

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLP-1 E GIP NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UM ESTUDO DE REVISÃO

GLP-1 AND GIP RECEPTOR AGONISTS IN THE TREATMENT OF OBESITY: A REVIEW STUDY

AGONISTAS DOS RECEPTORES E OBESIDADE

Thays Roldão **Macedo**¹, Nair Augusta de Araújo Almeida **Gomes**²

¹ Graduanda em Nutrição pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição. Avenida Universitária, 1.440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil, CEP: 74605-010.

² Docente do curso de graduação em Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Curso de Nutrição. Avenida Universitária, 1.440, Setor Leste Universitário, Goiânia – GO, Brasil, CEP: 74605-010. Contato: niraugustaalmeida@yahoo.com.br.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Thays Roldão Macedo: concepção do estudo, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

Nair Augusta de Araújo Almeida Gomes: análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação final da versão a ser publicada.

FINANCIAMENTO

Não houve fonte de financiamento.

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica multifatorial associada a comorbidades cardiometabólicas, exigindo estratégias terapêuticas eficazes e sustentáveis. Nesse contexto, os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP destacam-se como alternativas promissoras no tratamento farmacológico da obesidade. **Objetivo:** Analisar a eficácia e a segurança desses fármacos por meio de revisão narrativa da literatura. **Métodos:** A busca foi realizada na base PubMed, incluindo estudos publicados entre 2022 e 2026, como ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes clínicas. Foram selecionados oito estudos, totalizando cerca de 7.400 participantes com obesidade, sobrepeso e distúrbios metabólicos. **Resultados:** Os agonistas de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, promoveram redução significativa do peso corporal, além de melhora do controle glicêmico e do perfil lipídico. Os agonistas duplos de GLP-1 e GIP, especialmente a tirzepatida, apresentaram maior eficácia na perda ponderal e nos parâmetros metabólicos. **Discussão:** Os estudos demonstraram perfil de segurança favorável, com efeitos adversos predominantemente gastrointestinais, leves a moderados. Contudo, ressalta-se a necessidade de estudos de longo prazo para avaliar a manutenção dos resultados e a segurança sustentada dessas terapias. **Conclusão:** Os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP constituem estratégia eficaz e segura no manejo da obesidade, com potencial para melhorar desfechos cardiometabólicos.

PALAVRAS-CHAVE: Liraglutida; Semaglutida; Tirzepatida; Doença Crônica; Adiposidade.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a multifactorial chronic disease associated with cardiometabolic comorbidities, requiring effective and sustainable therapeutic strategies. In this context, GLP-1 and GIP receptor agonists have emerged as promising alternatives for the pharmacological treatment of obesity. **Objective:** To analyze the efficacy and safety of these drugs through a narrative literature review. **Methods:** The search was conducted in the PubMed database, including studies published between 2022 and 2026, such as clinical trials, systematic reviews, and clinical guidelines. Eight studies were selected, totaling approximately 7,400 participants with obesity, overweight, and associated metabolic disorders. **Results:** GLP-1 agonists, such as liraglutide and semaglutide, promoted significant reductions in body weight, as well as improvements in glycemic control and lipid profile. Dual GLP-1 and GIP agonists, especially tirzepatide, showed greater efficacy in weight loss and metabolic parameters. **Discussion:** The studies demonstrated a favorable safety profile, with predominantly mild to moderate gastrointestinal adverse effects. However, the need for long-term studies to evaluate the maintenance of outcomes and the sustained safety of these therapies is emphasized. **Conclusion:** GLP-1 and GIP receptor agonists represent an effective and safe strategy for obesity management, with potential to improve cardiometabolic outcomes.

KEYWORDS: Liraglutide; Semaglutide; Tirzepatide; Chronic Disease; Adiposity.

INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como um dos principais problemas de saúde pública no mundo contemporâneo, sendo caracterizada como uma doença crônica, multifatorial e de elevada complexidade ^{1,2}. Sua etiologia resulta da interação entre fatores genéticos, metabólicos, comportamentais e ambientais, contribuindo para o aumento progressivo de sua prevalência em diferentes faixas etárias e contextos socioeconômicos ³. Além disso, a obesidade está fortemente associada ao desenvolvimento de comorbidades cardiometabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e resistência à insulina, impactando negativamente a qualidade de vida e elevando os índices de morbimortalidade ⁴.

