

Artigo Científico

## Efeitos dos agonistas do receptor GLP-1 na perda de peso em adultos obesos com e sem diagnóstico de diabetes tipo 2: uma revisão sistemática

*Effects of GLP-1 receptor agonists on weight loss in obese adults with and without a diagnosis of type 2 diabetes: a systematic review*

José Cândido de Almeida Neto<sup>1</sup>, Anyelle Ferreira de Lima<sup>2</sup>, Isis Karla Alves Medeiros da Silva<sup>3</sup>, Kamila Mota de Lima<sup>4</sup>, Marcus Vinicius de Andrade Pereira<sup>5</sup>, Diego Ferreira Rodrigues<sup>6</sup>, Milena Nunes Alves de Sousa<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Graduando no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [joseneto@med.fiponline.edu.br](mailto:joseneto@med.fiponline.edu.br)

<sup>2</sup>Graduanda no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [anyellelima@med.fiponline.edu.br](mailto:anyellelima@med.fiponline.edu.br)

<sup>3</sup>Graduanda no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [isissilva@med.fiponline.edu.br](mailto:isissilva@med.fiponline.edu.br)

<sup>4</sup>Graduanda no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [kamilalima@med.fiponline.edu.br](mailto:kamilalima@med.fiponline.edu.br)

<sup>5</sup>Graduando no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [marcuspereira@med.fiponline.edu.br](mailto:marcuspereira@med.fiponline.edu.br)

<sup>6</sup>Graduando no curso de Medicina pelo Centro Universitário de Patos. E-mail: [diegorodrigues@med.fiponline.edu.br](mailto:diegorodrigues@med.fiponline.edu.br)

<sup>7</sup>Doutora e Pós-Doutorado em Promoção da Saúde. Pró-Reitora de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão e Docente no Centro Universitário de Patos. E-mail: [milenanunes@fiponline.edu.br](mailto:milenanunes@fiponline.edu.br). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8327-9147>

**Resumo** - Introdução: Os agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, semaglutida e tirzepatida, destacam-se no controle da obesidade e do diabetes tipo 2. Atuam promovendo saciedade, retardando o esvaziamento gástrico e modulando processos metabólicos e inflamatórios, o que melhora a sensibilidade à insulina e favorece a redução ponderal. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito dos agonistas do receptor de GLP-1 na perda de peso em adultos obesos com e sem diagnóstico de diabetes. Método: Realizou-se uma revisão sistemática de literatura baseada em ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais publicados entre 2017 e 2025, que avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade dos agonistas de GLP-1 em indivíduos diabéticos e não diabéticos com sobrepeso ou obesidade. Resultados: A maioria dos estudos mostrou perda de peso  $\geq 5\%$ , com médias de 8% a 15% em não diabéticos e 4% a 7% em diabéticos. A liraglutida reduziu gordura visceral e inflamação; a semaglutida, em doses elevadas, promoveu perda adicional de 4,5 kg, mas com mais efeitos gastrointestinais. A tirzepatida mostrou resultados superiores, especialmente em não diabéticos. A resposta mais acentuada em não diabéticos relaciona-se à menor resistência insulínica. A liraglutida mostrou benefícios metabólicos independentes da perda de peso. Entretanto, a variação metodológica e o curto seguimento dos estudos dificultam comparações diretas entre grupos. Conclusão: Os agonistas de GLP-1 são eficazes e seguros no emagrecimento e na melhora metabólica, com respostas mais expressivas em não diabéticos. Ainda são necessários estudos comparativos diretos para confirmar as diferenças de resposta e ampliar a aplicabilidade clínica.

**Palavras-chave:** Agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1; Obesidade; Diabetes Mellitus tipo 2.

**Abstract** - Introduction: GLP-1 receptor agonists, such as liraglutide, semaglutide, and tirzepatide, stand out in the control of obesity and type 2 diabetes. They act by promoting satiety, delaying gastric emptying, and modulating metabolic and inflammatory processes, which improves insulin sensitivity and favors weight reduction. The objective of this study was to evaluate the effect of GLP-1 receptor agonists on weight loss in obese adults with and without a diagnosis of diabetes. Method: A systematic literature review was conducted based on randomized clinical trials and observational studies published between 2017 and 2025 that evaluated the efficacy, safety, and tolerability of GLP-1 agonists in diabetic and non-diabetic individuals with overweight or obesity. Results: Most studies showed weight loss  $\geq 5\%$ , with averages of 8% to 15% in non-diabetics and 4% to 7% in diabetics. Liraglutide reduced visceral fat and inflammation; semaglutide, at high doses, promoted an additional weight loss of 4.5 kg, but with more gastrointestinal side effects. Tirzepatide showed superior results, especially in non-diabetics. The more pronounced response in non-diabetics is related to lower insulin resistance. Liraglutide showed metabolic benefits independent of weight loss. However, methodological variations and short follow-up periods in the studies make direct comparisons between groups difficult. Conclusion: GLP-1 agonists are effective and safe for weight loss and metabolic improvement, with more significant responses in non-diabetics. Further direct comparative studies are needed to confirm the differences in response and broaden clinical applicability.

**Key-words:** Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists; Obesity; Diabetes Mellitus, Type 2.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, o que eleva o risco de comorbidades como hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e mortalidade precoce (Organização Mundial da Saúde, 2023). O tratamento deve adotar uma abordagem multifacetada, combinando intervenções comportamentais, dietéticas e farmacológicas, quando indicadas (Benn *et al.*, 2023; Saraiva *et al.*, 2025).

Além do acúmulo de gordura corporal, a obesidade está diretamente associada a diversas alterações metabólicas e sistêmicas, como deficiências do sistema imunológico e comprometimento cardiovascular, favorecendo o desenvolvimento de doenças como a Hipertensão Arterial (HA). Outras condições frequentemente relacionadas incluem esteatose hepática, dislipidemia, osteoartrite, apneia do sono e aumento do risco de neoplasias como as de endométrio, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon (Chong *et al.*, 2023). A obesidade pode ainda comprometer o sistema musculoesquelético, aumentando o risco de fraturas e comprometendo a mobilidade, além de gerar impactos psicológicos relevantes, como depressão, baixa autoestima e transtornos alimentares (Machado, 2023).

Historicamente, a abordagem terapêutica da obesidade concentrou-se principalmente em modificações do estilo de vida, com resultados limitados para os pacientes. No entanto, novos fármacos para o tratamento da obesidade oferecem a possibilidade de uma perda de peso mais eficaz, destacando-se os inibidores do GLP-1 como principais representantes dessa nova geração (Khan *et al.*, 2024). A necessidade de terapias com melhores resultados surgiu, sobretudo, a partir da constatação de que repercussões clínicas relevantes ocorrem mesmo em pacientes com IMC mais baixos, acompanhadas de aumento expressivo do risco cardiovascular, o que torna o tratamento efetivo uma prioridade (Godoy-Matos *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) despontaram como uma das principais inovações terapêuticas no manejo da obesidade. Esses medicamentos, como liraglutida, semaglutida e Exenatida, atuam no sistema nervoso central promovendo saciedade, redução da ingestão alimentar e retardo do esvaziamento gástrico, o que leva a uma redução significativa do peso corporal (Holst; Rosenkilde, 2020).

