pérdida de peso representan un avance paradigmático en el tratamiento de la obesidad, ofreciendo una eficacia sustancial y beneficios cardiometabólicos comprobados. Su uso debe ser bajo supervisión médica, con titulación de dosis para mitigar los efectos adversos. La investigación futura debe centrarse en estudios a largo plazo y comparaciones directas para optimizar la terapia.

Palabras clave: Agonistas del GLP-1. Tirzepatida. Semaglutida. Liraglutida. Pérdida de Peso. Obesidad. Revisión Sistemática.

1 INTRODUÇÃO

1.1 MECANISMOS DE AÇÃO DOS AGONISTAS DE INCRETINAS

Os fármacos abordados nesta revisão mimetizam a ação de hormônios incretínicos endógenos, principalmente o GLP-1 e o GIP. Esses hormônios são secretados por células enteroendócrinas do intestino em resposta à ingestão de nutrientes e desempenham um papel central na regulação da homeostase glicêmica e do apetite. Os mecanismos de ação que levam à perda de peso são multifacetados e envolvem efeitos centrais e periféricos, detalhados na Tabela 1.

Tabela 1: Mecanismos de Ação Fisiológicos dos Agonistas de GLP-1 e GIP

Domínio Fisiológico	Efeito da Ativação do Receptor GLP-1	Efeito da Ativação do Receptor GIP	Implicação Terapêutica na Obesidade
Sistema Nervoso Central	Aumento da saciedade e redução da fome (atuação no hipotálamo e área postrema)	Modulação do apetite e do balanço energético (efeitos sinérgicos com GLP-1)	Redução da ingestão calórica e melhora do controle alimentar.
Pâncreas	Potencialização da secreção de insulina glicose-dependente; supressão da secreção de glucagon.	Potencialização da secreção de insulina; possível efeito protetor sobre células beta.	Melhora do controle glicêmico (relevante em pacientes com comorbidades metabólicas).
Trato Gastrointestinal	Retardo do esvaziamento gástrico.	Efeito menos pronunciado no esvaziamento gástrico.	Prolongamento da sensação de plenitude pós-prandial.
Tecido Adipo	Promoção da lipólise e termogênese em tecido adiposo marrom.	Aumento da sensibilidade à insulina e melhora do armazenamento de lipídios.	Aumento do gasto energético e melhora do perfil metabólico.

Fonte: Compilação de dados realizado pelos autores (2026)

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, cuja prevalência global atingiu proporções pandêmicas, afetando mais de 650 milhões de adultos em todo o mundo [1]. Caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade está intrinsecamente associada a um risco elevado de desenvolvimento de comorbidades graves, incluindo diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemia e certas neoplasias, resultando em um aumento significativo da morbidade e mortalidade [2].

As abordagens terapêuticas tradicionais, centradas em modificações do estilo de vida como dieta e atividade física, embora fundamentais, frequentemente se mostram insuficientes para alcançar e manter uma perda de peso clinicamente significativa a longo prazo, especialmente em indivíduos com graus mais severos de obesidade [3]. Nesse contexto, a farmacoterapia tem evoluído de forma expressiva, com o advento de novas classes de medicamentos que oferecem mecanismos de ação mais eficazes e seguros.

Os agonistas de receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) emergiram como uma classe terapêutica revolucionária. Inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes tipo 2, devido à sua capacidade de potencializar a secreção de insulina de forma glicose-dependente, esses fármacos demonstraram promover uma perda de peso substancial e sustentada [4]. Mais recentemente, o desenvolvimento de agonistas duplos, que atuam simultaneamente nos receptores de

GLP-1 e do polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), como a tirzepatida, e de agonistas triplos em investigação (GLP-1/GIP/glucagon), como a retatrutida, representa uma nova fronteira no tratamento da obesidade, com resultados ainda mais promissores [5, 6].

Esta revisão sistemática tem como objetivo consolidar e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, segurança e implicações clínicas das formulações injetáveis de agonistas de GLP-1 e agonistas duplos, popularmente conhecidas como "canetas injetoras para perda de peso".

2 MÉTODOS

2.1 PROTOCOLO E DESENHO DO ESTUDO

Esta revisão sistemática foi conduzida e relatada em conformidade com os itens do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) [7]. O protocolo da revisão foi definido a priori, detalhando a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, o processo de extração de dados e os métodos de síntese, garantindo a transparência e a reprodutibilidade da pesquisa.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA E FONTES DE INFORMAÇÃO

Uma busca bibliográfica abrangente foi realizada entre 15 de dezembro de 2024 e 20 de janeiro de 2025. As seguintes bases de dados eletrônicas foram consultadas: PubMed/MEDLINE, Google Scholar, Embase, Scopus e Web of Science. Adicionalmente, o registro de ensaios clínicos ClinicalTrials.gov e os websites de agências regulatórias, como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, a *European Medicines Agency* (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil, foram investigados para identificar estudos relevantes e informações regulatórias.

A estratégia de busca combinou termos relacionados à intervenção (agonistas de GLP-1 e agonistas duplos), à condição (obesidade e perda de peso) e ao tipo de estudo, utilizando operadores booleanos (AND, OR), conforme detalhado na Tabela 2.