O manejo da obesidade representa um desafio significativo para os sistemas de saúde, exigindo abordagens terapêuticas integradas e eficazes ⁵. Intervenções baseadas em mudanças no estilo de vida, incluindo alimentação equilibrada e prática regular de atividade física, constituem a base do tratamento ⁶. Entretanto, tais estratégias apresentam limitações importantes, especialmente no que se refere à adesão a longo prazo e à manutenção da perda ponderal, frequentemente resultando em reganho de peso e dificultando o controle sustentado da doença ⁷.

Nesse contexto, a terapia farmacológica tem se consolidado como estratégia complementar relevante, sobretudo para indivíduos que não alcançam resultados satisfatórios com intervenções comportamentais isoladas ⁸. Entre os avanços mais expressivos, destacam-se os fármacos baseados no sistema incretínico, em especial os agonistas dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) ⁹. Esses agentes demonstram eficácia significativa na redução do peso corporal e na melhora de parâmetros metabólicos, consolidando-se como importantes ferramentas no manejo clínico da obesidade ¹⁰.

Os agonistas de GLP-1 atuam por múltiplos mecanismos fisiológicos, incluindo a modulação do apetite com aumento da saciedade, redução da ingestão alimentar, retardo do esvaziamento gástrico e aumento da secreção de insulina de forma dependente da glicose ¹¹. Esses efeitos contribuem não apenas para a perda de peso, mas também para o controle glicêmico e a melhora da sensibilidade à insulina ¹². Evidências indicam que fármacos como liraglutida e semaglutida promovem redução ponderal significativa, além de benefícios metabólicos relevantes, apresentando perfil de segurança favorável, com efeitos adversos predominantemente gastrointestinais e de intensidade leve a moderada ^{10,13}.

Mais recentemente, novas abordagens farmacológicas têm sido desenvolvidas com o objetivo de potencializar os efeitos terapêuticos observados com os agonistas de GLP-1. Nesse

cenário, os agonistas duplos dos receptores de GLP-1 e GIP emergem como uma inovação relevante no tratamento da obesidade ¹⁴. A tirzepatida, principal representante dessa classe, tem demonstrado resultados superiores na redução do peso corporal em comparação às terapias anteriores, além de promover melhorias significativas em parâmetros cardiometabólicos, incluindo controle glicêmico, perfil lipídico e resistência à insulina ¹⁵.

Além dos efeitos metabólicos, estudos recentes sugerem que esses fármacos também estão associados à melhora da qualidade de vida, especialmente nos domínios físicos, funcionais e psicossociais ¹⁶. A redução do peso corporal, aliada ao melhor controle metabólico, contribui para a diminuição de limitações físicas, aumento da autoestima e melhora do bem-estar geral ¹⁷. Paralelamente, o desenvolvimento de novas moléculas, incluindo agonistas duplos e triplos de receptores incretínicos, aponta para perspectivas promissoras, ampliando o arsenal terapêutico disponível ¹⁸.

Apesar dos avanços recentes, ainda há necessidade de consolidar as evidências acerca da eficácia comparativa, dos efeitos metabólicos e do perfil de segurança dessas terapias, especialmente em diferentes contextos clínicos e a longo prazo.

Diante disso, o presente estudo tem como objetivo analisar, com base nas evidências científicas atuais, a eficácia e a segurança dos agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP, bem como discutir suas contribuições e perspectivas no tratamento da obesidade.

MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de abordagem qualitativa, de natureza exploratória e descritiva, conduzida por meio de uma revisão narrativa da literatura. Esse delineamento possibilitou a análise crítica e a síntese das evidências científicas relacionadas ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP no tratamento da obesidade.

A busca bibliográfica foi realizada entre agosto de 2025 e fevereiro de 2026 na base de dados PubMed. Foram utilizados descritores em português e inglês, incluindo *GLP-1 receptor agonists*, *GIP receptor agonists*, *semaglutide*, *liraglutide*, *tirzepatide* e *obesity treatment*, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos estudos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra, abrangendo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises, revisões narrativas e diretrizes clínicas. Foram excluídos estudos duplicados, publicações que não abordavam diretamente o tema e artigos sem relevância clínica para os objetivos propostos.

A seleção dos estudos foi realizada em etapas, por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida da análise dos textos completos dos artigos potencialmente elegíveis. Posteriormente, os estudos incluídos foram avaliados quanto às suas características metodológicas, incluindo tipo de estudo, população, intervenções, desfechos analisados e principais resultados.

A análise dos dados foi conduzida por meio de análise de conteúdo temática, permitindo a organização dos achados em categorias analíticas: panorama da obesidade, limitações das terapias tradicionais, evidências relacionadas aos agonistas de GLP-1 e avanços no uso de agonistas duplos de GLP-1 e GIP.