Ensaio clínico randomizados, como o *SCALE* (liraglutida 3,0 mg) e os estudos *STEP* 1, 3, 4 e 8 (semaglutida 2,4 mg), demonstraram reduções médias de peso corporal entre 10% e 15% em indivíduos com obesidade, mas sem diabetes tipo 2, superando os resultados do placebo e outros medicamentos (Rubino *et al.*, 2022; Wilding *et al.*, 2021; Wadden *et al.*, 2021).

O uso desses fármacos também apresenta potencial para reduzir eventos cardiovasculares associados à obesidade e melhorar o prognóstico de comorbidades metabólicas. Além do efeito na perda de peso, demonstram benefícios sobre fatores cardiometabólicos, como melhora da pressão arterial, do perfil lipídico e da inflamação

sistêmica (Wharton *et al.*, 2022). Esses resultados reforçam seu papel no manejo integral da obesidade, não se restringindo à perda de peso com finalidade estética.

Diante do aumento global da prevalência da obesidade, dos altos custos associados e das comorbidades decorrentes, torna-se essencial avaliar criticamente a eficácia e a segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 em adultos com obesidade, sem diabetes tipo 2, por meio da análise dos ensaios clínicos randomizados disponíveis (Silva *et al.*, 2025).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito dos agonistas do receptor de GLP-1 na perda de peso em adultos obesos com e sem diagnóstico de diabetes, discutindo os efeitos desse tratamento nesses contextos e reunindo evidências de ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos.

## MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão sistemática de intervenções, conduzida por meio de etapas sequenciais que garantem rigor e transparência (Gusenbauer; Haddaway, 2020). A primeira etapa foi a elaboração do protocolo e cadastro na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), que é um registro internacional de revisões sistemáticas em saúde, visando promover a transparência e prevenir o desperdício de pesquisas que, após utilizado, gerou o protocolo dessa revisão: CRD420251179683.

Após isso, procedeu-se às demais fases, como formulação da pergunta de pesquisa, seguida da definição dos critérios de inclusão e exclusão. A terceira etapa consiste em uma busca bibliográfica abrangente em bases de dados relevantes e a quarta etapa envolve a seleção dos estudos com base nos critérios. Em seguida, a quinta etapa consiste na extração padronizada dos dados dos estudos incluídos, e a sexta etapa refere-se à avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés. Por fim, a sétima etapa envolve a síntese e a apresentação dos resultados, que podem incluir uma meta-análise, culminando na redação e publicação das conclusões da revisão (Kramm; Lunna, 2025).

A questão clínica foi desenvolvida utilizando o método PICO da seguinte forma: P (População) - adultos ( $\geq 18$  anos) com obesidade ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou sobrepeso com comorbidade relacionada, sem diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, I (Intervenção) - agonistas do receptor de GLP-1 (semaglutida 2,4 mg ou liraglutida 3,0 mg) associados ou não a intervenções no estilo de vida, C (Comparação) - placebo, tratamento usual, intervenção isolada no estilo de vida ou comparador ativo, e O (Desfecho) - perda de peso absoluta (kg) e percentual de perda de peso em relação à linha de base, bem como desfechos de segurança.

Quanto à estratégia de busca, serão aplicados os descritores de saúde (DeCS) “*Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists*”, “*Obesity*” e “*Diabetes Mellitus, Type 2*”, e serão utilizados operadores booleanos, com “AND” e “OR” entre os descritores de saúde.

Ensaio clínico randomizados (ECRs) publicados nos últimos 10 anos, com textos completos disponíveis em

inglês e português, que abordem o uso de agonistas do receptor de GLP-1 (ARs de GLP-1) em adultos com obesidade com e sem diagnóstico de diabetes tipo 2 e que apresentem desfechos de perda de peso corporal (em kg, % ou IMC) serão incluídos.

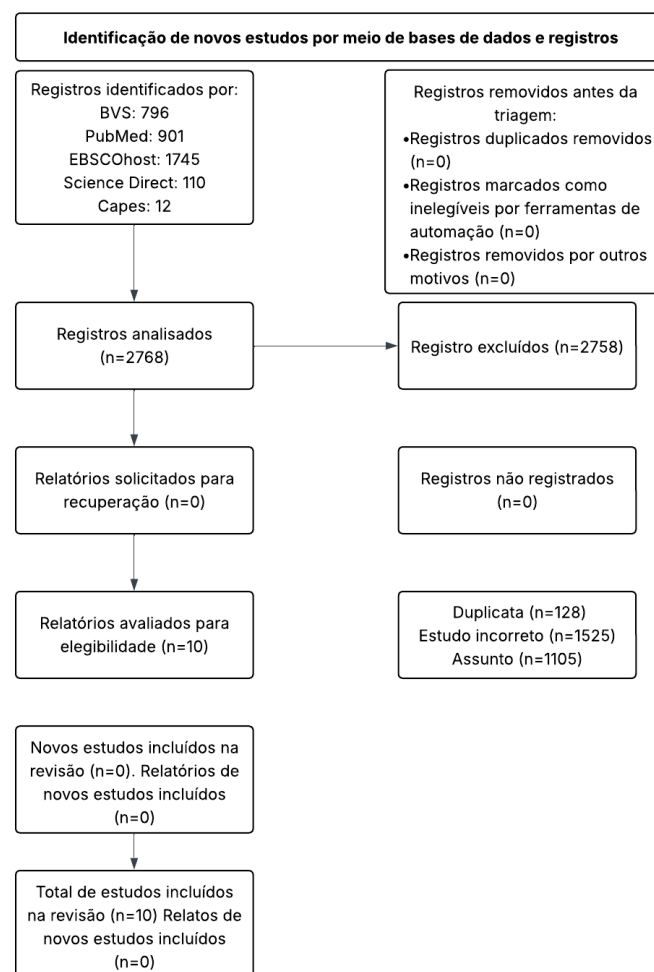
Serão excluídos artigos que não respondam à pergunta de pesquisa, que avaliem apenas pacientes diabéticos tipo 2 sem uma análise separada para não diabéticos, que não apresentem resultados de perda de peso ou que não sejam ensaios clínicos randomizados (por exemplo, revisões, estudos observacionais, relatos de caso) e que sejam repetidos.

A busca será realizada nas seguintes bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca

Virtual em Saúde (BVS), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *ScienceDirect* e *EBSCOHost*, além de literatura cinzenta (por exemplo, repositórios institucionais e bases de dados de pré-imprensa).