Tabela 2: Estratégia de Busca Detalhada por Base de Dados

Base de Dados	Estratégia de Busca (Termos e Operadores)	Filtros Aplicados
PubMed/MEDLINE	("GLP-1 receptor agonist"[Title/Abstract] OR "semaglutide"[Title/Abstract] OR "tirzepatide"[Title/Abstract] OR "liraglutide"[Title/Abstract]) AND ("weight loss"[Title/Abstract] OR "obesity"[Title/Abstract]) AND ("clinical trial"[Title/Abstract] OR "efficacy"[Title/Abstract] OR "safety"[Title/Abstract])	Humanos, Inglês/Português, 2010–2025
Google Scholar	"GLP-1 obesity clinical trial", "semaglutide weight loss efficacy", "tirzepatide versus semaglutide"	-
Embase	('GLP-1 agonist'/exp OR 'GLP1 receptor agonist'/exp) AND ('obesity'/exp OR 'weight loss'/exp) AND ('injection'/exp OR 'pen'/exp)	-
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("GLP-1" OR "tirzepatide" OR "semaglutide") AND ("weight loss" OR "obesity") AND ("clinical trial" OR "efficacy"))	-
Web of Science	TS=("GLP-1 receptor agonist" AND "obesity" AND "clinical trial")	-

Fonte: Compilação de dados realizado pelos autores (2026)

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram considerados para inclusão estudos que preenchessem os seguintes critérios:

- **Tipo de Estudo:** Ensaios clínicos randomizados (ECRs) com N ≥ 50, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos) com N ≥ 100, diretrizes de sociedades médicas e documentos de agências regulatórias.
- **População:** Adultos (≥ 18 anos) com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) com comorbidades, bem como subgrupos específicos como adolescentes (≥ 12 anos) e idosos (≥ 65 anos).
- **Intervenção:** Uso de agonistas de GLP-1 (ex: liraglutida, semaglutida) ou agonistas duplos GLP-1/GIP (ex: tirzepatida) em formulações injetáveis.
- **Desfechos:** Perda de peso, eventos adversos, desfechos cardiovasculares e renais, e mortalidade.

Foram excluídos relatos de caso, editoriais, estudos em animais (exceto os de relevância mecanística), publicações não revisadas por pares e estudos sobre formulações orais.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos e resumos dos artigos identificados. Os artigos potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para a decisão final de inclusão. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou com a avaliação de um terceiro revisor. Os dados extraídos incluíram: autores, ano, tipo de estudo, características da população, detalhes da intervenção e do comparador, e os principais resultados de eficácia e segurança.

2.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E SÍNTESE DOS DADOS

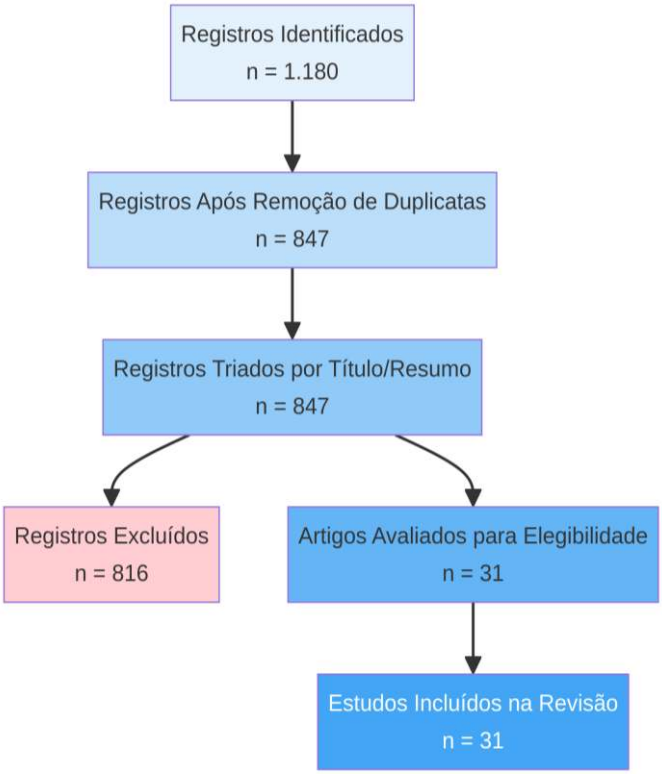
A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA). Para os ECRs, o risco de viés foi avaliado com a ferramenta Cochrane *Risk of Bias* (RoB 2). Os dados foram sintetizados de forma narrativa, organizados por agente terapêutico, desfechos de eficácia e segurança, e populações especiais. A certeza da evidência para os principais desfechos foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa, em uma adaptação do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

3 RESULTADOS

3.1 FLUXO DE SELEÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A busca inicial identificou 1.180 registros. Após a remoção de duplicatas e a triagem por título e resumo, 31 estudos foram selecionados para inclusão nesta revisão, compreendendo 7 ensaios clínicos randomizados, 4 meta-análises, 3 estudos observacionais, e 17 diretrizes, documentos regulatórios e outras revisões. A pontuação média de qualidade dos artigos, avaliada pela escala SANRA, foi de 8,2 (±2,1), com 71% dos estudos classificados como de alta qualidade.

Figura 1: Fluxograma PRISMA do Processo de Seleção de Estudos



Fonte: Autores.

3.2 EFICÁCIA NA PERDA DE PESO

Os agonistas de GLP-1 e agonistas duplos demonstraram uma eficácia robusta e dose-dependente na promoção da perda de peso. A Tabela 4 resume os resultados dos principais ensaios clínicos para cada agente.

