

AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: IMPACTO NA PERDA DE PESO, CONTROLE GLICÊMICO E DESFECHOS CARDIOMETABÓLICOS - REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Glp-1 Receptor Agonists In The Treatment Of Obesity: Impact On Weight Loss, Glycemic Control, And Cardiometabolic Outcomes - a Systematic Review And Meta-Analysis

Danilo Gustavo Gonçalves Ferreira Romanelli¹, Ana Cristina Faria Silva Romanelli²

E-mail correspondente: daniloromanelli@yahoo.com.br

Data de publicação: 26 de Junho de 2026

DOI: doi.org/10.55703/27644006060208

RESUMO

A obesidade constitui uma doença crônica e multifatorial associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e redução da qualidade de vida. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 têm apresentado resultados relevantes no controle ponderal e metabólico. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos agonistas seletivos do receptor GLP-1 no tratamento do sobrepeso e da obesidade, considerando seus efeitos sobre a perda de peso, o controle glicêmico e os desfechos cardiometabólicos. Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, em conformidade com as recomendações PRISMA 2020. Foram incluídas 40 publicações, correspondentes a 39 coortes clínicas independentes, envolvendo semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida, lixisenatida, albiglutida e efpeglenatida. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane RoB 2, e as sínteses quantitativas utilizaram modelos de efeitos aleatórios. A análise dos estudos com semaglutida subcutânea 2,4 mg em adultos com obesidade e sem diabetes demonstrou diferença média agrupada de -11,75 pontos percentuais na mudança do peso corporal em comparação ao placebo, com intervalo de confiança de 95% de -14,83 a -8,67. A magnitude da perda ponderal foi menor entre participantes com diabetes mellitus tipo 2, embora tenham sido observadas reduções relevantes da hemoglobina glicada. Nos ensaios cardiovasculares realizados em pessoas com diabetes tipo 2, os agonistas GLP-1 reduziram em aproximadamente 14% o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, com hazard ratio agrupado de 0,86 e intervalo de confiança de 95% de 0,79 a 0,94. Os eventos adversos gastrointestinais foram os mais frequentes e contribuíram para a interrupção do tratamento. Conclui-se que os agonistas seletivos do receptor GLP-1 são eficazes na redução do peso e na melhora do controle glicêmico, podendo também reduzir eventos cardiovasculares em populações de alto risco. Entretanto, os efeitos variam entre moléculas, doses e populações, exigindo seleção individualizada e acompanhamento clínico prolongado.

Palavras-chave: obesidade; agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon; redução de peso; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Obesity is a chronic and multifactorial disease associated with the development of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, heart failure, chronic kidney disease, and impaired quality of life. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists have demonstrated clinically relevant effects on body weight and metabolic control. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of selective GLP-1 receptor agonists for the treatment of overweight and obesity, considering their effects on weight loss, glycemic control, and cardiometabolic outcomes. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials was conducted in accordance with the PRISMA 2020 recommendations. Forty publications, corresponding to 39 independent clinical cohorts, were included and evaluated semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, albiglutide, and efpeglenatide. Risk of bias was assessed using the Cochrane RoB 2 tool, and random-effects models were used for the quantitative syntheses. The analysis of trials evaluating subcutaneous semaglutide 2.4 mg in adults with obesity and without diabetes showed a pooled

mean difference of -11.75 percentage points in body weight change compared with placebo, with a 95% confidence interval from -14.83 to -8.67 . Weight loss was less pronounced among participants with type 2 diabetes mellitus, although clinically relevant reductions in glycated hemoglobin were observed. In cardiovascular outcome trials involving individuals with type 2 diabetes, GLP-1 receptor agonists reduced the risk of major adverse cardiovascular events by approximately 14%, with a pooled hazard ratio of 0.86 and a 95% confidence interval from 0.79 to 0.94. Gastrointestinal adverse events were the most frequently reported reactions and contributed to treatment discontinuation. Selective GLP-1 receptor agonists were effective in reducing body weight and improving glycemic control and may also reduce cardiovascular events in high-risk populations. However, treatment effects varied across molecules, doses, and populations, supporting individualized treatment selection and long-term clinical monitoring.

Keywords: obesity; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; weight loss; cardiovascular diseases.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, progressiva e multifatorial, resultante da interação entre mecanismos genéticos, neuroendócrinos, metabólicos, comportamentais, ambientais e sociais. Sua prevalência aumentou de forma

expressiva nas últimas décadas, tornando-se um dos principais desafios globais de saúde pública. Em 2022, mais de um bilhão de pessoas viviam com obesidade em todo o mundo, incluindo adultos, crianças e adolescentes, enquanto

aproximadamente 2,5 bilhões de adultos apresentavam excesso de peso (1,2). Além de sua elevada frequência, a obesidade associa-se a redução da expectativa e da qualidade de vida, aumento da incapacidade funcional e expansão dos custos relacionados ao tratamento de doenças crônicas.

Embora o índice de massa corporal seja amplamente empregado para classificação populacional do excesso de peso, essa medida não representa integralmente a distribuição da gordura corporal, a adiposidade visceral, o comprometimento funcional e a presença de lesões orgânicas associadas. Nesse contexto, propostas diagnósticas contemporâneas passaram a distinguir a obesidade pré-clínica, caracterizada pelo excesso de adiposidade associado à elevação do risco futuro, da obesidade clínica, definida pela presença de alterações funcionais, sintomas ou limitações diretamente relacionadas ao excesso de tecido adiposo (3). Essa perspectiva reforça que a obesidade não deve ser compreendida apenas como uma alteração antropométrica, mas como uma condição sistêmica, heterogênea e potencialmente incapacitante.

O excesso de tecido adiposo, especialmente quando localizado em

compartimentos viscerais e ectópicos, exerce efeitos metabólicos e inflamatórios que contribuem para resistência à insulina, disfunção das células beta-pancreáticas, hipertensão arterial, dislipidemia, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. A obesidade também está relacionada ao desenvolvimento de pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, apneia obstrutiva do sono, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, osteoartrite e determinados tipos de câncer. Entre os mecanismos envolvidos encontram-se inflamação crônica de baixo grau, alteração na secreção de adipocinas, lipotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção endotelial e ativação neuro-hormonal.

A perda de peso sustentada pode reduzir parte substancial desse risco. Reduções moderadas do peso corporal estão associadas à melhora da glicemia, da pressão arterial, do perfil lipídico e da capacidade funcional, enquanto perdas mais expressivas podem favorecer remissão do diabetes tipo 2, redução da gravidade da apneia do sono e melhora de outras complicações relacionadas à adiposidade. Entretanto, intervenções comportamentais isoladas frequentemente apresentam eficácia limitada em longo prazo, sobretudo em razão de adaptações

fisiológicas que favorecem aumento da fome, redução da saciedade, diminuição do gasto energético e recuperação do peso. Por esse motivo, a farmacoterapia passou a ocupar papel crescente no tratamento longitudinal da obesidade, devendo ser integrada à orientação nutricional, à atividade física, às intervenções comportamentais e ao acompanhamento clínico das comorbidades (4).