Por se tratar de um estudo de natureza bibliográfica, sem envolvimento direto de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram incluídos oito estudos nesta revisão, publicados entre 2022 e 2026, conduzidos nos Estados Unidos, Itália, Espanha e em contextos multicêntricos internacionais. A amostra total dos estudos analisados compreendeu aproximadamente 7.400 participantes, incluindo adultos com obesidade, sobrepeso, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2. Os delineamentos metodológicos abrangeram ensaios clínicos randomizados, estudos clínicos de fase 1 e fase 2, bem como análises comparativas baseadas em dados de ensaios clínicos prévios (Quadro 1).

Os estudos incluídos investigaram, predominantemente, a eficácia, segurança e os efeitos metabólicos dos agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP no manejo da obesidade. Os principais desfechos analisados compreenderam a redução do peso corporal, o controle glicêmico, alterações no perfil lipídico, sensibilidade à insulina e comparações entre diferentes intervenções farmacológicas, incluindo tirzepatida, liraglutida, semaglutida e novos agonistas duplos em desenvolvimento. Adicionalmente, alguns estudos exploraram a resposta terapêutica em subgrupos específicos, como indivíduos com obesidade de origem genética, bem como a associação entre perda de peso e qualidade de vida relacionada à saúde.

De forma consistente, os estudos demonstraram efeitos favoráveis dos agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP, evidenciando redução significativa do peso corporal e melhora de múltiplos parâmetros metabólicos. Observou-se melhora do controle glicêmico, com redução da hemoglobina glicada, diminuição dos níveis de triglicerídeos, melhora do perfil lipídico e redução da resistência à insulina. Além disso, foram relatados benefícios cardiometabólicos adicionais, incluindo redução da circunferência da cintura.

Em relação aos desfechos relacionados à qualidade de vida, parte dos estudos indicou

melhorias significativas, especialmente em indivíduos que apresentaram maior redução ponderal, sugerindo impacto positivo dessas terapias também em aspectos funcionais e psicossociais.

Quadro 1. Principais características dos estudos selecionados sobre Agonistas dos Receptores de GLP-1 e GIP no Tratamento da Obesidade.

Autores e Ano da Publicação	Objetivo Proposto	Tipo de Estudo	Amostra	Principais Resultados Encontrados
Urva et al. ¹⁹ , 2022	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do LY3437943 (agonista triplo de GIP, GLP-1 e glucagon) em adultos com diabetes mellitus tipo 2, com foco nos efeitos sobre controle glicêmico e peso corporal.	Ensaio clínico de fase 1b, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado	72 adultos com diabetes mellitus tipo 2	O LY3437943 apresentou boa tolerabilidade, com eventos adversos predominantemente gastrointestinais, de leve a moderada intensidade. Demonstrou administração semanal viável, promovendo redução significativa da glicemia e da hemoglobina glicada, além de perda de peso dependente da dose, indicando potencial terapêutico no controle glicêmico e na redução ponderal.
Pirro et al. ²⁰ , 2022	Avaliar as alterações no perfil plasmático de metabólitos e lipídios mediadas pela tirzepatida em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, em comparação ao dulaglutida e placebo.	Ensaio clínico de fase 2b, randomizado e controlado	259 adultos com diabetes mellitus tipo 2	A tirzepatida promoveu alterações significativas no perfil metabólico e lipídico, incluindo redução de aminoácidos de cadeia ramificada e seus metabólitos, além de diminuição de triglicerídeos e diglicerídeos, especialmente em doses mais elevadas. Essas modificações estiveram associadas à melhora do controle glicêmico, da resistência à insulina e dos níveis de proinsulina, sugerindo benefícios metabólicos adicionais além da redução da glicemia.
Mashayekhi et al. ²¹ , 2024	Avaliar se o agonista do receptor de GLP-1 (liraglutida) melhora a sensibilidade à insulina independentemente da perda de peso, em comparação com dieta hipocalórica e uso de sitagliptina em indivíduos com	Ensaio clínico randomizado	88 indivíduos com obesidade e pré-diabetes	O tratamento com liraglutida promoveu melhora significativa da sensibilidade à insulina, avaliada por HOMA-IR, HOMA2 e índice de Matsuda, previamente à perda de peso. Observou-se, ainda, redução da glicemia de jejum e pós-prandial, bem como dos