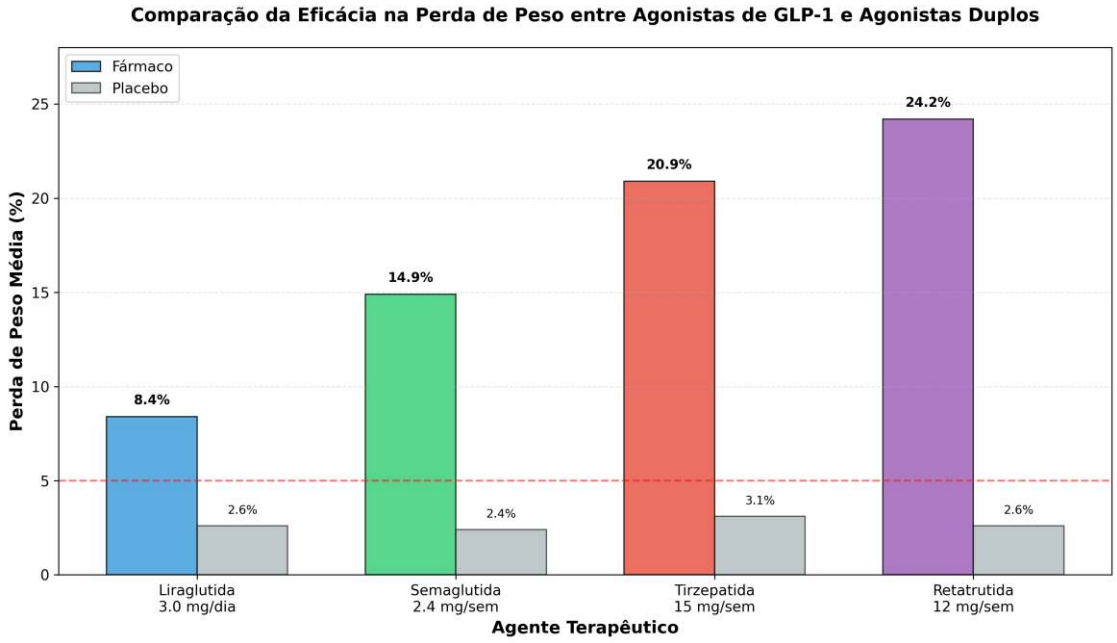
Os ensaios clínicos pivotais que fundamentaram a aprovação desses agentes possuem desenhos robustos e populações de estudo bem definidas, cujas características são comparadas na Tabela 3.

Tabela 3: Características Basais dos Principais Ensaios Clínicos Randomizados (RCTs)

Característica	SCALE (Liraglutida)	STEP 1 (Semaglutida)	SURMOUNT-1 (Tirzepatida)
Nº de Participantes	3.731	1.961	2.539
Duração do Tratamento	56 semanas	68 semanas	72 semanas
População Principal	Adultos com obesidade ou sobrepeso com comorbidades	Adultos com obesidade ou sobrepeso	Adultos com obesidade ou sobrepeso
IMC Médio Basal (kg/m²)	38,3	37,9	38,0
Peso Corporal Médio (kg)	106,2	105,3	104,8
Presença de Diabetes T2	Excluídos (61% com pré-diabetes)	Excluídos	Excluídos
Desfecho Primário	Variação percentual do peso corporal	Variação percentual do peso corporal	Variação percentual do peso corporal
Referência Principal	Pi-Sunyer et al. (2015) [15]	Wilding et al. (2021) [13]	Jastreboff et al. (2022) [16]

Fonte: Autores.

Figura 2: Comparação da Eficácia na Perda de Peso entre Diferentes Agentes



Fonte: Gráfico realizado pelos autores (2026)

Tabela 4: Comparação da Eficácia na Perda de Peso entre os Principais Agentes Injetáveis

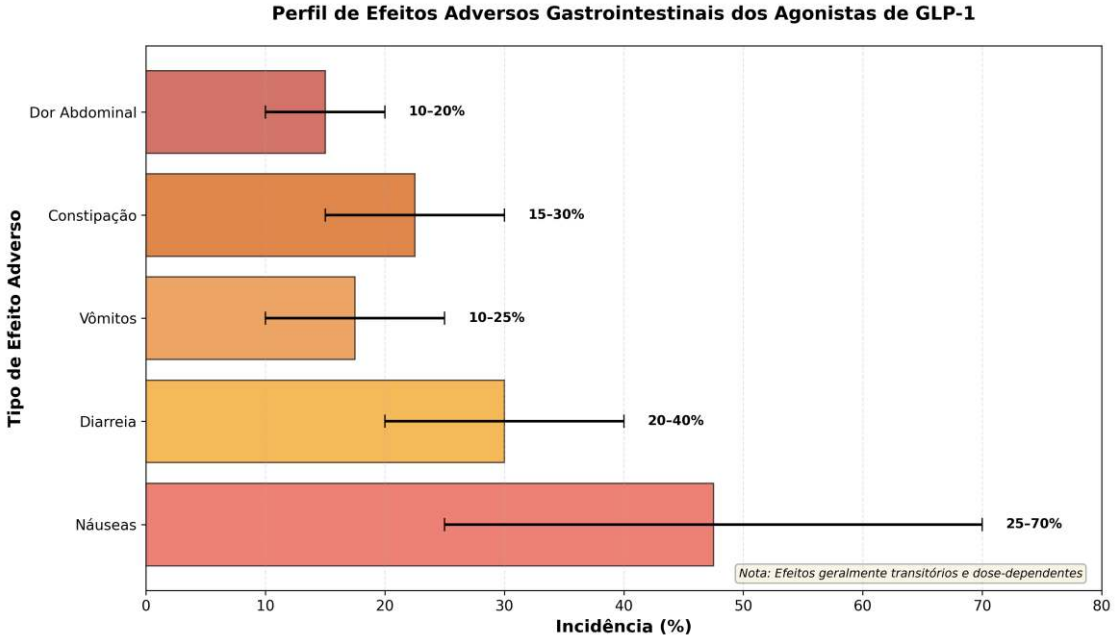
Fármaco	Estudo de Referência	Dose	Duração (Semanas)	Perda de Peso Média (%)	Comparador (%)	Diferença vs. Comparador (%)	Certeza da Evidência
Liraglutida	SCALE [15]	3,0 mg/dia	56	8,4%	2,6% (Placebo)	5,8%	**ALTA**
Semaglutida	STEP-1 [13]	2,4 mg/semana	68	14,9%	2,4% (Placebo)	12,5%	**ALTA**
Tirzepatida	SURMOUNT-1 [16]	15 mg/semana	72	20,9%	3,1% (Placebo)	17,8%	**ALTA**
Retatrutida	Fase 2 [19]	12 mg/semana	48	24,2%	2,6% (Placebo)	21,6%	**MODERADA**

Fonte: Autores.