Entre as estratégias farmacológicas disponíveis, os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 destacam-se pela combinação de efeitos sobre peso corporal, controle glicêmico e risco cardiometabólico. O GLP-1 é um hormônio incretínico produzido principalmente pelas células enteroendócrinas L após a ingestão de nutrientes. Suas ações fisiológicas incluem estímulo da secreção de insulina de maneira dependente da glicose, inibição inadequada da secreção de glucagon durante a hiperglicemia, modulação do esvaziamento gástrico e participação nos mecanismos centrais de saciedade e controle da ingestão alimentar. Como o GLP-1 endógeno apresenta rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4, foram desenvolvidos agonistas resistentes à

degradação e com duração de ação prolongada (5).

Os agonistas do receptor GLP-1 exercem efeitos periféricos e centrais. No sistema nervoso central, atuam sobre circuitos hipotalâmicos e regiões relacionadas à recompensa alimentar, reduzindo fome, ingestão energética e preferência por alimentos de alta densidade calórica. No metabolismo glicêmico, promovem secreção de insulina dependente da glicose e redução da secreção de glucagon, com risco relativamente baixo de hipoglicemia quando utilizados sem insulina ou secretagogos. Adicionalmente, seus efeitos sobre pressão arterial, inflamação, função endotelial, albuminúria e metabolismo lipídico sugerem benefícios que ultrapassam a redução isolada do peso corporal e da hemoglobina glicada (5).

As primeiras evidências robustas de eficácia no tratamento da obesidade foram obtidas com a liraglutida. Ensaios clínicos demonstraram que a administração diária de 3,0 mg promoveu perda de peso superior à observada com placebo em indivíduos com obesidade, pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2, além de reduzir a progressão do pré-diabetes para diabetes durante o

acompanhamento prolongado (6–8). Apesar desses resultados, a necessidade de aplicação diária e a magnitude moderada da perda ponderal estimularam o desenvolvimento de moléculas de ação mais prolongada.

A semaglutida subcutânea semanal representou uma ampliação relevante da eficácia farmacológica. Os ensaios do programa STEP demonstraram reduções expressivas do peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade, tanto na ausência quanto na presença de diabetes tipo 2 (9–13). Os benefícios também foram observados quando o tratamento farmacológico foi associado à intervenção comportamental intensiva e quando mantido por períodos superiores a um ano. Em comparação direta, a semaglutida semanal produziu maior perda ponderal que a liraglutida diária, indicando diferenças de eficácia dentro da própria classe farmacológica (14).

O desenvolvimento da semaglutida oral e a investigação de doses subcutâneas mais elevadas ampliaram as possibilidades terapêuticas. Ensaio do programa OASIS demonstraram que a formulação oral pode promover redução clinicamente relevante do peso corporal, enquanto estudos mais recentes avaliaram doses semanais superiores às inicialmente

empregadas no tratamento da obesidade (15–19). Entretanto, a ampliação das formulações e dos regimes terapêuticos também aumentou a heterogeneidade da literatura, particularmente em relação à dose, à via de administração, à população incluída, ao comparador utilizado, à duração do acompanhamento e ao método estatístico adotado para estimar a eficácia.

Além da perda ponderal, os agonistas do receptor GLP-1 demonstraram efeitos relevantes sobre o controle glicêmico. Em indivíduos com diabetes tipo 2, diferentes moléculas e doses reduziram a hemoglobina glicada e a glicemia de jejum, frequentemente acompanhadas de redução do peso e menor necessidade de intensificação terapêutica. Contudo, a magnitude da perda ponderal tende a ser inferior entre participantes com diabetes quando comparada àquela observada em pessoas sem a doença, possivelmente em razão de diferenças metabólicas, terapias concomitantes e características clínicas basais. Essa variação justifica a análise separada das populações com e sem diabetes.

Os efeitos cardiovasculares também não são uniformes entre os diferentes agonistas. Ensaio clínico de grande

escala demonstraram redução de eventos cardiovasculares adversos maiores com liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida e efpeglenatida em populações com diabetes tipo 2 e risco cardiovascular elevado (20–25). Em contraste, lixisenatida e exenatida demonstraram principalmente segurança cardiovascular, sem superioridade inequívoca em relação ao placebo para redução do desfecho cardiovascular composto (26,27). Essas diferenças sugerem que os benefícios cardiovasculares não devem ser automaticamente atribuídos de maneira homogênea a todos os representantes da classe.

O estudo SELECT ampliou essa discussão ao demonstrar redução de eventos cardiovasculares maiores com semaglutida 2,4 mg em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes (28). Esse achado indicou que o benefício cardiovascular pode ocorrer independentemente do tratamento do diabetes e reforçou a relevância da obesidade como alvo terapêutico cardiovascular. Estudos conduzidos em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade também demonstraram melhora dos sintomas, da capacidade funcional e do peso corporal, sugerindo aplicações

adicionais em fenótipos cardiometabólicos específicos.

Apesar da consistência geral das evidências, persistem questões quanto à magnitude e à sustentabilidade dos benefícios, à recuperação do peso após interrupção, à tolerabilidade gastrointestinal, à descontinuação terapêutica e aos eventos adversos menos frequentes. Também existem diferenças importantes entre adultos, crianças e adolescentes; entre participantes com ou sem diabetes; entre formulações orais e subcutâneas; e entre ensaios de tratamento inicial, manutenção ou retirada do medicamento. A interpretação conjunta dessas pesquisas exige, portanto, métodos capazes de controlar a heterogeneidade clínica e evitar a combinação inadequada de populações e desenhos distintos.

Revisões anteriores frequentemente se concentraram em uma molécula específica, em desfechos exclusivamente ponderais ou em populações com diabetes tipo 2. A rápida incorporação de novos ensaios envolvendo formulações orais, doses mais elevadas, obesidade sem diabetes, insuficiência cardíaca e doença renal torna necessária uma síntese atualizada e abrangente. Além disso, a análise integrada da perda de peso, do

controle glicêmico, dos eventos cardiovasculares e da segurança pode esclarecer se os benefícios observados representam efeitos predominantemente relacionados à redução ponderal ou ações cardiometabólicas mais amplas.

Diante desse contexto, o objetivo desta revisão sistemática com metanálise foi avaliar a eficácia e a segurança dos agonistas seletivos do receptor GLP-1 no tratamento do sobrepeso e da obesidade,

considerando seus efeitos sobre a perda de peso, o controle glicêmico e os desfechos cardiometabólicos. Secundariamente, buscou-se analisar a ocorrência de eventos adversos e interrupções do tratamento, bem como investigar potenciais fontes de heterogeneidade relacionadas à molécula, à dose, à formulação, à presença de diabetes, à faixa etária, à duração do acompanhamento e ao tipo de comparador.

METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados, estruturada conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA 2020 e as orientações metodológicas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (29,30). O protocolo foi definido antes da síntese quantitativa, contemplando a formulação da pergunta de pesquisa, os critérios de elegibilidade, as fontes de informação, a estratégia de busca, o processo de seleção dos estudos, a extração dos dados, a avaliação do risco de viés e o plano estatístico. A revisão investigou os efeitos dos agonistas seletivos do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 GLP-1,

no tratamento do sobrepeso e da obesidade, considerando perda de peso, controle glicêmico, desfechos cardiovasculares, parâmetros cardiometabólicos e segurança.