A seleção dos estudos foi conduzida por meio de revisão por pares cega e independente, garantindo maior rigor e imparcialidade no processo. Dois revisores realizaram, de forma separada, a triagem dos artigos identificados, aplicando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Inicialmente, foram analisados títulos e resumos, seguidos da avaliação do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis, com 2768 artigos selecionados.

### Fluxograma 1: Protocolo Prisma.



Fonte: Dados da pesquisa, 2025.

Em casos de discordância entre os avaliadores, um terceiro revisor, também cego quanto às decisões anteriores, será consultado para resolver o impasse e definir a inclusão ou exclusão do estudo. Esse procedimento visa minimizar vieses de seleção e assegurar a consistência e transparência na identificação dos estudos que comporão a amostra final, que ficou composto por 10 artigos.

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos será avaliada por meio da Escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996),

que considera critérios como randomização, mascaramento (cegamento) e descrição de perdas ou desistências.

Além disso, foi aplicada a ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2.0), proposta por Higgins *et al.* (2019), desenvolvida pela *Cochrane Collaboration* para avaliar de forma mais abrangente o risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Essa ferramenta examina cinco domínios principais: (1) processo de randomização, (2) desvios da intervenção pretendida, (3) dados ausentes de desfecho, (4)

mensuração dos desfechos e (5) seleção dos resultados reportados. Cada domínio foi classificado como baixo risco, algumas preocupações ou alto risco de viés, permitindo uma análise mais detalhada e padronizada da confiabilidade dos estudos incluídos.

O *Yale MeSH Analyzer* será utilizado para aprimorar as estratégias de seleção de estudos, identificando lacunas, encontrando novos termos relevantes e otimizando as buscas de artigos em bases de dados (Hocking *et al.*, 2017). A extração de dados se concentra nas características da população (idade, IMC basal, comorbidades), detalhes da intervenção (dose, duração, co-intervenções no estilo de vida), resultados de eficácia (perda de peso em kg e porcentagem, proporção de respondedores  $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$ ) e resultados de segurança (eventos adversos gastrointestinais, eventos adversos graves e descontinuação devido a eventos adversos).

## RESULTADOS

Neste estudo, foram identificados 10 artigos (n = 10; 100%) publicados entre 2017 e 2025, que investigam os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento da obesidade em diabéticos e/ou não diabéticos. As publicações foram localizadas em bases científicas amplamente reconhecidas, com predominância da PUBMED (n = 5; 50%), seguida da BVS (n = 4; 40%) e da *Science Direct* (n = 1; 10%), refletindo a abrangência e a confiabilidade das fontes utilizadas.

O periódico mais recorrente foi o “*Diabetes, Obesity and Metabolism*”, presente em três estudos (n = 3; 30%), evidenciando seu destaque como veículo de publicação relevante para pesquisas sobre terapias farmacológicas voltadas ao controle do peso e da glicemia. Quanto à origem geográfica, os estudos foram conduzidos majoritariamente no Reino Unido e nos Estados Unidos (n = 4; 40%) cada.

Em relação ao período de publicação, observa-se uma predominância de estudos recentes, com maior número em 2023 (n = 4; 40%), indicando o crescimento do interesse científico pelos agonistas de GLP-1 nos últimos anos.

**Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados**

Autores/ Ano	Título do artigo	Periódico	Base de dados	Países
Ard <i>et al.</i> (2025)	<i>Weight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response: Post hoc analysis in SURMOUNT-1</i>	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	BVS	Reino Unido
Aroda <i>et al.</i> (2025)	<i>High-Dose Semaglutide (Up to 16 mg) in People With Type 2 Diabetes and Overweight or Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial</i>	<i>Diabetes Care</i>	BVS	Estados Unidos da América
Le Roux <i>et al.</i> (2017)	<i>3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial</i>	<i>The Lancet</i>	PUBMED	Reino Unido
Maselli <i>et al.</i> (2022)	<i>Effects of Liraglutide on Gastrointestinal Functions and Weight in Obesity: A Randomized Clinical and Pharmacogenomic Trial</i>	<i>Obesity</i>	PUBMED	Estados Unidos da América
Mashayekhi <i>et al.</i> (2024)	<i>Weight Loss-Independent Effect of Liraglutide on Insulin Sensitivity in Individuals With Obesity and Prediabetes</i>	<i>Diabetes</i>	PUBMED	Estados Unidos da América
Mashayekhi <i>et al.</i> (2023)	<i>Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function, fibrinolysis and inflammation in individuals with obesity and prediabetes: A randomized controlled trial</i>	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	BVS	Reino Unido
Sandsdal <i>et al.</i> (2023)	<i>Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial</i>	<i>Cardiovascular Diabetology</i>	PUBMED	Reino Unido
Seijas-Amigo <i>et al.</i> (2023)	<i>Differences in weight loss and safety between the glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A non-randomized multicenter study from the titration phase</i>	<i>Primary Care Diabetes</i>	<i>Science Direct</i>	Holanda
Silver <i>et al.</i> (2023)	<i>Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide, compared to caloric restriction, on appetite, dietary intake, body fat distribution and cardiometabolic biomarkers: A randomized trial in adults with obesity and prediabetes</i>	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>	PUBMED	Reino Unido
Simeone <i>et al.</i> (2025)	<i>Interleukin-1<math>\beta</math> in circulating mononuclear cells predicts steatotic liver disease improvement after weight loss in subjects with obesity and prediabetes or type 2 diabetes</i>	<i>Cardiovascular Diabetology</i>	BVS	Alemanha

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

As populações analisadas nos estudos incluídos apresentaram características clínicas heterogêneas, abrangendo indivíduos com obesidade isolada (n = 2; 20%), obesidade associada ao pré-diabetes (n = 2; 20%) e obesidade com diagnóstico de diabetes tipo 2 (n = 6; 60%). O tamanho amostral variou entre 62 e 2.254 participantes, refletindo a diversidade das amostras estudadas e permitindo a análise de diferentes perfis populacionais e respostas às intervenções farmacológicas.

A liraglutida foi a intervenção mais recorrente (n = 6; 60%), utilizada isoladamente ou em associação com exercício físico, sitagliptina e dieta hipocalórica, refletindo seu amplo uso em pesquisas voltadas ao tratamento da obesidade e do diabetes. A semaglutida e a tirzepatida foram avaliadas em um estudo cada (n = 1; 10%), enquanto um dos trabalhos comparou diferentes agonistas do receptor de GLP-1, incluindo exenatida, dulaglutida e lixisenatida (n =

1; 10%), permitindo uma análise comparativa entre fármacos da mesma classe.