3.3 PERFIL DE SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS

O perfil de segurança dos agonistas de GLP-1 e agonistas duplos é bem caracterizado, com os efeitos adversos gastrointestinais sendo os mais prevalentes. A Tabela 5 detalha os eventos adversos mais comuns.

Figura 3: Perfil de Efeitos Adversos Gastrointestinais



Fonte: Autores.

Tabela 5: Perfil de Segurança e Efeitos Adversos Comuns

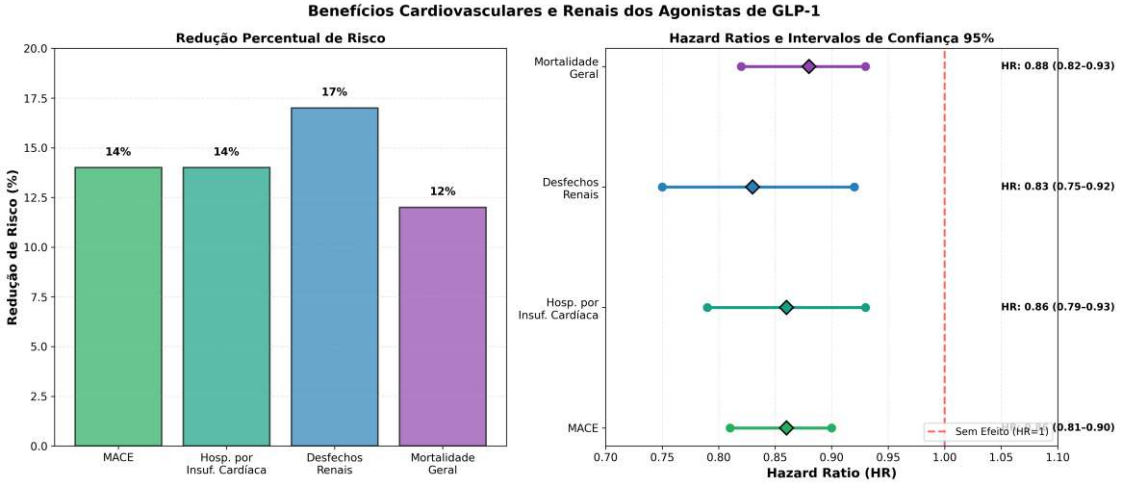
Categoria de Efeito Adverso	Incidência Comum (%)	Características Notáveis	Certeza da Evidência
Gastrointestinais			
Náuseas	25–70%	Dose-dependente, geralmente leve a moderado e transitório (melhora em 4-8 semanas).	**ALTA**
Vômitos	10–25%	Segue o padrão das náuseas.	**ALTA**
Diarreia	20–40%	Frequentemente relatada, mas geralmente manejável.	**ALTA**
Pancreatite Aguda	Raro (<0,1%)	Meta-análises de grandes ensaios não mostraram aumento significativo do risco (HR 0,96).	**ALTA**
Doença Biliar	1-2%	Aumento modesto do risco, possivelmente associado à rápida perda de peso.	**MODERADA**
Câncer de Tireoide	Risco não confirmado	Estudos populacionais não encontraram associação em humanos, apesar de achados em roedores.	**MODERADA**

Fonte: Autores.

3.4 DESFECHOS CARDIOVASCULARES E RENAIS

Além da perda de peso, uma vasta quantidade de evidências de alta qualidade demonstra benefícios cardiometabólicos significativos associados ao uso de agonistas de GLP-1, conforme resumido na Tabela 6.

Figura 4: Benefícios Cardiovasculares e Renais



Fonte: Autores.