A pergunta de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICOS. A população foi constituída por crianças, adolescentes ou adultos com sobrepeso ou obesidade, com ou sem pré-diabetes, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular, insuficiência cardíaca, doença renal crônica ou outras condições cardiometabólicas relacionadas. A intervenção compreendeu agonistas seletivos do receptor GLP-1, incluindo semaglutida, liraglutida, dulaglutida, exenatida, lixisenatida, albiglutida e

efpeglenatida, independentemente da formulação, dose ou frequência de administração. Os comparadores considerados foram placebo, tratamento clínico habitual, intervenção comportamental, dieta estruturada, dose distinta do mesmo agonista ou outro agonista seletivo do receptor GLP-1. Os desfechos de interesse incluíram alteração do peso corporal, índice de massa corporal, circunferência abdominal, hemoglobina glicada, glicemia de jejum, incidência de diabetes mellitus tipo 2, pressão arterial, perfil lipídico, eventos cardiovasculares adversos maiores, mortalidade, insuficiência cardíaca, desfechos renais, eventos adversos e interrupção do tratamento. Foram considerados ensaios clínicos randomizados e controlados, com grupos paralelos, comparações ativas ou desenho de retirada randomizada.

A identificação inicial dos estudos foi fundamentada em uma busca matriz abrangente desenvolvida para revisões sistemáticas sobre agonistas do receptor GLP-1 no tratamento da obesidade. Essa estratégia contemplou as bases MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL e LILACS, além de registros internacionais de ensaios clínicos. A busca foi complementada por

rastreamento direcionado das referências dos principais programas clínicos, incluindo STEP, OASIS, SCALE, SUSTAIN, PIONEER, AWARD e os grandes ensaios de desfechos cardiovasculares, bem como pela verificação das listas de referências dos estudos elegíveis, de publicações secundárias, materiais suplementares e registros de ensaios clínicos. A atualização dirigida incluiu estudos publicados até junho de 2026, sem restrição inicial de idioma.

Os termos de busca combinaram vocabulário controlado e palavras livres relacionados aos agonistas do receptor GLP-1, obesidade, sobrepeso, redução do peso, controle glicêmico, desfechos cardiovasculares e ensaios clínicos randomizados. A estratégia conceitual combinou os termos “glucagon-like peptide-1 receptor agonist”, “GLP-1 receptor agonist”, semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, lixisenatide, albiglutide e efpeglenatide com os termos obesity, overweight, adiposity, body weight, weight loss e body mass index, além de descritores relacionados a randomização, placebo e ensaio clínico. Uma estratégia complementar associou os termos das intervenções a expressões relacionadas a diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glicada, glicemia, eventos

cardiovasculares, mortalidade, insuficiência cardíaca e desfechos renais. As estratégias foram adaptadas à sintaxe e ao vocabulário controlado de cada fonte consultada.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram agonistas seletivos do receptor GLP-1 em participantes com sobrepeso ou obesidade e que apresentaram ao menos um desfecho relacionado à perda ponderal, controle glicêmico, risco cardiometabólico ou segurança. Para as análises de perda de peso e controle glicêmico, foram priorizados estudos com duração mínima de 20 semanas. Essa restrição não foi aplicada aos estudos mecanísticos ou a populações clínicas específicas quando apresentaram desfechos metabólicos relevantes e delineamento randomizado. Os estudos precisavam apresentar grupo comparador e dados quantitativos suficientes para cálculo de medida de efeito ou obtenção da estimativa publicada com respectivo intervalo de confiança.

Os grandes ensaios cardiovasculares foram considerados mesmo quando a obesidade não constituiu critério obrigatório de inclusão, desde que avaliassem agonistas do receptor GLP-1 e apresentassem dados relevantes de peso,

controle glicêmico ou desfechos cardiovasculares em populações metabolicamente relacionadas ao escopo da revisão. Esses estudos foram analisados separadamente dos ensaios destinados especificamente ao tratamento da obesidade. Foram excluídos estudos observacionais, relatos e séries de casos, revisões, editoriais, cartas, protocolos sem resultados, pesquisas pré-clínicas, estudos exclusivamente animais, ensaios sem grupo randomizado, intervenções cirúrgicas isoladas e estudos sem dados quantitativos recuperáveis. Também foram excluídos ensaios que avaliaram exclusivamente agonistas duplos ou triplos, como tirzepatida e retatrutida, quando não havia braço independente com agonista seletivo do receptor GLP-1. Publicações duplicadas ou análises secundárias sem informação adicional relevante não foram tratadas como estudos independentes.

Os registros identificados foram reunidos em uma base única e submetidos à remoção de duplicatas. A seleção ocorreu em duas etapas. Inicialmente, títulos e resumos foram avaliados quanto à possível elegibilidade e, posteriormente, os textos completos dos registros potencialmente relevantes foram examinados segundo os critérios preestabelecidos. As razões para exclusão

após leitura integral foram registradas e agrupadas em categorias, incluindo população incompatível, intervenção não elegível, desenho não randomizado, ausência de comparador apropriado, duração insuficiente, dados quantitativos indisponíveis, publicação duplicada, análise secundária sem dados adicionais ou outro motivo metodologicamente justificado. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão foi representado em fluxograma PRISMA 2020 (29).

O ensaio clínico foi considerado a unidade primária de análise. Quando diferentes publicações relataram resultados da mesma população, os artigos foram vinculados a um identificador comum do estudo. A publicação principal foi utilizada para as características metodológicas e para o desfecho primário, enquanto extensões, análises secundárias e estudos de seguimento forneceram informações adicionais somente quando não produziam dupla contagem dos participantes. Nos ensaios com múltiplos braços elegíveis, os grupos foram analisados conforme a comparação clínica de interesse. Quando necessário, o grupo controle compartilhado foi dividido proporcionalmente entre as comparações, ou os braços de intervenção

foram combinados, evitando dupla ponderação da mesma amostra. Ensaios de retirada randomizada foram analisados separadamente dos estudos que realizaram a randomização antes do início do tratamento.

A extração dos dados foi realizada por meio de formulário padronizado. Foram coletadas informações sobre autoria, ano de publicação, país, acrônimo do ensaio, fase clínica, número de centros, tamanho da amostra, características da população, idade, sexo, peso inicial, índice de massa corporal, presença de diabetes, doença cardiovascular, intervenção, dose, via de administração, frequência, comparador, duração, perdas de seguimento, método analítico, financiamento e conflitos de interesse. Para os desfechos de eficácia, foram extraídas a mudança absoluta do peso corporal, a mudança percentual do peso, a alteração do índice de massa corporal, a alteração da circunferência abdominal, a proporção de participantes com perda de pelo menos 5%, 10%, 15% e 20% do peso, a alteração da hemoglobina glicada, a alteração da glicemia de jejum, a incidência de diabetes mellitus tipo 2, o retorno à normoglicemia, a alteração da pressão arterial e a alteração do perfil lipídico.

Para os desfechos cardiovasculares e renais, foram extraídos eventos cardiovasculares adversos maiores, morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, mortalidade por todas as causas, hospitalização ou piora da insuficiência cardíaca, albuminúria e desfechos renais compostos. Para segurança, foram coletados dados de eventos adversos gastrointestinais, náusea, vômitos, diarreia, constipação, pancreatite, doença da vesícula biliar, hipoglicemia grave, retinopatia diabética, eventos adversos graves e interrupção do tratamento por eventos adversos. Quando um ensaio apresentou mais de um estimando, foi priorizado o estimando de política de tratamento, por representar o efeito da atribuição à intervenção independentemente da interrupção ou do uso de terapias adicionais. Estimandos de eficácia foram utilizados em análises complementares ou de sensibilidade.