	obesidade e pré-diabetes.			níveis de insulina e glucagon. Tais efeitos não foram observados com dieta isolada ou com o aumento de GLP-1 endógeno via sitagliptina. A reversão dos benefícios com o bloqueio do receptor GLP-1 sugere que os efeitos são dependentes da ativação do receptor e independentes da perda ponderal.
Véniant et al. ²² , 2024	Investigar os efeitos do AMG 133 (maridebart cafraglutide), um agente com antagonismo do receptor GIPR e agonismo do receptor GLP-1, sobre a perda de peso e parâmetros metabólicos, em modelos pré-clínicos e em estudo clínico inicial em humanos.	Estudo pré-clínico associado a ensaio clínico de fase 1, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Adultos com obesidade no estudo clínico de fase 1, distribuídos em pequenas coortes ($\approx 6-8$ participantes em uso de AMG 133 e $\approx 6-12$ em placebo por coorte)	O AMG 133 promoveu redução significativa e dependente da dose no peso corporal, além de melhorias em parâmetros metabólicos, incluindo glicose, insulina, triglicerídeos e colesterol, nos modelos pré-clínicos. No estudo clínico, demonstrou perfil de segurança e tolerabilidade aceitável, com perda de peso expressiva e sustentada, observada por até 150 dias após a última administração. Esses achados indicam potencial terapêutico promissor no tratamento da obesidade.
Gudzune et al. ²³ , 2025	Avaliar a associação entre a redução de peso induzida pela tirzepatida e as mudanças na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) em adultos com obesidade ou sobrepeso, com ênfase em domínios físicos e psicossociais.	Ensaio clínico randomizado	2.539 adultos com obesidade ou sobrepeso, alocados nos grupos tirzepatida e placebo	O tratamento com tirzepatida foi associado a melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde em comparação ao placebo. Observou-se relação dose-resposta entre a magnitude da perda ponderal e os ganhos em HRQoL, com melhorias mais expressivas a partir de reduções $\geq 5\%$ do peso corporal. Participantes que alcançaram $\geq 20\%$ de perda de peso apresentaram os maiores benefícios, especialmente nos domínios físico e psicossocial. Indivíduos com maiores limitações basais demonstraram ganhos mais pronunciados nesses desfechos.
Ciudin et al. ²⁴ , 2025	Comparar indiretamente a eficácia e a segurança da tirzepatida (10 mg e 15 mg semanais) versus semaglutida 2,4 mg semanal no manejo de obesidade e sobrepeso em pacientes com	Análise comparativa indireta baseada em dados de ensaios clínicos	Amostra combinada de aproximadamente 1.800–2.000 participantes provenientes dos estudos originais	A tirzepatida (10 mg e 15 mg) foi associada a reduções significativamente maiores no peso corporal, IMC e hemoglobina glicada em comparação à semaglutida 2,4 mg. A dose de 15 mg apresentou maior

	diabetes mellitus tipo 2, com base em dados de ensaios clínicos prévios.			probabilidade de atingir reduções $\geq 5\%$ e $\geq 15\%$ do peso corporal, além de melhorias superiores em parâmetros cardiometabólicos, incluindo circunferência da cintura, glicemia de jejum e triglicerídeos. Observou-se ainda tendência de melhora em HDL, LDL e pressão arterial, com perfil de segurança global comparável ao da semaglutida.
Bhatnagar et al. ²⁵ , 2025	Avaliar a resposta clínica ao tratamento com tirzepatida em indivíduos com obesidade portadores de mutações patogênicas no gene MC4R, comparando a magnitude da perda de peso com indivíduos não portadores no ensaio SURMOUNT-1.	Ensaio clínico randomizado e controlado (análise de subgrupo)	2.291 participantes com dados disponíveis, incluindo 32 portadores de mutações patogênicas no gene MC4R	A tirzepatida promoveu redução significativa do peso corporal tanto em portadores quanto em não portadores de mutações no gene MC4R. Indivíduos com deficiência de MC4R apresentaram redução média de 18,3% do peso corporal ao longo de 72 semanas, comparável à redução de 19,9% observada nos não portadores. Esses achados indicam que a tirzepatida é eficaz mesmo em casos de obesidade monogênica, ampliando sua aplicabilidade clínica.
Bays et al. ²⁶ , 2026	Determinar a eficácia de diferentes doses de VK2735, um agonista duplo dos receptores GIP/GLP-1, na promoção da perda de peso ao longo de 13 semanas de tratamento.	Ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado	176 adultos com obesidade ou sobrepeso	O VK2735 promoveu reduções significativas do peso corporal em todas as doses avaliadas, quando comparado ao placebo após 13 semanas. A perda média variou de $-9,1\%$ ($\approx 9,2$ kg) na dose de 2,5 mg a $-14,7\%$ ($\approx 14,6$ kg) na dose de 15 mg, enquanto o grupo placebo apresentou redução de aproximadamente $-1,7\%$. Elevada proporção dos participantes tratados atingiu $\geq 5\%$ de perda de peso (até 93%), em contraste com cerca de 12% no grupo placebo. O perfil de segurança foi favorável, com