Os métodos avaliativos empregados apresentaram considerável diversidade. Todos os estudos analisaram variáveis antropométricas, como peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal (n = 10; 100%). Em oito estudos (n = 8; 80%), foram incluídos parâmetros metabólicos, como glicemia de jejum, insulina, HbA1c e perfil lipídico, enquanto cinco estudos (n = 5; 50%) investigaram biomarcadores inflamatórios ou hemodinâmicos, como proteína C-reativa, MCP-1, P-selectina e pressão arterial. Além disso, três estudos (n = 3; 30%) incorporaram avaliações subjetivas e funcionais, incluindo escalas de saciedade, apetite, gasto energético e qualidade de vida, medidos por questionários validados e métodos laboratoriais padronizados.

**Quadro 2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados**

<b>Autores/ Ano</b>	<b>Grupo analisado</b>	<b>Intervenção utilizada</b>	<b>Amostra</b>	<b>Método avaliativo</b>
Ard <i>et al.</i> (2025)	Indivíduos com obesidade	Tirzepatida ou placebo	1545 pacientes	Idade, sexo, raça, IMC, circunferência abdominal, glicemia, pressão arterial, frequência cardíaca e duração da obesidade
Aroda <i>et al.</i> (2025)	Indivíduos com obesidade e diabetes	Metformina, semaglutida semanal e placebo	245 pacientes	HbA1c, peso corporal, pulso, hs-CRP, pressão arterial sistólica e diastólica, circunferência da cintura e perfil lipídico.
Le Roux <i>et al.</i> (2017)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Agonista do receptor de GLP-1 liraglutida e placebo	2254 pacientes	Parâmetros de controle glicêmico, peso corporal médio e categórico, IMC, circunferência da cintura, biomarcadores cardiometabólicos, sinais vitais e qualidade de vida relacionada à saúde — avaliados por meio de questionários validados
Maselli <i>et al.</i> (2022)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Agonista do receptor de GLP-1 liraglutida e placebo	136 pacientes	Peso, GES (escore de saciedade gástrica), volumes gástricos (VG), saciedade e composição corporal, medidos no início do estudo e após o tratamento, foram comparados entre os dois grupos de tratamento utilizando ANCOVA.
Mashayekhi <i>et al.</i> (2024)	Indivíduos com obesidade e pré-diabetes	Liraglutida 1,8 mg/dia, sitagliptina 100 mg/dia ou uma dieta hipocalórica	88 pacientes	Características basais dos pacientes, a variação de peso, os níveis de glicose e insulina em jejum e o índice HOMA para resistência à insulina (HOMA-IR), medidas de glicose, insulina e GLP-1 durante o teste de refeição mista, peptídeo C, glucagon e GIP durante a refeição mista
Mashayekhi <i>et al.</i> (2023)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Liraglutida 1,8 mg/dia, sitagliptina 100 mg/dia	74 pacientes	medições antropométricas e hemodinâmicas, FMD (dilatação mediada pelo fluxo), coleta de sangue para glicose, insulina, PAI-1, MCP-1, P-selectina e coleta de urina para albumina e creatinina, pressão arterial, frequência cardíaca, insulina e glicose em jejum, MCP-1 e P-selectina
Sandsdal <i>et al.</i> (2023)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Agonista do receptor de GLP-1 liraglutida 3,0 mg/dia, ou uma combinação de ambos (exercício + liraglutida)	195 pacientes	Escore z de gravidade da síndrome metabólica (MetS-Z), obesidade abdominal (estimada como gordura androide por meio de absorciometria de raios X de dupla energia) e o marcador inflamatório proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as)
Seijas-Amigo <i>et al.</i> (2023)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Agonista do receptor de GLP-1 semaglutida, liraglutida, exenatida, dilaglutida ou lixisenatida	94 pacientes	Dados demográficos, peso, IMC, circunferência abdominal e hemoglobina glicada (HbA1c)
Silver <i>et al.</i> (2023)	Indivíduos com obesidade e pré-diabetes	Liraglutida (1,8 mg/dia) ou o inibidor dipeptidil	88 pacientes	As alterações entre os grupos na avaliação do apetite e da fome, medidas por meio de escalas visuais analógicas, na ingestão alimentar, no peso corporal, na

		peptidase-4 sitagliptina		composição corporal por meio de absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) e no gasto energético em repouso por meio de calorimetria indireta foram avaliadas utilizando o teste de Kruskal-Wallis ou o teste qui-quadrado de Pearson.
Simeone <i>et al.</i> (2025)	Pacientes com obesidade, com e sem o diagnóstico de DM 2	Agonista do receptor de GLP-1 liraglutida e placebo	62 pacientes	Índice de massa corporal (IMC), glicemia de jejum, HbA1c, gordura visceral abdominal (VAT), extensão da lesão muscular do músculo esquelético (MASLD), contagem de plaquetas, quemerina e antagonista do receptor de interleucina-1 (IL1-RA)

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

De acordo com o Quadro 3, observa-se que 100% (n = 10) dos estudos tiveram como objetivo avaliar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) em pacientes com obesidade, pré-diabetes ou diabetes tipo 2, abordando desfechos relacionados à perda de peso, controle glicêmico, sensibilidade à insulina, função endotelial e marcadores inflamatórios.

Em relação aos resultados, 80% (n = 8) dos estudos relataram redução significativa do peso corporal, enquanto 70% (n = 7) evidenciaram melhora em parâmetros metabólicos, incluindo glicemia de jejum, HbA1c e resistência à insulina. Além disso, 50% (n = 5) dos artigos demonstraram efeitos benéficos independentes da perda de peso, como redução de marcadores inflamatórios (MCP-1, proteína C-reativa) e melhora da função endotelial.

Quanto à intervenção combinada, 10% (n = 1) dos estudos avaliaram exercício físico associado à liraglutida,

mostrando efeitos aditivos na redução da síndrome metabólica, obesidade abdominal e inflamação.

Também foi observado que 20% (n = 2) dos trabalhos investigaram a influência de polimorfismos genéticos ou biomarcadores basais, indicando que fatores individuais podem prever a resposta ao tratamento. Por fim, 10% (n = 1) dos estudos compararam diferentes fármacos da classe GLP-1RA, evidenciando que a semaglutida oral pode proporcionar maior proporção de perda de peso  $\geq$  5% em relação a outros agonistas.

Esses achados demonstram que, embora cada estudo tenha focos específicos, há um padrão consistente de avaliação dos efeitos clínicos e metabólicos dos GLP-1RA, permitindo observar tanto os efeitos dependentes quanto independentes da perda de peso em diferentes populações com obesidade e distúrbios metabólicos.