Os desfechos primários foram a mudança percentual do peso corporal, a proporção de participantes com redução de pelo menos 10% do peso inicial, a mudança da hemoglobina glicada e a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores em três componentes, definidos como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente

vascular cerebral não fatal. Os desfechos secundários incluíram mudança absoluta do peso, resposta ponderal de pelo menos 5%, 15% e 20%, índice de massa corporal, circunferência abdominal, glicemia de jejum, progressão para diabetes, retorno à normoglicemia, pressão arterial, perfil lipídico, mortalidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, desfechos renais, eventos adversos graves, eventos gastrointestinais e descontinuação do tratamento.

O risco de viés foi avaliado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias 2, RoB 2, considerando o resultado prioritário de cada ensaio (31). Foram examinados os domínios relacionados ao processo de randomização, aos desvios das intervenções pretendidas, aos dados ausentes, à mensuração do desfecho e à seleção do resultado relatado. Cada domínio foi classificado como baixo risco, algumas preocupações ou alto risco, e o julgamento global seguiu o algoritmo da ferramenta, sem utilização de escore numérico. Nos estudos de obesidade, foi dada atenção especial aos dados ausentes, às interrupções do medicamento, à utilização de terapias antiobesidade adicionais e aos métodos de imputação. Nos ensaios cardiovasculares, foram

examinadas a adjudicação dos eventos, a manutenção do acompanhamento após a interrupção e a análise por intenção de tratar.

Para os desfechos contínuos apresentados na mesma unidade, foram utilizadas diferenças médias com intervalos de confiança de 95%. A mudança percentual do peso foi expressa em pontos percentuais, enquanto peso absoluto, hemoglobina glicada, glicemia, pressão arterial e parâmetros lipídicos foram mantidos em suas unidades originais. Quando os estudos utilizaram métricas incompatíveis, foi prevista a utilização da diferença de médias padronizada, corrigida por Hedges. Para os desfechos dicotômicos, como resposta ponderal e eventos adversos, foram calculados riscos relativos com intervalos de confiança de 95%. Para os desfechos de tempo até o evento, incluindo eventos cardiovasculares adversos maiores, mortalidade e insuficiência cardíaca, foram combinados hazard ratios, transformados em escala logarítmica e ponderados pelo inverso da variância.

As metanálises foram realizadas quando pelo menos dois estudos apresentaram compatibilidade clínica suficiente em relação à população, à intervenção, ao comparador e à definição

do desfecho. Foi utilizado prioritariamente modelo de efeitos aleatórios, considerando a heterogeneidade esperada entre moléculas, doses, populações e durações de seguimento. A variância entre estudos foi estimada pelo método de máxima verossimilhança restrita, com aplicação do ajuste de Hartung-Knapp quando apropriado. Foram apresentados estimativa combinada, intervalo de confiança de 95%, valor de p , heterogeneidade I^2 , variância entre estudos τ^2 , teste Q de Cochran e intervalo de predição de 95%.

As análises foram estratificadas em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, adultos com diabetes mellitus tipo 2, crianças e adolescentes, prevenção ou reversão do pré-diabetes, grandes ensaios cardiovasculares, insuficiência cardíaca associada à obesidade, desfechos renais e segurança. Estudos pediátricos foram analisados separadamente, utilizando mudança percentual do índice de massa corporal, escore- z do índice de massa corporal ou medida equivalente. Ensaio de retirada foram mantidos separados dos estudos com randomização desde a linha de base.

Foram planejadas análises de subgrupos segundo molécula utilizada,

dose, formulação oral ou subcutânea, presença ou ausência de diabetes, faixa etária, comparador placebo ou ativo, duração inferior ou superior a 52 semanas, intervenção comportamental padrão ou intensiva, presença de doença cardiovascular estabelecida e risco de viés. Quando o número de estudos permitiu, foram previstas meta-regressões exploratórias para investigar a influência da dose, duração do tratamento, índice de massa corporal inicial, idade média, prevalência de diabetes, hemoglobina glicada inicial, proporção de mulheres e risco cardiovascular basal.

Quando desvios-padrão não estavam disponíveis, estes foram calculados a partir de erros-padrão, intervalos de confiança, valores de p ou outras medidas estatísticas. Quando necessário, foram utilizadas fórmulas para conversão de mediana e intervalo interquartil em média e desvio-padrão, acompanhadas de análises de sensibilidade. Valores de mudança desde a linha de base foram priorizados. Na ausência desses dados, valores finais puderam ser combinados desde que expressos na mesma unidade e provenientes de grupos comparáveis após randomização.

Foram realizadas análises de sensibilidade mediante exclusão de

estudos com alto risco de viés, doses experimentais, ensaios de retirada, populações clínicas especiais, estudos com elevada interrupção do tratamento e análises baseadas exclusivamente em estimandos de eficácia. Também foi prevista análise de influência com retirada individual de cada estudo. Quando uma metanálise incluiu pelo menos dez estudos, o viés de publicação foi investigado por inspeção visual do gráfico de funil e teste de Egger, reconhecendo-se que assimetria também poderia decorrer de heterogeneidade clínica ou de efeitos de pequenos estudos.

A certeza do conjunto de evidências foi avaliada pelo sistema GRADE, considerando risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação (32). A evidência foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa para cada desfecho crítico. As análises estatísticas foram planejadas no software R, com utilização de pacotes específicos para metanálise e geração de gráficos. Foi adotado nível de significância bilateral de 5%, embora a interpretação tenha considerado conjuntamente magnitude do efeito, intervalos de confiança, intervalos de predição, heterogeneidade e relevância clínica.

Por utilizar exclusivamente dados agregados de estudos previamente publicados, a revisão não envolveu recrutamento de participantes nem acesso a informações individuais identificáveis, não sendo necessária submissão a comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

A seleção final resultou na inclusão de 40 publicações relacionadas a ensaios clínicos randomizados sobre agonistas seletivos do receptor GLP-1. Uma das publicações correspondeu ao acompanhamento prolongado de participantes previamente incluídos no programa SCALE Obesity and Prediabetes, de modo que a base representou 39 coortes clínicas

independentes. Os estudos abrangeram tratamento farmacológico da obesidade, obesidade associada ao diabetes mellitus tipo 2, populações pediátricas, pré-diabetes, insuficiência cardíaca, doença renal crônica e grandes ensaios de desfechos cardiovasculares.

Os tamanhos amostrais variaram de 82 participantes, no estudo pediátrico com liraglutida, a 17.604 participantes no SELECT. A duração do acompanhamento variou de 14 semanas nos ensaios metabólicos mecanísticos a aproximadamente 5,4 anos no REWIND. A semaglutida foi a intervenção mais frequentemente avaliada, seguida pela liraglutida. Dulaglutida, exenatida, lixisenatida, albiglutida e efpeglenatida foram investigadas principalmente em populações com diabetes mellitus tipo 2 e risco cardiovascular elevado.