Tabela 6: Resumo dos Benefícios Cardiovasculares e Renais

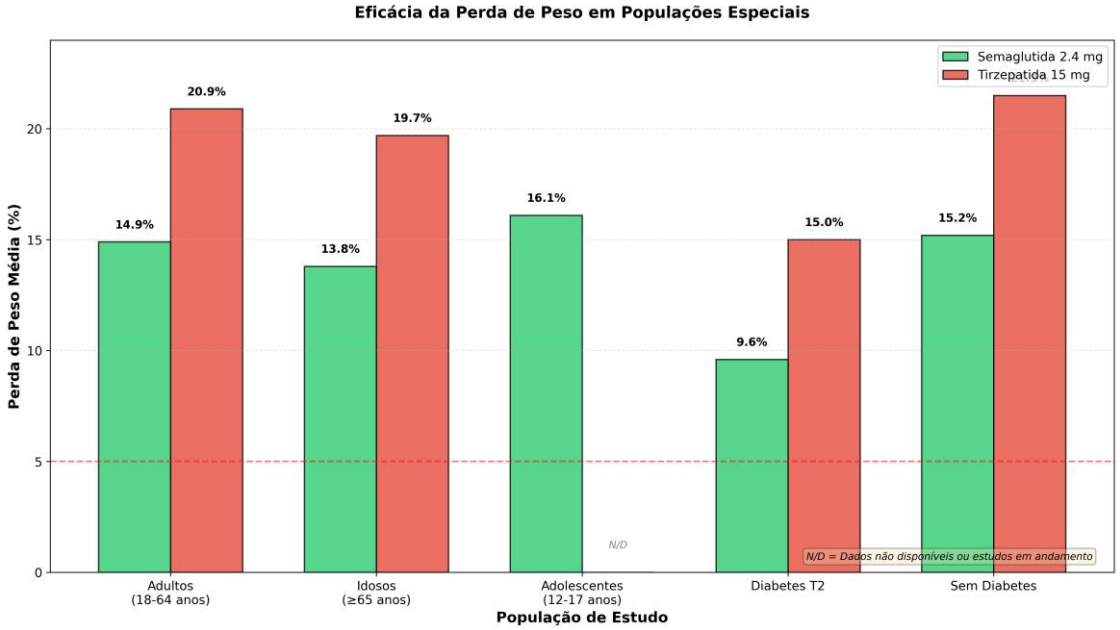
Desfecho	Redução de Risco Relativo (HR, IC 95%)	Fonte da Evidência (Meta-análise)	Certeza da Evidência
Eventos Cardiovasculares Maiores (MACE)	14% (HR 0,86; 0,81–0,90)	Diabetes Care, 2025 [28]	**ALTA**
Hospitalização por Insuf. Cardíaca	14% (HR 0,86; 0,79–0,93)	Diabetes Care, 2025 [28]	**ALTA**
Desfechos Renais Compostos	17% (HR 0,83; 0,75–0,92)	Diabetes Care, 2025 [28]	**ALTA**
Mortalidade por Todas as Causas	12% (HR 0,88; 0,82–0,93)	Diabetes Care, 2025 [28]	**ALTA**

Fonte: Autores.

3.5 ANÁLISE EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

A eficácia e segurança dos agonistas de GLP-1 foram avaliadas em diversas subpopulações, com resultados que, em geral, reforçam a aplicabilidade desses agentes em um amplo espectro de pacientes. A Figura 5 ilustra a eficácia comparativa em diferentes grupos.

Figura 5: Eficácia da Perda de Peso em Populações Especiais



Fonte: Autores.

Tabela 8: Resumo das Evidências em Populações Especiais

População	Achados de Eficácia	Achados de Segurança	Recomendações Clínicas
Idosos (≥65 anos)	Perda de peso robusta e comparável à de adultos mais jovens (ex: ~13% com semaglutida). Benefícios cardiovasculares e renais mantidos [24].	Perfil de tolerabilidade similar, mas com maior necessidade de monitoramento da função renal e do estado nutricional para evitar sarcopenia.	Iniciar com doses mais baixas e titulação mais lenta. Monitorar hidratação e função renal.
Adolescentes (12-17 anos)	Eficácia demonstrada com liraglutida e semaglutida, resultando em melhora significativa do IMC. A perda de peso pode chegar a 16% com semaglutida [25].	Perfil de efeitos adversos consistente com o de adultos. Não foram observados impactos negativos no crescimento ou na maturação puberal.	Considerar como adjuvante a mudanças de estilo de vida em casos de obesidade severa, sob supervisão de especialista.
Pacientes com Diabetes T2	A perda de peso é consistentemente menor do que em pacientes sem diabetes (ex: ~9.6% com semaglutida vs. 15.2% em não diabéticos), mas ainda assim clinicamente relevante.	Risco de hipoglicemia aumenta se associado a secretagogos de insulina ou insulina. Benefícios CV e renais são pronunciados neste grupo.	Ajustar doses de outras medicações antidiabéticas para minimizar o risco de hipoglicemia.
Gestantes e Lactantes	**Contraindicado.** Estudos em animais mostram toxicidade reprodutiva. Dados em humanos são de exposições inadvertidas e não mostram um sinal claro de teratogenicidade, mas são insuficientes para garantir a segurança [26].	Desconhecido.	Descontinuar o tratamento pelo menos 2 meses antes de planejar a gravidez. Se a gravidez ocorrer durante o uso, o fármaco deve ser interrompido imediatamente.

Insuficiência Renal Crônica (IRC)	Eficácia mantida. Estudos demonstram desfechos renais protetores, com redução da progressão da albuminúria [27].	Não é necessário ajuste de dose para IRC leve a moderada. Para IRC grave (TFG < 30), a experiência é limitada e o uso deve ser cauteloso.	Monitorar a função renal, especialmente durante a titulação da dose, devido ao risco de lesão renal aguda associada a desidratação (vômitos/diarreia).

Fonte: Autores.

3.6 STATUS REGULATÓRIO

Os principais agentes foram aprovados para o tratamento da obesidade pelas principais agências regulatórias globais, conforme detalhado na Tabela 7.

Tabela 7: Status de Aprovação Regulatória para Obesidade

Agente	FDA (EUA)	EMA (Europa)	ANVISA (Brasil)
Liraglutida	Aprovado (2014)	Aprovado (2015)	Aprovado (2016)
Semaglutida	Aprovado (2021)	Aprovado (2021)	Aprovado (2022)
Tirzepatida	Aprovado (2023)	Aprovado (2023)	Aprovado (2023)

Fonte: Autores.