**Quadro 3: Objetivos e principais resultados dos estudos selecionados**

Autores/ Ano	Objetivos	Principais resultados
Ard <i>et al.</i> (2025)	Avaliar a redução de peso nas semanas 24 e 72 em participantes tratados com tirzepatida, com base na resposta de redução de peso após 12 semanas de tratamento no estudo SURMOUNT-1.	Entre os pacientes que responderam tardiamente ao tratamento com tirzepatida, a grande maioria (90%) alcançou uma redução de peso de 5% ou mais na 72ª semana. Esse achado sugere que estender o tratamento bem além de 12 semanas pode permitir que mais pacientes alcancem uma redução de peso clinicamente significativa.
Aroda <i>et al.</i> (2025)	Caracterizar os efeitos dose-dependentes da semaglutida (até 16 mg/semana) em pessoas com diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade.	Doses mais elevadas de semaglutida para diabetes tipo 2 e sobrepeso ou obesidade proporcionam um efeito hipoglicemiante adicional modesto, com perda de peso adicional, à custa de mais eventos adversos e interrupções do tratamento.
Le Roux <i>et al.</i> (2017)	Avaliar a proporção de indivíduos com pré-diabetes que receberam o diagnóstico de diabetes tipo 2.	liraglutida induziu maior perda de peso do que o placebo na semana 160. Eventos adversos graves foram relatados por 227 (15%) dos 1501 indivíduos randomizados tratados com liraglutida, em comparação com 96 (13%) dos 747 indivíduos no grupo placebo.
Maselli <i>et al.</i> (2022)	Determinar os efeitos do agonista do receptor GLP-1 de longa duração, liraglutida, e do placebo SC durante 16 semanas no peso e nas funções gástricas e avaliar as associações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em GLP-1R (rs6923761) e TCF7L2 (rs7903146) com os efeitos da liraglutida.	A liraglutida, 3 mg, induz perda de peso com atraso na meia-vida do metabolismo do GLP (T 1/2) e reduz a ingestão calórica. O retardo no metabolismo do GLP e as variações nos receptores GLP-1R e TCF7L2 estão associados aos efeitos da liraglutida na obesidade.
Mashayekhi <i>et al.</i> (2024)	Abordar a questão dos efeitos dependentes versus independentes da perda de peso com o tratamento com agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1R), bem como os efeitos da ativação endógena versus farmacológica do GLP-1R	A liraglutida exerce efeitos rápidos, independentes da perda de peso e dependentes do receptor GLP-1, sobre a sensibilidade à insulina, efeitos esses que não são alcançados pelo aumento do GLP-1 endógeno.

Mashayekhi <i>et al.</i> (2023)	Testar a hipótese de que os agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1R) têm efeitos benéficos na função endotelial vascular, fibrinólise e inflamação por meio de mecanismos independentes da perda de peso.	A liraglutida e a dieta reduzem o peso, a resistência à insulina e o PAI-1. A liraglutida, a sitagliptina e a dieta não alteram a FMD em indivíduos obesos pré-diabéticos com função endotelial normal. A liraglutida isoladamente reduz a quimiocina pró-inflamatória e pró-aterosclerótica MCP-1, indicando que esse efeito benéfico é independente da perda de peso.
Sandsdal <i>et al.</i> (2023)	Investigae os efeitos da prática de exercícios moderados a vigorosos, da liraglutida 3,0 mg/dia ou da combinação de exercícios e liraglutida sobre o escore Z da síndrome metabólica (MetS-Z), a obesidade abdominal e o marcador inflamatório proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP) em um período de manutenção de um ano após uma perda de peso induzida por dieta.	A combinação de exercícios físicos regulares e tratamento com liraglutida reduziu a gravidade da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a inflamação, podendo, portanto, reduzir o risco cardiometabólico mais do que os tratamentos isolados.
Seijas-Amigo <i>et al.</i> (2023)	Avaliar as diferenças na eficácia da perda de peso e na HbA1c. Avaliar a segurança e a adesão durante a fase de titulação.	A semaglutida oral alcançou a maior proporção de pacientes que perderam $\geq 5\%$ do peso. Os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP1 RA) reduziram significativamente o IMC e a HbA1c. A maioria dos eventos adversos relatados foram distúrbios gastrointestinais, sendo mais frequentes no grupo da dulaglutida. A semaglutida oral seria uma alternativa viável em caso de futura escassez do medicamento.
Silver <i>et al.</i> (2023)	Investigar a hipótese de que a perda de peso com o agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RA) liraglutida, isoladamente, levaria a uma maior redução na proporção de massa gorda em relação à massa magra quando comparada à restrição calórica (RC) isoladamente, bem como quando comparada ao tratamento com sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).	Embora tanto a liraglutida quanto a restrição calórica sejam estratégias valiosas para a redução do risco cardiometabólico, a restrição calórica foi associada a maior perda de peso e melhorias mais favoráveis na composição corporal do que o tratamento apenas com liraglutida. As diferenças na resposta a cada uma dessas intervenções permitem que os pacientes sejam estratificados para a intervenção mais adequada aos seus fatores de risco individuais.
Simeone <i>et al.</i> (2025)	Investigar se o mesmo grau de perda de peso por meio do tratamento com GLP1-RA ou mudanças no estilo de vida tem um efeito diferente na extensão da MASLD em pacientes com obesidade e pré-diabetes e/ou diabetes, e se os níveis basais de IL-1 $\beta$ medidos em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) podem prever a resposta em termos de estado da MASLD.	Em pacientes com obesidade e comprometimento inicial do metabolismo da glicose, a perda de peso bem-sucedida está associada à redução tanto dos níveis de IL-1 $\beta$ quanto do grau de MASLD (disfunção do ligamento amarelo da medula espinal). Curiosamente, os níveis basais de IL-1 $\beta$ predizem a extensão da melhora do MASLD, independentemente da intervenção.

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

A partir dos dados do Quadro 4, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram avaliados pelo método Jadad, que classifica a qualidade metodológica em uma escala de 0 a 5 pontos. Estudos com pontuação  $\geq 4$  são considerados de

boa qualidade. Observa-se que 100% (n = 1) dos ECRs incluídos alcançaram essa classificação, indicando rigor metodológico adequado e confiabilidade dos resultados apresentados.

**Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos conforme escala de Jadad**

Autores/ Ano	1. O estudo foi descrito como randomizado?	2. A randomização foi descrita e é adequada?	3. Houve comparações e resultados?	4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	5. Foram descritas as perdas e exclusões?	Total
Ard <i>et al.</i> (2025)	+	+	+	+	+	5
Aroda <i>et al.</i> (2025)	+	+	+	+	+	5
Le Roux <i>et al.</i> (2017)	+	+	+	+	+	5
Maselli <i>et al.</i> (2022)	+	+	+	+	+	5
Mashayekhi <i>et</i>	+	+	+	+	+	5

<i>al. (2024)</i>						
Mashayekhi <i>et al. (2023)</i>	+	+	+	+	+	5
Sandsdal <i>et al. (2023)</i>	+	+	+	+	+	5
Seijas-Amigo <i>et al. (2023)</i>	+	+	+	+	+	5
Silver <i>et al. (2023)</i>	+	+	+	+	+	5
Simeone <i>et al. (2025)</i>	+	+	+	+	+	5

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

A análise da nuvem de palavras construída a partir dos De acordo com o Quadro 6, a avaliação do risco de vies dos ensaios clínicos incluídos foi realizada pelo instrumento RoB 2.0 da Cochrane Collaboration, que considera cinco domínios: vies de randomização, desvios da intervenção, dados incompletos (perdas/adesão), mensuração do

desfecho e relato seletivo dos resultados.