Tabela 1 - Distribuição das publicações incluídas conforme o principal eixo clínico

Eixo clínico	Publicações, n	Características predominantes
Semaglutida e controle do peso	14	Adultos ou adolescentes com obesidade, com ou sem diabetes
Liraglutida e controle do peso	10	Obesidade, pré-diabetes, diabetes e condições associadas

Eixo clínico	Publicações, n	Características predominantes
Desfechos cardiovasculares maiores	9	Diabetes tipo 2 ou obesidade com doença cardiovascular
Insuficiência cardíaca e doença renal	3	Obesidade associada a HFpEF ou doença renal crônica
Dose-resposta e mecanismos metabólicos	4	HbA1c, sensibilidade insulínica e resposta à dose

A avaliação do risco de viés, realizada com a ferramenta RoB 2, classificou nove publicações como de baixo risco global e 31 como apresentando algumas preocupações. Nenhum estudo foi classificado como de alto risco global. As principais limitações estiveram relacionadas aos dados ausentes e às interrupções do tratamento nos ensaios de obesidade. O risco de viés na mensuração foi predominantemente baixo, uma vez que peso corporal, índice de massa corporal, hemoglobina glicada e parâmetros laboratoriais constituíram desfechos objetivos. Nos grandes ensaios cardiovasculares, a adjudicação mascarada dos eventos, o seguimento

longitudinal e a análise por intenção de tratar sustentaram julgamentos metodológicos mais favoráveis.

A semaglutida subcutânea promoveu redução ponderal consistente em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. No STEP 1, a mudança média do peso em 68 semanas foi de $-14,9\%$ com semaglutida 2,4 mg e $-2,4\%$ com placebo, correspondendo a uma diferença estimada de $-12,4$ pontos percentuais (9). No STEP 3, em que ambos os grupos receberam terapia comportamental intensiva, as reduções foram de $-16,0\%$ e $-5,7\%$, respectivamente, com diferença de $-10,3$ pontos percentuais (11). No STEP 5, o efeito permaneceu durante 104 semanas, com redução de $-15,2\%$ no grupo semaglutida e $-2,6\%$ no placebo, diferença de $-12,6$ pontos percentuais (12).

A síntese quantitativa dos estudos STEP 1, STEP 3 e STEP 5, restrita a adultos sem diabetes tratados com semaglutida subcutânea 2,4 mg ou placebo, demonstrou diferença média agrupada de **$-11,75$ pontos percentuais** na mudança do peso corporal,

favorecendo a semaglutida (IC95%: -14,83 a -8,67; $p=0,004$). A heterogeneidade foi moderada ($I^2=57,4\%$), possivelmente em razão das diferenças na intensidade da intervenção comportamental e na duração do acompanhamento.

A magnitude da perda ponderal foi menor entre participantes com diabetes mellitus tipo 2. No STEP 2, a redução média foi de -9,6% com semaglutida 2,4 mg e -3,4% com placebo, diferença de aproximadamente -6,2 pontos percentuais (10). Esse resultado fundamentou a manutenção de análises separadas para participantes com e sem diabetes.

A semaglutida oral também demonstrou eficácia. No OASIS 1, a redução média estimada do peso em 68 semanas foi de -15,1% com semaglutida oral 50 mg e -2,4% com placebo, resultando em diferença de -12,7 pontos percentuais (15). As formulações orais foram mantidas em estrato independente em razão das diferenças farmacocinéticas, posológicas e de adesão em relação à administração subcutânea.

A liraglutida apresentou efeito ponderal inferior ao observado com semaglutida, mas consistentemente superior ao placebo. No SCALE Obesity and Prediabetes, as reduções médias foram de aproximadamente -8,0% com liraglutida 3,0 mg e -2,6% com placebo (6). Na comparação direta do STEP 8, a semaglutida 2,4 mg promoveu perda média de -15,8%, enquanto a liraglutida 3,0 mg resultou em -6,4%, diferença de -9,4 pontos percentuais em favor da semaglutida (14).

Os resultados categóricos acompanharam os achados contínuos. No STEP 1, 69,1% dos participantes tratados com semaglutida alcançaram perda de pelo menos 10% do peso, em comparação com 12,0% no grupo placebo. Perda de pelo menos 15% foi observada em 50,5% e 4,9%, respectivamente (9). No STEP 8, 70,9% dos participantes tratados com semaglutida perderam pelo menos 10% do peso, contra 25,6% entre aqueles tratados com liraglutida; para o limiar de 20%, as proporções foram de 38,5% e 6,0%, respectivamente (14).

Tabela 2 - Síntese dos principais resultados de eficácia

Estudo ou análise	População	Resultado principal	Estimativa
STEP 1	Obesidade sem diabetes	Mudança do peso	-14,9% vs -2,4%
STEP 2	Obesidade e diabetes tipo 2	Mudança do peso	-9,6% vs -3,4%
STEP 5	Obesidade sem diabetes	Mudança do peso em 104 semanas	-15,2% vs -2,6%
OASIS 1	Obesidade sem diabetes	Mudança do peso	-15,1% vs -2,4%
SCALE Obesity	Obesidade com ou sem pré-diabetes	Mudança do peso	-8,0% vs -2,6%
STEP 1, 3 e 5 agrupados	Obesidade sem diabetes	Diferença média no peso	-11,75 p.p.; IC95% -14,83 a -8,67
SELECT	Obesidade, DCV e ausência de diabetes	MACE	HR 0,80; IC95% 0,72-0,90
CVOTs em diabetes tipo 2	Diabetes e risco cardiovascular	MACE agrupado	HR 0,86; IC95% 0,79-0,94

Legenda: CVOTs: ensaios de desfechos cardiovasculares; DCV: doença cardiovascular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confiança de 95%; MACE: eventos cardiovasculares adversos maiores; p.p.: pontos percentuais.

Nos estudos de controle glicêmico, os agonistas do receptor GLP-1 reduziram a hemoglobina glicada e o peso corporal. No SUSTAIN FORTE, a semaglutida 2,0 mg promoveu redução aproximada da HbA1c de 2,2 pontos percentuais, comparada a 1,9 ponto percentual com semaglutida 1,0 mg, diferença estimada de -0,23 ponto percentual (19). No AWARD-11, as reduções da HbA1c foram progressivamente maiores com

dulaglutida 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg, acompanhadas de resposta dose-dependente sobre o peso corporal. Como ambos os estudos utilizaram comparadores ativos e doses diferentes da mesma molécula, seus resultados não foram combinados com ensaios controlados por placebo.

Os nove grandes ensaios cardiovasculares incluídos apresentaram diferenças quanto à presença de diabetes,

ao risco basal, à molécula utilizada e à duração do acompanhamento. No SELECT, realizado em participantes com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes, a semaglutida 2,4 mg reduziu em 20% o risco relativo de MACE em comparação ao placebo (HR 0,80; IC95% 0,72–0,90) (28).

Entre os oito ensaios conduzidos em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, a síntese por modelo de efeitos aleatórios demonstrou redução agrupada de 14% no risco de MACE, com HR de **0,86** (IC95%: 0,79–0,94; $p=0,006$). A heterogeneidade foi moderada ($I^2=44,5\%$). LEADER, SUSTAIN 6, REWIND, Harmony Outcomes e AMPLITUDE-O apresentaram resultados favoráveis à superioridade cardiovascular, enquanto ELIXA e EXSCEL demonstraram principalmente não inferioridade e segurança cardiovascular (20–27).

A combinação exploratória dos nove ensaios cardiovasculares, incluindo o SELECT, resultou em HR agrupado de **0,85** (IC95%: 0,79–0,92; $p=0,002$), com heterogeneidade de 45,5%. Apesar da direção global favorável, a presença ou ausência de diabetes foi considerada modificadora clínica relevante, razão pela qual o SELECT foi interpretado

separadamente da síntese principal dos estudos em diabetes tipo 2.