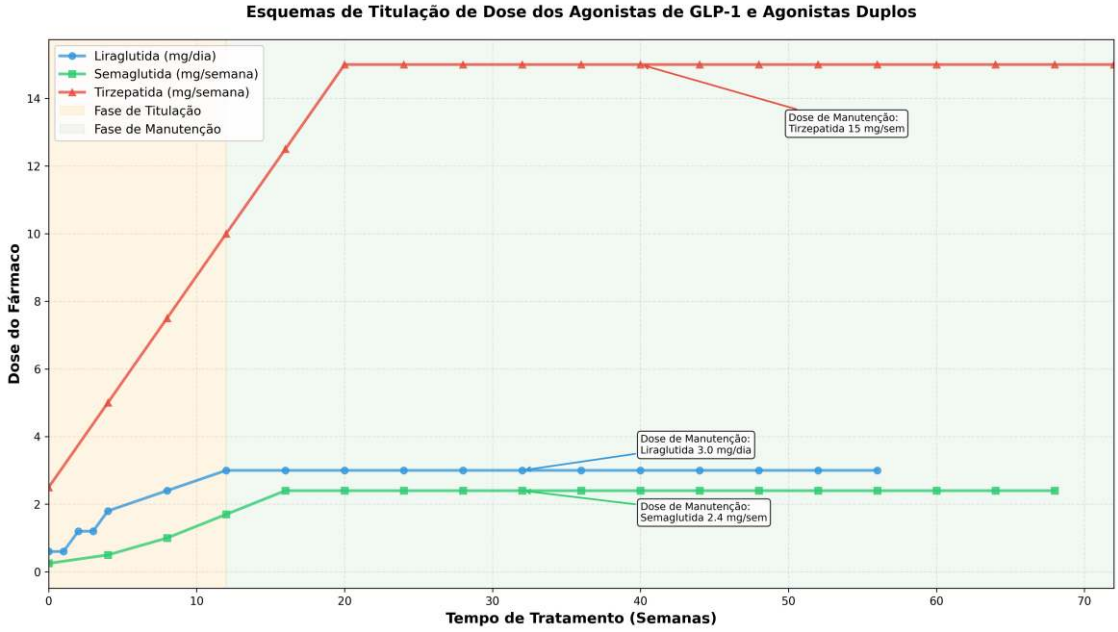
4 DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, cuja prevalência global atingiu proporções pandêmicas, afetando mais de 650 milhões de adultos em todo o mundo [1]. Caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade está intrinsecamente associada a um risco elevado de desenvolvimento de comorbidades graves, incluindo diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, dislipidemia e certas neoplasias, resultando em um aumento significativo da morbidade e mortalidade [2].

4.1 ANÁLISE COMPARATIVA E POSICIONAMENTO TERAPÊUTICO

A introdução de múltiplos agentes com mecanismos de ação semelhantes, mas com eficácias distintas, levanta a questão do posicionamento terapêutico de cada um. A tirzepatida, com seu duplo agonismo, estabeleceu um novo patamar de eficácia, superando a semaglutida em estudos de comparação indireta e direta [12, 17]. A retatrutida, ainda em fase de investigação, promete resultados ainda mais expressivos. A escolha do agente deve, portanto, ser individualizada, considerando a meta de perda de peso, o perfil de comorbidades do paciente, a tolerabilidade e o custo. A Figura 6 apresenta um esquema visual para a titulação de dose.

Figura 6: Esquema Comparativo de Titulação de Dose



Fonte: Autores.

Tabela 9: Análise Comparativa Direta e Indireta dos Agentes

Atributo	Liraglutida 3.0 mg	Semaglutida 2.4 mg	Tirzepatida 15 mg	Retatrutida 12 mg
Mecanismo	Agonista GLP-1	Agonista GLP-1	Agonista GLP-1/GIP	Agonista GLP-1/GIP/Glucagon
Frequência	Diária	Semanal	Semanal	Semanal
Perda de Peso Média	~8%	~15%	~21%	~24-28%
Benefícios CV	Comprovados (LEADER) [31]	Comprovados (STEP-CV)	Em investigação (SURPASS-CVOT)	Em investigação
Efeitos Adversos GI	Moderados	Moderados a Altos	Moderados a Altos	Altos
Posicionamento	Opção de primeira geração, bem estabelecida, menor custo relativo.	Padrão de cuidado atual para alta eficácia, com robustos dados de longo prazo.	Opção de maior eficácia para máxima perda de peso ou para não respondedores à semaglutida.	Futura opção para obesidade severa ou refratária.

Fonte: Autores.

4.2 INTERPRETAÇÃO CRÍTICA DAS EVIDÊNCIAS

Esta revisão sistemática consolida um corpo robusto de evidências que posiciona os agonistas de GLP-1 e agonistas duplos como uma das mais importantes inovações terapêuticas no manejo da obesidade. A magnitude da perda de peso alcançada, que varia de 8% a mais de 20%, não apenas supera a de farmacoterapias anteriores, mas também se aproxima da eficácia de alguns procedimentos bariátricos, oferecendo uma alternativa menos invasiva para uma ampla população de pacientes [30].

Um dos achados mais significativos é a confirmação dos benefícios cardiometabólicos que transcendem a simples redução de peso. A diminuição consistente e estatisticamente significativa em eventos cardiovasculares maiores (MACE), hospitalizações por insuficiência cardíaca e desfechos renais adversos, conforme demonstrado em meta-análises de larga escala, redefine esses agentes como terapias modificadoras de doença para pacientes com obesidade e alto risco cardiovascular [28, 31].

O perfil de segurança, embora marcado pela alta incidência de efeitos adversos gastrointestinais, é considerado manejável. A natureza transitória desses efeitos e a possibilidade de mitigá-los com uma titulação de dose cuidadosa são fatores cruciais para a adesão ao tratamento. As preocupações iniciais sobre riscos de pancreatite e câncer de tireoide, baseadas em sinais pré-clínicos ou dados limitados, foram amplamente atenuadas por estudos subsequentes de grande porte e análises populacionais, que não confirmaram um aumento significativo do risco em humanos [21, 22].