Observa-se que 100% (n = 10) dos estudos apresentaram risco baixo de vies em todos os domínios avaliados, indicando consistência nos procedimentos adotados e confiabilidade nos desfechos relatados.

### Quadro 6: Avaliação do risco de vies dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática segundo o instrumento RoB 2.0 (Cochrane Collaboration).

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
Ard, J. et al. (2025)	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
Aroda, V. R. et al. (2025)	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
Le Roux, F. R. C. P. et al. (2017)	+	+	+	+	+	+	-	High risk
Maselli, D. et al. (2022)	+	+	!	-	!	!		
Mashayekhi M. et al. (2024)	+	+	+	+	+	+	D1	Randomisation process
Mashayekhi M. et al. (2023)	+	!	+	+		+	D2	Deviations from the intended interventions
Sandsdal, R. M. et al (2023)	+	+	+	+	!	+	D3	Missing outcome data
Seijas-Amigo, J. et al. (2023)	-	-	+	+	!	!	D4	Measurement of the outcome
Silver, H. J. et al. (2023)	+	+	+	+	+	+	D5	Selection of the reported result
Simeone P. G. et al. (2025)	+	+	+	+	+	+		

Fonte: Dados de pesquisa, 2025.

## DISCUSSÃO

A classe de medicamentos dos GLP-1 (semaglutida, liraglutida, exenatida, dilaglutida ou lixisenatida) produzem perda de peso significativa, isto é, > 5% (Maselli *et al.*, 2022; Mashayekhi *et al.*, 2022; Mashayekhi *et al.*, 2024; Sandsdal *et al.*, 2023; Seijas-Amigo *et al.*, 2023; Silver *et al.*, 2023; Simeone *et al.*, 2025). Em pacientes não diabéticos, a perda de peso variou entre 8% e 15% (Art *et al.*, 2025; Sandsdal *et al.*, 2023), enquanto em pacientes com diagnóstico de DM2 observou-se redução média de 4% a 7% (Aroda *et al.*, 2025). Essa diferença é atribuída principalmente à maior resistência à insulina nos diabéticos, sendo que os não diabéticos apresentam uma resposta mais precoce ao tratamento (Maselli *et al.*, 2022).

Contudo, observou-se que o tratamento deve ser mantido por aproximadamente 72 semanas para alcançar uma perda de peso efetiva, especialmente em pacientes com DM2 (Art *et al.*, 2025). Como desfecho secundário, verificou-se que o uso de análogos do GLP-1 em indivíduos

não diabéticos retardou a progressão para DM2 (Le Roux *et al.*, 2017). Além disso, houve maior taxa de abandono do tratamento para obesidade entre pacientes diabéticos, principalmente devido a efeitos gastrointestinais, sendo a dulaglutida o principal agente associado a esses sintomas e à menor tolerância às doses do tratamento (Aroda *et al.*, 2025; Mashayekhi *et al.*, 2024; Seijas-Amigo, 2023).

A liraglutida atua retardando o esvaziamento gástrico e reduzindo o apetite, influenciando diretamente a regulação alimentar e promovendo desfechos clinicamente relevantes, como a redução do peso corporal e do percentual de gordura (Maselli, 2022). Observou-se que cerca de 50% da perda de peso média ocorreu nas primeiras oito semanas de tratamento, período em que o retardo do esvaziamento gástrico foi mais pronunciado (Dahl *et al.*, 2021).

Além disso, a liraglutida demonstrou reduzir marcadores inflamatórios (MCP-1, PAI-1), melhorar a função endotelial em indivíduos com disfunção vascular e aumentar a sensibilidade à insulina (Mashayekhi, 2022). Também foi relatada a redução dos níveis de glicose em

jejum e pós-prandial já nas duas primeiras semanas, antes mesmo da perda ponderal significativa, acompanhada da diminuição dos níveis de insulina, peptídeo C e glucagon em jejum em indivíduos com obesidade e pré-diabetes (Mashayekhi, 2022; Heise *et al.*, 2022).

Silver (2023) demonstrou que tanto a liraglutida, quanto a restrição calórica promovem redução significativa da gordura visceral e androide (>5%). No entanto, a restrição calórica isolada mostrou maior preservação da massa magra, sem que nenhuma das intervenções resultasse em alterações significativas na taxa metabólica basal. Em um ensaio de 40 semanas com indivíduos obesos e normoglicêmicos, a administração de liraglutida na dose de 3 mg/dia associada a uma restrição calórica de 500 kcal/dia reduziu a proporção de gordura em relação ao tecido magro em 7,2%, indicando uma menor fração de perda de peso atribuída à massa magra.

Outra pesquisa evidenciou que a liraglutida na dose de 3,0 mg reduziu o risco de progressão de pré-diabetes para diabetes ao longo de três anos, promovendo perda de peso sustentada e apresentando reações adversas comparáveis às do placebo, o que reforça a segurança e a efetividade do tratamento (Le Roux *et al.*, 2017).

Ademais, Sandsdal *et al.* (2023) observaram que, em pacientes não diabéticos, a combinação de liraglutida com exercício físico reduziu de forma mais expressiva a obesidade abdominal e a inflamação do que cada intervenção isoladamente. A perda de peso induzida pela dieta resultou em redução do escore Z de gravidade da síndrome metabólica (MetS-Z), da obesidade abdominal e dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP). Após um ano, a associação entre exercício e liraglutida manteve reduções significativas no escore MetS-Z, na porcentagem de gordura andróide e no hsCRP em comparação ao placebo. Já o grupo placebo tornou-se sedentário um ano após a perda de peso inicial (Jensen *et al.*, 2022).

Para Aroda *et al.* (2025), o uso de semaglutida em doses elevadas (até 16 mg) resultou em uma perda de peso adicional de aproximadamente 4,5 kg em comparação com a dose padrão de 2 mg. Contudo, observou-se um aumento significativo na incidência de eventos adversos gastrointestinais e uma maior taxa de descontinuação do tratamento, especialmente nas doses mais altas (Aroda *et al.*, 2025; Frias *et al.*, 2021).

De forma semelhante, o estudo SUSTAIN FORTE avaliou 2 mg *versus* 1 mg de semaglutida durante 40 semanas em pacientes com diabetes tipo 2, e 92% dos participantes do grupo de 2 mg completaram o tratamento (Frias *et al.*, 2021). Já o estudo STEP 2, que investigou 1,0 mg e 2,4 mg de semaglutida *versus* placebo por 68 semanas em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e diabetes tipo 2, mostrou que 88% dos participantes do grupo de 2,4 mg completaram o tratamento (Davies *et al.*, 2021).