Nos participantes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade, os estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM demonstraram melhora do estado de saúde relacionado à insuficiência cardíaca, maior redução de peso e aumento da capacidade funcional com semaglutida em comparação ao placebo. Esses ensaios não foram combinados com os CVOTs, porque seus desfechos primários avaliaram sintomas, limitações físicas e capacidade funcional, e não eventos cardiovasculares adversos maiores.

Os eventos adversos gastrointestinais foram os efeitos indesejáveis mais frequentes. Náusea, vômitos, diarreia e constipação ocorreram principalmente durante o escalonamento das doses. As interrupções por eventos adversos foram geralmente mais frequentes nos grupos tratados com agonistas GLP-1, embora a maioria dos eventos tenha sido classificada como leve ou moderada. Eventos adversos graves ocorreram em menor proporção e não apresentaram padrão uniforme de aumento em todos os ensaios. Os dados de segurança foram interpretados separadamente por molécula e população,

devido à heterogeneidade das definições e dos períodos de exposição.

Em conjunto, os resultados demonstraram que os agonistas seletivos do receptor GLP-1 produziram perda ponderal clinicamente relevante, com maior magnitude nos estudos de semaglutida e entre participantes sem diabetes. A classe também melhorou o controle glicêmico e reduziu eventos cardiovasculares maiores, embora a magnitude desses efeitos tenha variado entre moléculas, populações e desenhos experimentais. A heterogeneidade observada sustentou a utilização de análises estratificadas e impediu a interpretação dos diferentes representantes da classe como terapeuticamente equivalentes.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálise demonstrou que os agonistas seletivos do receptor GLP-1 produzem redução clinicamente relevante do peso corporal, melhora do controle glicêmico e diminuição do risco de eventos cardiovasculares maiores em populações selecionadas. A magnitude dos efeitos, entretanto, não foi uniforme entre os estudos, variando conforme a molécula, a

dose, a formulação, a presença de diabetes mellitus tipo 2, o perfil cardiovascular basal, a duração do tratamento e o desenho experimental. A síntese dos ensaios de semaglutida subcutânea 2,4 mg em adultos com obesidade e sem diabetes apontou redução média adicional de 11,75 pontos percentuais do peso em relação ao placebo, enquanto os grandes ensaios cardiovasculares realizados em pessoas com diabetes tipo 2 indicaram redução agrupada de aproximadamente 14% no risco de eventos cardiovasculares adversos maiores.

A eficácia ponderal mais expressiva foi observada com a semaglutida, especialmente na dose subcutânea de 2,4 mg e nas formulações orais ou doses experimentais desenvolvidas especificamente para o tratamento da obesidade. Nos estudos STEP, reduções médias próximas ou superiores a 15% do peso inicial foram alcançadas em participantes sem diabetes, magnitude substancialmente maior que a tradicionalmente observada com terapias farmacológicas anteriores (9,11–14). Resultados semelhantes foram encontrados com a formulação oral no programa OASIS, indicando que a exposição farmacológica adequada ao agonista pode gerar resposta

antiobesidade relevante independentemente da via de administração (15–17). Os estudos STEP UP sugerem que doses subcutâneas mais elevadas podem ampliar adicionalmente a perda ponderal, embora o benefício incremental deva ser interpretado em conjunto com tolerabilidade, interrupção terapêutica e custo clínico da intensificação da dose (18,19).

A liraglutida também demonstrou eficácia consistente, porém de menor magnitude quando comparada à semaglutida. Nos estudos SCALE, a administração diária de liraglutida 3,0 mg esteve associada à redução do peso e à maior frequência de respostas clinicamente relevantes em comparação ao placebo, tanto em participantes sem diabetes quanto naqueles com diabetes tipo 2 (6–8,39–42). A superioridade da semaglutida foi confirmada diretamente no STEP 8, reduzindo a possibilidade de que as diferenças entre as duas moléculas decorram exclusivamente de comparações indiretas entre ensaios distintos (14). A maior eficácia da semaglutida pode estar relacionada à sua farmacocinética prolongada, à exposição contínua ao receptor e a diferenças na modulação do apetite e da ingestão energética, embora a presente revisão não

tenha sido desenhada para estabelecer superioridade mecanística.

A diferença de resposta entre participantes com e sem diabetes foi um dos achados mais consistentes. A perda de peso observada no STEP 2 foi inferior àquela registrada em ensaios com indivíduos sem diabetes, padrão também identificado nos estudos de liraglutida (7,10). Essa atenuação pode estar relacionada à maior resistência insulínica, à duração do diabetes, à utilização de insulina ou de outros medicamentos associados ao ganho de peso, às limitações metabólicas impostas pela disfunção das células beta-pancreáticas e a diferenças nas características basais. Consequentemente, a presença de diabetes deve ser considerada importante modificadora do efeito, e estimativas provenientes de populações sem diabetes não devem ser automaticamente aplicadas a pessoas com diabetes tipo 2.

Apesar da menor redução ponderal nesse grupo, os agonistas do receptor GLP-1 apresentaram benefícios glicêmicos robustos. Os estudos SUSTAIN FORTE e AWARD-11 demonstraram relações dose-resposta para redução da hemoglobina glicada e do peso corporal, embora os benefícios incrementais de doses mais elevadas

tenham sido relativamente menores que as diferenças observadas entre tratamento ativo e placebo (46,47). Esses achados indicam que a intensificação da dose pode ser útil em pacientes com controle glicêmico insuficiente, mas sua adoção deve considerar a resposta individual, a tolerabilidade e os objetivos terapêuticos predominantes. Em pessoas cuja prioridade clínica seja a redução ponderal, doses e formulações específicas para obesidade tendem a produzir resultados superiores aos regimes inicialmente desenvolvidos para tratamento glicêmico.

Os benefícios sobre a glicemia não parecem resultar exclusivamente da perda de peso. Estudos mecanísticos indicaram melhora da sensibilidade à insulina e de componentes da fisiologia glicêmica durante o tratamento com liraglutida, embora o pequeno tamanho amostral e a curta duração limitem a generalização dessas observações (49). Os agonistas do receptor GLP-1 estimulam a secreção de insulina dependente da glicose, reduzem a secreção inadequada de glucagon e modulam a ingestão alimentar, estabelecendo mecanismos complementares para melhora metabólica (5). Contudo, a proporção dos benefícios glicêmicos e cardiovasculares diretamente mediada pela perda de peso

permanece incerta e provavelmente varia entre desfechos e populações.

A redução agrupada de eventos cardiovasculares maiores reforça que a relevância clínica da classe ultrapassa o controle de fatores de risco intermediários. Nos ensaios conduzidos em pessoas com diabetes tipo 2, o efeito combinado favoreceu os agonistas do receptor GLP-1, mas a heterogeneidade entre moléculas foi clinicamente importante. Liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida e efpeglenatida apresentaram resultados favoráveis à redução de eventos cardiovasculares, enquanto lixisenatida e exenatida demonstraram principalmente não inferioridade e segurança cardiovascular (20–27). Portanto, os resultados não sustentam a interpretação de completa equivalência entre todos os representantes da classe.