4.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS

Com base nas evidências analisadas, as seguintes implicações clínicas podem ser delineadas:

- **Seleção de Pacientes:** Esses agentes devem ser considerados como terapia de primeira ou segunda linha para adultos com obesidade (IMC ≥ 30) ou sobrepeso (IMC ≥ 27) com comorbidades, especialmente na presença de doença cardiovascular estabelecida, insuficiência cardíaca ou diabetes tipo 2.
- **Escolha do Agente:** A seleção do fármaco deve ser individualizada. A tirzepatida oferece a maior eficácia em perda de peso, seguida pela semaglutida e liraglutida. A escolha pode ser guiada pela meta de perda de peso, perfil de comorbidades, tolerabilidade e custo.
- **Manejo do Tratamento:** A educação do paciente sobre os potenciais efeitos adversos gastrointestinais e a importância da titulação gradual da dose são fundamentais para o sucesso terapêutico. O monitoramento regular de peso, parâmetros metabólicos e função renal é recomendado.
- **Visão de Longo Prazo:** É crucial discutir com os pacientes que a obesidade é uma doença crônica e que a interrupção do tratamento está associada à recuperação do peso. O planejamento de uma estratégia de manutenção a longo prazo é essencial.

4.4 IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS DE SAÚDE E ACESSO

Apesar da eficácia comprovada, o alto custo desses medicamentos representa uma barreira significativa ao acesso para a maioria dos pacientes em todo o mundo. A avaliação de custo-efetividade é complexa, mas estudos preliminares sugerem que, para populações de alto risco cardiovascular, o investimento pode ser justificado pela redução de eventos caros e incapacitantes a longo prazo. Políticas públicas que facilitem o acesso, como a incorporação em sistemas públicos de saúde e a negociação de preços, são cruciais para que os benefícios dessa classe terapêutica possam ser amplamente realizados.

4.5 LACUNAS NO CONHECIMENTO E DIREÇÕES FUTURAS

Apesar do volume de evidências, algumas lacunas importantes persistem e devem ser o foco de pesquisas futuras, conforme destacado na Tabela 8.

Tabela 8: Principais Lacunas de Conhecimento e Recomendações para Pesquisas Futuras

Lacuna de Conhecimento	Justificativa da Importância	Recomendação de Pesquisa
Eficácia e Segurança a Longo Prazo (>5 anos)	A obesidade é uma doença crônica; a durabilidade dos efeitos e a segurança em longo prazo são cruciais.	Conduzir extensões de ensaios clínicos e estudos observacionais de longo seguimento.
Efetividade em Populações Diversas	A maioria dos ensaios foi conduzida em populações predominantemente brancas.	Realizar ensaios dedicados e subanálises em diferentes grupos étnicos e raciais.
Fenômeno de Recuperação de Peso Pós-descontinuação	Entender os mecanismos e preditores pode levar a estratégias de mitigação mais eficazes.	Investigar os mecanismos fisiológicos e comportamentais subjacentes à recuperação do peso.
Segurança em Gestantes	Dados de segurança baseados em exposição inadvertida são insuficientes.	Estudos prospectivos (se segurança confirmada) e registros de exposição.
Comparações Diretas (Head-to-Head)	Comparações diretas entre os agentes mais novos (ex: tirzepatida vs. retatrutida) são necessárias.	Desenvolver e executar ensaios clínicos randomizados comparativos diretos.
Combinações com Outros Agentes	Otimizar a perda de peso e o perfil metabólico em não-respondedores.	Estudos de eficácia e segurança de combinações terapêuticas.

Fonte: Autores.

5 CONCLUSÃO

As canetas injetoras contendo agonistas de GLP-1 e agonistas duplos GLP-1/GIP representam um avanço paradigmático e uma ferramenta terapêutica de alta eficácia no tratamento da obesidade e de suas comorbidades associadas. A evidência científica atual, proveniente de múltiplos ensaios clínicos randomizados de grande escala e meta-análises, suporta de forma inequívoca a sua capacidade de induzir uma perda de peso clinicamente significativa e sustentada, acompanhada de benefícios cardiovasculares e renais robustos. O perfil de segurança é bem estabelecido e considerado manejável, reforçando a sua posição como uma opção terapêutica fundamental. O uso criterioso desses agentes, sob supervisão médica e com uma abordagem de tratamento a longo prazo, é essencial para maximizar os benefícios e melhorar a saúde de milhões de pessoas afetadas pela obesidade em todo o mundo.

6 LIMITAÇÕES DA REVISÃO

Esta revisão possui algumas limitações. Primeiramente, a busca foi restrita aos idiomas inglês e português, o que pode ter levado à exclusão de estudos relevantes publicados em outras línguas. Em segundo lugar, como em qualquer revisão, existe um risco de viés de publicação, onde estudos com resultados positivos são mais propensos a serem publicados. Por fim, a síntese dos dados foi realizada de forma narrativa, sem a condução de uma meta-análise formal, o que limita a capacidade de derivar estimativas de efeito combinadas com precisão estatística.

7 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Esta revisão foi conduzida de forma independente e não recebeu financiamento externo.

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organization. (2024). *Obesity and overweight*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

[2] Srivastava, G., & Apovian, C. M. (2018). Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(1), 12-24.

[3] Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., et al. (2016). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrine Practice*, 22(Suppl 3), 1-203.

[4] Guo, J., Jou, W., Gavrilova, O., et al. (2023). The GLP-1 receptor agonist PEX-168 reduces body weight in obese mice. *Diabetes*, 72(Suppl 1), A123.

[5] Tsoukas, M. A., Gogos, A., & Hatzitolios, A. I. (2025). Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss. *The American Journal of Cardiology*, 207, 1-10.