O perfil de segurança geral foi semelhante entre os grupos tratados com semaglutida; entretanto, as taxas de eventos adversos gastrointestinais e de descontinuação devido a esses eventos foram mais elevadas nas doses de 8 e 16 mg (Aroda *et al.*, 2025). Já o estudo de Seijas-Amigo *et al.* (2023) que acompanhou pacientes com diabetes tipo 2 em uso de diferentes agonistas do receptor de GLP-1 na prática clínica (semaglutida, liraglutida e dulaglutida), mostrou que

cerca de 50% dos pacientes atingiram perda de peso  $\geq 5\%$  em apenas três meses, sendo a semaglutida oral associada à melhor adesão e tolerabilidade.

Em conjunto, esses achados indicam que, embora doses mais elevadas de semaglutida possam ampliar a perda de peso em estudos controlados, a eficácia clínica real depende fortemente da tolerância e da adesão ao tratamento, fatores que tendem a ser mais favoráveis em doses convencionais e nas formulações orais utilizadas na prática cotidiana.

Além disso, a revisão sistemática e metanálise de Vosoughi *et al.* (2021), envolvendo 27.000 pacientes, relatou que a semaglutida (subcutânea e oral) e a liraglutida foram os agonistas do receptor de GLP-1 mais eficazes para perda de peso após 12 semanas de acompanhamento.

Art *et al.* (2025), Mashayekhi *et al.* (2024) e Simeone *et al.* (2025), contudo, abordam diferentes aspectos dos efeitos metabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1, mas convergem ao demonstrar que esses fármacos promovem melhora metabólica e redução de peso, associadas à modulação inflamatória e ao aumento da sensibilidade à insulina.

Para Art *et al.* (2025) que analisou dados do ensaio SURMOUNT-1 com tirzepatida, observou-se uma perda de peso expressiva ( $\geq 5\%$  em até 90% dos participantes). Mesmo entre os respondedores tardios, houve redução de peso clinicamente significativa ( $\geq 5\%$ ) até a semana 72, sendo que 60% dos pacientes atingiram perda entre 5% e 15%, e 30% alcançaram redução de 15% ou mais. Além disso, verificou-se uma resposta mais robusta em indivíduos não diabéticos em comparação aos portadores de diabetes tipo 2, sugerindo que o coagonismo GLP-1/GIP potencializa o emagrecimento além do obtido com os agonistas clássicos (Kunwar *et al.*, 2022; Webster *et al.*, 2023).

Outro ponto relevante identificado foi a influência do perfil do paciente na resposta terapêutica: idosos apresentaram maior probabilidade de resposta completa à terapia com incretinas, enquanto o sexo feminino mostrou-se associado a melhor resposta em relação ao masculino. Assim como em outros tratamentos para obesidade, pacientes com diabetes tipo 2 tendem a apresentar menor redução de peso em comparação com aqueles sem diabetes (Ploutarchos *et al.*, 2024).

Por conseguinte, Mashayekhi *et al.* (2024) demonstraram que a liraglutida melhora a sensibilidade à insulina de forma independente da perda de peso, sugerindo que seus benefícios metabólicos ocorrem precocemente e envolvem mecanismos diretos na sinalização do receptor de GLP-1. Além disso, o tratamento promoveu redução dos níveis de insulina e peptídeo C, bem como diminuição do glucagon em jejum em indivíduos com obesidade e pré-diabetes, apresentando resultados mais expressivos quando comparados aos obtidos com inibidores da DPP-4, como a sitagliptina.

A diminuição do apetite observada durante o tratamento com liraglutida também pode contribuir para a redução dos níveis de insulina em jejum já nas duas primeiras semanas de uso, mesmo antes da ocorrência de perda de peso significativa (Mashayekhi *et al.*, 2024; Yaribeygi; Sathyapalan; Sahebkar, 2019).

Por sua vez, Simeone *et al.* (2025) identificaram

que a redução dos níveis de IL-1 $\beta$  após perda de peso, independentemente da intervenção utilizada, está associada à melhora da esteatose hepática e do estado metabólico, reforçando o papel anti-inflamatório da perda de peso induzida por agonistas de GLP-1. Em conjunto, os três estudos evidenciam que, além do efeito redutor de peso, os agonistas e coagonistas do GLP-1 atuam sobre múltiplos eixos metabólicos e inflamatórios, promovendo benefícios integrados que diferem em intensidade entre diabéticos e não diabéticos.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos revelou, de modo geral, boa qualidade metodológica dos estudos analisados. Conforme o instrumento RoB 2.0, a maioria apresentou baixo risco de viés nos principais domínios avaliados, especialmente no processo de randomização, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados. Esses achados indicam que, embora existam limitações metodológicas em determinados trabalhos, o conjunto de evidências disponíveis é consistente e confiável, reforçando a validade dos resultados obtidos nesta revisão sistemática.

Entre as principais limitações desta revisão sistemática, destaca-se, em primeiro lugar, a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos. Os ensaios variaram amplamente quanto ao tipo de agonista do receptor de GLP-1 utilizado (liraglutida, semaglutida, tirzepatida, dulaglutida), doses, duração do tratamento e características das populações estudadas, o que dificulta a comparação direta entre os resultados. Além disso, há uma ausência de estudos que comparem de forma direta diabéticos e não diabéticos dentro de um mesmo protocolo experimental, o que limita a interpretação das diferenças observadas na perda de peso entre esses grupos.

Muitos dos ensaios clínicos envolveram amostras relativamente pequenas, períodos de acompanhamento curtos ou taxas elevadas de descontinuação, o que pode superestimar os efeitos positivos do tratamento. Outra limitação importante é a falta de padronização nos desfechos relacionados à perda de peso, além da escassez de dados sobre adesão ao tratamento e efeitos adversos em longo prazo. Dessa forma, embora o conjunto de evidências apoie a eficácia dos agonistas do GLP-1 na redução de peso e na melhora metabólica, os resultados devem ser interpretados com cautela, e novos ensaios comparativos diretos e de longo prazo são necessários para esclarecer plenamente as diferenças de resposta entre pacientes diabéticos e não diabéticos.

## CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 demonstram eficácia consistente na redução do peso corporal e na melhora de parâmetros metabólicos, com benefícios adicionais sobre a sensibilidade à insulina e a inflamação sistêmica. Pacientes não diabéticos apresentam respostas mais expressivas em comparação aos diabéticos, enquanto doses mais elevadas potencializam o emagrecimento, mas aumentam a incidência de eventos gastrointestinais e o abandono terapêutico. Formulações orais e doses convencionais mostram melhor tolerância e adesão, favorecendo resultados sustentáveis.

Assim, esses fármacos se consolidam como uma estratégia segura e efetiva no manejo da obesidade, atuando também na prevenção da progressão para o diabetes tipo 2. A avaliação do risco de viés (RoB 2.0) mostrou que a maioria dos ensaios apresentou boa qualidade metodológica, o que reforça a confiabilidade geral dos achados.