As diferenças cardiovasculares podem decorrer de características farmacológicas, duração da exposição, adesão, população recrutada, definição do desfecho, risco basal e tempo de acompanhamento. Ensaios como ELIXA incluíram participantes após síndrome coronariana aguda, enquanto REWIND avaliou uma população com menor proporção de doença cardiovascular

estabelecida e acompanhamento mais prolongado (23,25). A comparação não ajustada entre magnitudes de hazard ratios pode, assim, produzir conclusões inadequadas. Mesmo diante de um efeito agrupado favorável, a decisão terapêutica deve priorizar moléculas que tenham demonstrado benefício cardiovascular direto na população correspondente ao paciente.

O SELECT representou avanço particularmente relevante ao demonstrar redução de eventos cardiovasculares maiores em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular estabelecida e ausência de diabetes (28). Esse resultado enfraquece a hipótese de que a proteção cardiovascular dependa exclusivamente da redução da hiperglicemia. A perda de peso, a diminuição da pressão arterial, a melhora de marcadores inflamatórios, os efeitos sobre a função endotelial e modificações metabólicas sistêmicas podem contribuir conjuntamente para o benefício. Entretanto, o estudo não permite estabelecer a contribuição causal isolada de cada mecanismo, e seus resultados se aplicam principalmente a pessoas com doença cardiovascular preexistente, não devendo ser extrapolados diretamente para prevenção primária em indivíduos de baixo risco.

Os estudos STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM também ampliaram o campo de aplicação da semaglutida ao demonstrarem melhora dos sintomas, das limitações físicas, da capacidade funcional e do peso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada associada à obesidade (36,37). Esses resultados são coerentes com o reconhecimento de que a adiposidade pode participar diretamente da fisiopatologia desse fenótipo de insuficiência cardíaca. Contudo, os desfechos primários desses ensaios foram relacionados ao estado de saúde e à função física, não à mortalidade ou à hospitalização como eventos isolados. Assim, os achados não devem ser interpretados como evidência definitiva de redução de mortalidade na insuficiência cardíaca.

O estudo realizado em pessoas com obesidade e doença renal crônica sem diabetes também sugeriu efeitos favoráveis sobre albuminúria, peso e parâmetros renais (38). Embora esses resultados apoiem possível benefício renal, a amostra e a duração foram inferiores às dos grandes ensaios de desfechos, e alterações de albuminúria não equivalem necessariamente à prevenção de insuficiência renal terminal. A confirmação de proteção renal em

populações sem diabetes requer ensaios maiores, com acompanhamento prolongado e desfechos clínicos renais definitivos.

A eficácia dos agonistas GLP-1 deve ser interpretada como parte de um tratamento crônico. O STEP 4 demonstrou que a continuação da semaglutida foi associada à perda adicional de peso, enquanto a substituição por placebo resultou em recuperação ponderal progressiva (34). Esse comportamento é compatível com a natureza crônica e recidivante da obesidade e sugere que a suspensão do medicamento remove parte dos mecanismos farmacológicos que controlavam fome e ingestão energética. A recuperação do peso após a interrupção não representa necessariamente falha do tratamento, mas evidencia que seus efeitos não persistem integralmente após a retirada.

Essa dependência da continuidade terapêutica apresenta implicações clínicas e econômicas. A indicação de um agonista GLP-1 deve considerar não apenas a resposta inicial, mas também a viabilidade de manutenção, adesão, acesso, expectativas do paciente e estratégias para preservar os benefícios quando houver necessidade de

interrupção. Os ensaios incluídos forneceram evidências robustas durante um a dois anos para perda ponderal, mas a informação sobre segurança, adesão e manutenção por períodos muito mais longos ainda é comparativamente limitada.

Nas populações pediátricas, semaglutida e liraglutida reduziram o índice de massa corporal em adolescentes e crianças com obesidade (35,43,44). Entretanto, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando crescimento, desenvolvimento puberal, saúde óssea, composição corporal, comportamento alimentar e necessidade de acompanhamento familiar e multiprofissional. A duração dos ensaios pediátricos ainda é insuficiente para determinar os efeitos do tratamento prolongado sobre desenvolvimento e manutenção do peso durante a transição para a vida adulta.

O perfil de segurança foi caracterizado predominantemente por eventos gastrointestinais, incluindo náusea, vômitos, diarreia e constipação. Esses eventos ocorreram principalmente durante o escalonamento da dose e foram geralmente leves ou moderados, mas contribuíram para interrupções em parte dos participantes. A frequência e a

intensidade dos sintomas variaram entre moléculas, doses e populações, dificultando uma única estimativa representativa da classe. O escalonamento gradual e a individualização da dose podem melhorar a tolerabilidade, mas não eliminam a possibilidade de descontinuação.

Eventos menos frequentes, como pancreatite, doença da vesícula biliar, hipoglicemia grave e complicações relacionadas à retinopatia, apresentaram menor poder estatístico para avaliação. A ausência de aumento significativo em um ensaio isolado não exclui riscos raros. Em pessoas com diabetes, a interpretação da retinopatia também deve considerar que reduções rápidas e acentuadas da hemoglobina glicada podem produzir piora transitória em indivíduos suscetíveis. A segurança deve ser avaliada de forma individualizada, especialmente em pacientes com histórico de doença pancreática, biliar, gastrointestinal ou retiniana.

Outro aspecto relevante é que a perda de peso não corresponde exclusivamente à redução de tecido adiposo. Embora a maior parcela da perda ponderal associada aos agonistas GLP-1 seja atribuída à redução de gordura, também pode ocorrer

diminuição de massa magra. Os estudos incluídos não avaliaram composição corporal de maneira uniforme, impedindo uma síntese quantitativa robusta desse desfecho. A associação do tratamento a ingestão proteica adequada, exercício resistido e monitoramento funcional pode ser particularmente importante em idosos, pessoas com sarcopenia ou pacientes com elevada perda ponderal.

A presente revisão apresenta como pontos fortes a inclusão de 40 publicações de ensaios randomizados, a análise conjunta de peso, controle glicêmico, eventos cardiovasculares e segurança, a separação entre populações com e sem diabetes e a avaliação do risco de viés pelo RoB 2. A estratificação por desenho e população reduziu o risco de combinar estudos clinicamente incompatíveis. A utilização de modelos de efeitos aleatórios também foi adequada diante da heterogeneidade esperada entre moléculas, doses e durações de tratamento.

Algumas limitações devem ser reconhecidas. A primeira foi a heterogeneidade clínica e metodológica, incluindo diferenças nos critérios de obesidade, intervenções comportamentais, doses, comparadores, duração, métodos de imputação e estimandos estatísticos. A

segunda foi a dependência de dados agregados publicados, que impediu análises individualizadas por sexo, idade, etnia, adiposidade visceral, duração do diabetes e risco cardiovascular. A terceira foi a pequena quantidade de comparações diretas entre moléculas, o que limita conclusões definitivas sobre superioridade relativa.

A maioria dos grandes programas clínicos recebeu financiamento industrial, condição que não invalida seus resultados, mas exige atenção à seleção de desfechos, ao relato de estimandos e à interpretação de análises secundárias. Além disso, a predominância de participantes de centros especializados e os critérios rigorosos de elegibilidade podem limitar a generalização para populações com multimorbidade complexa, baixa adesão, menor acesso a acompanhamento multiprofissional ou dificuldades de manutenção do tratamento. A avaliação de eventos raros e de segurança em longo prazo também permaneceu limitada.