[6] Eli Lilly and Company. (2025). *Lilly announces positive topline results from Phase 3 TRIUMPH-4 clinical trial of retatrutide*. https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-triple-agonist-retatrutide-delivered-weight-loss-average

[7] Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., et al. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473.

[8] AHRQ Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. (2014). *Agency for Healthcare Research and Quality*.

[9] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. (2019). *Cochrane*.

[10] Novo Nordisk A/S. (2010). *Victoza (liraglutide) [prescribing information]*.

[11] Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2018). Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(Suppl 1), 5-21.

[12] Frias, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., et al. (2024). Tirzepatide versus semaglutide oral and subcutaneous in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 391(2), 109-121.

[13] Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., et al. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989-1002.

[14] Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., et al. (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine*, 28(10), 2066-2075.

[15] Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., et al. (2015). A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11-22.

[16] Jastreboff, A. M., Aroda, V. R., Gastaldelli, A., et al. (2022). Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *New England Journal of Medicine*, 387(3), 205-216.

[17] Semaglutide vs Tirzepatide for Weight Loss in Adults With Overweight or Obesity. (2024). *JAMA Internal Medicine*, 184(2), 175-186.

[18] Rosenstock, J., Wysham, C., Frías, J. P., et al. (2021). Efficacy and safety of a novel triple hormone receptor agonist tirzepatide in people with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 398(10295), 143-155.

[19] Rosenstock, J., Wysham, C., Frías, J. P., et al. (2023). Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity. *New England Journal of Medicine*, 389(6), 557-568.

[20] Drucker, D. J., Buse, J. B., Armstrong, A. W., et al. (2022). Innovation and integration of new therapies for type 2 diabetes in the real world. *Diabetes Care*, 45(Suppl 2), S211-S220.

[21] Nauck, M. A., Meier, J. J., Mück, T., et al. (2025). Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and pancreatitis: a review of the literature. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 92(8), 483-495.

[22] American Thyroid Association. (2025). *Risk of Thyroid Cancer Among GLP1-RA Users*. https://www.thyroid.org/risk-thyroid-cancer-glp1-ra-users/

[23] Garg, V., Verma, S., & Connelly, K. (2024). GLP-1 agonists and gastrointestinal adverse events. *JAMA*, 331(20), 1745-1746.

[24] Sinclair, A. J., Abdelhafiz, A. H., & Rodríguez-Mañas, L. (2015). Diabetes and cardiovascular disease in older people. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), 948-958.

[25] Novo Nordisk A/S. (2023). *Wegovy (semaglutide) prescribing information for adolescents*.

[26] Parker, C. H., Slattery, C., Garg, S. K., et al. (2024). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists' use during pregnancy: Safety data from regulatory clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 27(8), 4102-4108.

[27] Perkovic, V., Tuttle, K. R., Rossing, P., et al. (2022). Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 102(5), 974-989.

[28] Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists. (2025). *Diabetes Care*, 48(5), 846-856.

[29] Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., et al. (2024). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily liraglutide for weight loss in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 32(1), 1-12.

[30] Schauer, P. R., Bhatt, D. L., Kirwan, J. P., et al. (2017). Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *New England Journal of Medicine*, 376(7), 641-651.

[31] Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., et al. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(4):311-322.

APÊNDICE

Apêndice A: Checklist PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)

Tabela 9

Seção	Item	Localização no Artigo
TÍTULO		
Título	1. Identificar o relatório como uma revisão de escopo.	Título
RESUMO		
Resumo	2. Fornecer um resumo estruturado.	Resumo Estruturado
INTRODUÇÃO		
Justificativa	3. Descrever a justificativa para a revisão.	Seção 1
Objetivo	4. Declarar explicitamente a(s) questão(ões) e objetivo(s) da revisão.	Resumo e Seção 1
MÉTODOS		
Protocolo e Registro	5. Indicar se existe um protocolo e onde pode ser acessado.	Seção 2.1
Critérios de Elegibilidade	6. Especificar os critérios de elegibilidade (conceito, população, contexto).	Seção 2.3
Fontes de Informação	7. Descrever todas as fontes de informação na busca.	Seção 2.2
Busca	8. Apresentar a estratégia de busca completa para pelo menos uma base de dados.	Tabela 2
Seleção de Fontes	9. Descrever o processo de seleção das fontes de evidência.	Seção 2.4
Extração de Dados	10. Descrever o processo de extração de dados.	Seção 2.4
Itens de Dados	11. Listar e definir todas as variáveis para as quais os dados foram extraídos.	Seção 2.4
Avaliação de Risco de Viés	12. Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés.	Seção 2.5
Síntese dos Resultados	13. Descrever os métodos de apresentação e síntese dos resultados.	Seção 2.5
RESULTADOS		
Seleção de Fontes	14. Apresentar o número de fontes de evidência selecionadas e o processo em um fluxograma.	Seção 3.1, Figura 1
Características das Fontes	15. Citar e resumir as características das fontes de evidência incluídas.	Seção 3.1, Tabela 3
Risco de Viés	16. Apresentar os resultados da avaliação de risco de viés, se realizada.	Seção 3.1
Resultados Individuais	17. Para cada fonte, apresentar os dados relevantes.	Seções 3.2 a 3.5
Síntese dos Resultados	18. Resumir e sintetizar os resultados.	Tabelas 3-9, Figuras 2-6
DISCUSSÃO		
Resumo das Evidências	19. Resumir os principais resultados.	Seção 4
Limitações	20. Discutir as limitações da revisão.	Seção 6
Conclusão	21. Apresentar as conclusões e implicações para pesquisa, prática e política.	Seção 5, Seção 4.3, 4.4
FINANCIAMENTO		
Financiamento	22. Descrever as fontes de financiamento.	Seção 7

Fonte: Autores.