Ainda que alguns estudos tenham apresentado amostras reduzidas, acompanhamento curto ou maior taxa de descontinuação, fatores que podem superestimar benefícios, essas limitações foram menos frequentes e não comprometem a consistência do conjunto das evidências. Persistem, contudo, lacunas relacionadas à padronização dos desfechos de perda de peso e ao monitoramento de segurança em longo prazo, destacando a necessidade de ensaios clínicos mais amplos e prolongados para confirmar a durabilidade e a magnitude dos efeitos observados em diferentes perfis de pacientes.

## REFERÊNCIAS

- ARDA, J. *et al.* cWeight reduction over time in tirzepatide-treated participants by early weight loss response: Post hoc analysis in SURMOUNT-1. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 27, n. 9, p. 5064-5071, 2025.
- ARODA, V. R. *et al.* High-Dose Semaglutide (Up to 16 mg) in People With Type 2 Diabetes and Overweight or Obesity: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. **Diabetes Care**, v. 48, n. 6, p. 905-913, 2025.
- BENN, M. *et al.* Obesity Increases Heart Failure Incidence and Mortality: Observational and Mendelian Randomization Studies Totalling Over 1 Million Individuals. **Cardiovascular Research**, v. 118, n. 18, p. 3576-3585, 2023.
- CHONG, B. *et al.* Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. **Clinical Medicine**, v. 57, n. 1, p. 101850, 2023.
- CHRISTENSEN, P. *et al.* Maintaining weight loss with exercise and liraglutide improves glucose tolerance, glucagon response, and beta-cell function. **Obesity**, v. 29, n. 4, p. 687-697, 2021.
- DAHL, K. *et al.* A semaglutida oral melhora o metabolismo pós-prandial de glicose e lipídios e retarda o esvaziamento gástrico em indivíduos com diabetes tipo 2. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 23, p. 1594-1603, 2021.
- DAVIES, M. *et al.* Semaglutida 2,4 mg uma vez por semana em adultos com sobrepeso ou obesidade e diabetes tipo 2 (STEP 2): ensaio clínico randomizado. **The Lancet**, v. 397, p. 971-984, 2021.
- FRÍAS, J. P. *et al.* Eficácia e segurança da semaglutida 2,0 mg versus 1,0 mg (SUSTAIN FORTE): ensaio clínico randomizado. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 9, p. 563-574, 2021.

- GODOY-MATOS, A. F. *et al.* CARDIAL-MS: A New Proposition for an Integrated Multisystem Metabolic Disease. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 17, n. 1, p. 218-228, 2025.
- GUSENBAUER, M.; HADDAWAY, N. R. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? **Research Synthesis Methods**, v. 11, n. 2, p. 181–217, 2020.
- HEISE, T. *et al.* Efeitos da tirzepatida versus placebo ou semaglutida na função das ilhotas pancreáticas. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 10, p. 418–429, 2022.
- HIGGINS, J. P. T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. **Hoboken: Wiley**, v. 4, 2019.
- HOCKING, R. Yale MeSH Analyzer. **Journal of the Canadian Health Libraries Association**, v. 38, n. 3, 2017.
- JADAD, A. R. *et al.* Assessing the quality of reporting randomized controlled trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1–12, 1996.
- JENSEN, S. B. K. *et al.* Análise exploratória dos resultados relacionados à alimentação e atividade física. **Nature Communications**, v. 13, p. 4770, 2022.
- KHAN, S. S. *et al.* Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. **Circulation**, v. 149, n. 6, p. 430-449, 2024.
- KUNWAR, S. *et al.* Respostas variáveis aos agonistas do receptor GLP-1. **Diabetes**, v. 71 (Suppl. 1), 1494-PUB, 2022.
- LE ROUX, C. W. *et al.* 3 years of liraglutide versus placebo for T2D risk and weight management. **The Lancet**, v. 389, n. 10077, p. 1399–1409.
- MACHADO, M. The pathophysiology of obesity and its nutritional therapeutic approach using nutraceuticals. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, p. e11812642104, 2023.
- MASELLI, D. *et al.* Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity. **Obesity**, v. 30, n. 8, p. 1608–1620, 2022.
- MASHAYEKHI, M. *et al.* Weight Loss-Independent Effect of Liraglutide on Insulin Sensitivity. **Diabetes**, v. 73, n. 1, p. 38–50, 2024.
- MASHAYEKHI, M. *et al.* Comparative effects of weight loss and incretin-based therapies on vascular endothelial function. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 2, p. 570–580, 2023.
- NEELAND, I. J. *et al.* Efeitos da liraglutida na gordura visceral e ectópica. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 9, n. 9, p. 595–605, 2021.
- PLOUTARCHOS, T. Predictors of poor response to semaglutide for weight control. **Endocrine Abstracts**, v. 99, RC12.2, 2024.
- SANDSDAL, R. M. *et al.* Exercise plus GLP-1 RA reduces metabolic syndrome severity. **Cardiovascular Diabetology**, v. 22, n. 1, p. 41, 2023.
- SARAIVA, J. F. K. *et al.* Diretriz Brasileira Baseada em Evidências de 2025 para o Manejo da Obesidade. 2025.
- SEIJAS-AMIGO, J. *et al.* Differences in weight loss and safety between GLP-1 RAs. **Primary Care Diabetes**, v. 17, n. 4, p. 366–372, 2023.
- SILVA, W. S. *et al.* Under New Criteria for Clinical Obesity. **Diabetes Technology & Obesity Medicine**, v. 1, n. 1, p. 62–70, 2025.
- SILVER, H. J. *et al.* Effect of liraglutide vs caloric restriction on appetite and biomarkers. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 25, n. 8, p. 2340–2350, 2023.
- SIMEONE, P. G. *et al.* IL-1 $\beta$  predicts steatotic liver disease improvement after weight loss. **Cardiovascular Diabetology**, v. 24, n. 1, p. 247, 2025.
- TZUOLIS, P.; MB, P. Predictores de má resposta a semaglutida. **Endocrine Abstracts**, v. 99, RC12.2, 2024.
- VOSOUGHI, K. *et al.* Associação entre análogos e agonistas de GLP-1 com perda de peso: revisão sistemática e metanálise em rede. **EClinicalMedicine**, v. 42, p. 101213, 2021.
- WADDEN, T. A. *et al.* Semaglutide as an adjunct to intensive behavioral therapy (STEP 3). **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1403–1413, 2021.
- WEBSTER, C. M. *et al.* Potenciais contribuintes para variação da resposta à liraglutida. **Obesity Reviews**, v. 24, n. 7, e13568, 2023.
- WILDING, J. P. H. *et al.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). **NEJM**, v. 384, p. 989–1002, 2021.
- YARIBEYGI, H.; SATHYAPALAN, T.; SAHEBKAR, A. Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity. **Life Sciences**, v. 234, 116776, 2019.