Em conjunto, os resultados sustentam os agonistas seletivos do receptor GLP-1 como uma das estratégias farmacológicas mais eficazes para o tratamento da obesidade, particularmente quando são utilizadas moléculas e doses desenvolvidas para controle ponderal. Os

benefícios incluem perda de peso, melhora glicêmica e, para determinados medicamentos e populações, redução de eventos cardiovasculares. Contudo, a heterogeneidade da classe, a necessidade de tratamento prolongado, a ocorrência de eventos gastrointestinais e as incertezas sobre manutenção, composição corporal e segurança em longo prazo reforçam a necessidade de seleção individualizada e acompanhamento contínuo. A decisão terapêutica deve integrar gravidade da obesidade, presença de diabetes, risco cardiovascular, comorbidades, tolerabilidade, objetivos clínicos e viabilidade de manutenção do tratamento.

CONCLUSÃO

Os agonistas seletivos do receptor GLP-1 demonstraram eficácia clinicamente relevante no tratamento do sobrepeso e da obesidade, com benefícios consistentes sobre a perda de peso, o controle glicêmico e determinados desfechos cardiometabólicos. A magnitude da resposta ponderal foi maior com a semaglutida, especialmente nas doses e formulações desenvolvidas especificamente para o tratamento da obesidade, enquanto a liraglutida apresentou efeito mais moderado, porém

superior ao placebo. Participantes com diabetes mellitus tipo 2 apresentaram menor redução ponderal em comparação àqueles sem diabetes, embora tenham obtido melhora expressiva da hemoglobina glicada e de outros parâmetros metabólicos.

A síntese dos grandes ensaios cardiovasculares indicou redução do risco de eventos cardiovasculares adversos maiores com determinados agonistas do receptor GLP-1, sobretudo liraglutida, semaglutida, dulaglutida, albiglutida e efpeglenatida. Entretanto, os resultados não foram uniformes entre todas as moléculas, reforçando que os benefícios cardiovasculares não devem ser considerados automaticamente como efeito homogêneo de classe. A evidência proveniente do estudo SELECT também demonstrou que a semaglutida pode reduzir eventos cardiovasculares em indivíduos com obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo na ausência de diabetes.

Os eventos adversos gastrointestinais foram as reações mais frequentes e constituíram causa relevante de interrupção do tratamento, especialmente durante o escalonamento das doses. Além disso, os estudos de retirada demonstraram recuperação

progressiva do peso após a suspensão do medicamento, indicando que a obesidade deve ser tratada como condição crônica e que a manutenção dos benefícios depende, em parte, da continuidade terapêutica.

A heterogeneidade observada entre populações, moléculas, doses, formulações, comparadores e durações de seguimento impede a interpretação dos agonistas GLP-1 como intervenções terapêuticamente equivalentes. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando a gravidade da obesidade, a presença de diabetes, o risco cardiovascular, as comorbidades, a tolerabilidade, os objetivos clínicos e a possibilidade de manutenção em longo prazo.

Em conjunto, as evidências sustentam os agonistas seletivos do receptor GLP-1 como uma das principais estratégias farmacológicas contemporâneas para o manejo da obesidade e de suas complicações metabólicas. Contudo, permanecem necessárias investigações de maior duração sobre manutenção da perda de peso, segurança prolongada, composição corporal, efeitos em populações sub-representadas, comparação direta entre moléculas e estratégias terapêuticas após interrupção do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
2. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183.
3. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes: the STEP 2 randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984. doi:10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
4. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of subcutaneous semaglutide versus placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413. doi:10.1001/jama.2021.1831.
5. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide versus placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224.
6. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-2091. doi:10.1038/s41591-022-02026-4.
7. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes, in an East Asian population: the STEP 6 randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):193-206. doi:10.1016/S2213-8587(21)00385-0.
8. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide versus daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619.
9. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2245-2257. doi:10.1056/NEJMoa2208601.
10. Knop FK, Aroda VR, do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity: the OASIS 1 randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10403):705-719. doi:10.1016/S0140-6736(23)01185-6.
11. Kadowaki T, Heftdal LD, Ko HJ, Overvad M, Shimomura I, Thamattoor UK, et al. Oral semaglutide in an East Asian

- population with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes: the OASIS 2 randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025;185(10):1206-1217. doi:10.1001/jamainternmed.2025.3599.
12. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, Duque do Vale R, Jacob S, Karlsson T, et al. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med.* 2025;393(11):1077-1087. doi:10.1056/NEJMoa2500969.
13. Wharton S, Freitas P, Hjelmæsæth J, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity: the STEP UP randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(11):949-963. doi:10.1016/S2213-8587(25)00226-8.
14. Lingvay I, Bergenheim SJ, Buse JB, et al. Once-weekly semaglutide 7.2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes: the STEP UP T2D randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(11):935-948. doi:10.1016/S2213-8587(25)00225-6.
15. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2221-2232. doi:10.1056/NEJMoa2307563.
16. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M, et al. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-1084. doi:10.1056/NEJMoa2306963.
17. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;390(15):1394-1407. doi:10.1056/NEJMoa2313917.
18. Apperloo EM, Gorris JL, Soler MJ, Cigarrán Guldri S, Cruzado JM, Puchades MJ, et al. Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nat Med.* 2025;31(1):278-285. doi:10.1038/s41591-024-03327-6.
19. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1443-1451. doi:10.1038/ijo.2013.120.
20. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
21. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE Diabetes randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676.
22. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1310-1319. doi:10.1038/ijo.2016.52.
23. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. Three years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with

- prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
24. Wadden TA, Tronieri JS, Sugimoto D, Lund MT, Auerbach P, Jensen C, et al. Liraglutide 3.0 mg and intensive behavioral therapy for obesity in primary care: the SCALE IBT randomized controlled trial. *Obesity* (Silver Spring). 2020;28(3):529-536. doi:10.1002/oby.22726.
25. Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satylganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE Insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1085-1093. doi:10.2337/dc19-1745.
26. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1916038.
27. Fox CK, Barrientos-Pérez M, Bomberg EM, Dacruz J, Gies I, Harder-Lauridsen NM, et al. Liraglutide for children 6 to less than 12 years of age with obesity: a randomized trial. *N Engl J Med*. 2025;392(6):555-565. doi:10.1056/NEJMoa2407379.
28. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia-spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):719-728. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1220.
29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
30. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
31. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118.
32. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
33. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
34. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the REWIND double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
35. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: the Harmony Outcomes double-blind,

- randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
36. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. doi:10.1056/NEJMoa2108269.
37. Frias JP, Bonora E, Nevárez Ruiz L, Li YG, Yu Z, Milicevic Z, et al. Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial: AWARD-11. *Diabetes Care*. 2021;44(3):765-773. doi:10.2337/dc20-1473.
38. Frias JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes: the SUSTAIN FORTE double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(9):563-574. doi:10.1016/S2213-8587(21)00174-1.
39. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1.
40. Mashayekhi M, Nian H, Mayfield D, Devin JK, Gamboa JL, Yu C, et al. Weight loss-independent effect of liraglutide on insulin sensitivity in individuals with obesity and prediabetes. *Diabetes*. 2024;73(1):38-50. doi:10.2337/db23-0356.
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
42. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi:10.1136/bmj.n160.
43. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.
44. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2019.