				eventos adversos predominantemente gastrointestinais, de leve a moderada intensidade, e redução da frequência após titulação das doses.
--	--	--	--	---

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial, associada a diversas comorbidades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e resistência à insulina, sendo considerada um importante problema de saúde pública mundial ^{27,28}. De acordo com Haslam e James²⁹, intervenções baseadas exclusivamente em mudanças no estilo de vida apresentam limitações quanto à adesão e manutenção dos resultados, o que reforça a necessidade de terapias farmacológicas eficazes.

No estudo realizado por Urva et al ¹⁹, foi investigado o agonista triplo LY3437943, sendo observado que o fármaco promoveu redução significativa da glicemia, da hemoglobina glicada e perda de peso dependente da dose, além de apresentar boa tolerabilidade. Corroborando esses achados, Drucker⁹ descreve que a ativação dos receptores incretínicos, como GLP-1 e GIP, está diretamente relacionada à regulação do apetite, ao aumento da secreção de insulina dependente de glicose e ao retardo do esvaziamento gástrico, explicando os efeitos metabólicos observados.

De forma complementar, no estudo realizado por Pirro et al ²⁰, foi evidenciado que o tirzepatide promoveu alterações significativas no perfil de metabólitos e lipídios, incluindo redução de triglicerídeos e aminoácidos de cadeia ramificada, além de melhora da resistência à insulina. Esses achados corroboram o estudo de Urva et al¹⁹ e, de acordo com Piché, Tchernof e Després²⁸, reforçam a relação entre obesidade e disfunções metabólicas, destacando a importância de terapias que atuem além da redução de peso corporal.

Avançando cronologicamente, no estudo realizado por Mashayekhi et al ²¹, foi observado que o liraglutide promove melhora da sensibilidade à insulina independentemente da perda de peso. Diferentemente de intervenções baseadas apenas em restrição calórica, esse achado sugere que os efeitos dos agonistas de GLP-1 estão diretamente relacionados à ativação do receptor. De acordo com Drucker ⁹, esse mecanismo está associado à modulação hormonal e metabólica promovida por esses fármacos.

No estudo realizado por Véniant et al ²², foi demonstrado que o AMG 133 promove

redução significativa e sustentada do peso corporal, além de melhorias em parâmetros metabólicos como glicose, insulina e lipídios. Corroborando esses achados, Drucker³⁰ destaca que terapias combinadas que atuam em múltiplos receptores incretínicos apresentam maior potencial terapêutico quando comparadas a agonistas isolados, evidenciando uma evolução no tratamento da obesidade.

No estudo realizado por Gudzone et al ²³, foi evidenciado que a redução de peso associada ao uso de tirzepatida promove melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, especialmente em aspectos físicos e psicossociais. Corroborando esse achado, Neeland, Poirier e Després²⁷ destacam que a obesidade impacta diretamente a qualidade de vida, sendo a redução ponderal um fator determinante para melhora do bem-estar geral.

No mesmo período, no estudo realizado por Ciudin et al ²⁴, foi demonstrado que a tirzepatida apresenta maior eficácia na redução de peso, IMC e hemoglobina glicada quando comparada à semaglutida. Diferentemente de estudos anteriores com agonistas isolados de GLP-1, esses resultados indicam superioridade das terapias combinadas. De acordo com Drucker³⁰, essa maior eficácia pode ser explicada pela ação sinérgica nos receptores GLP-1 e GIP.

Corroborando esses achados, no estudo realizado por Bhatnagar et al ²⁵, foi evidenciado que a tirzepatida promove perda de peso significativa mesmo em indivíduos com obesidade de origem genética associada à mutação do gene MC4R. Esse resultado amplia a aplicabilidade clínica do fármaco, diferentemente de terapias que apresentam limitações em condições específicas. De acordo com Haslam e James ²⁹, a obesidade possui etiologia multifatorial, o que justifica a necessidade de abordagens terapêuticas abrangentes.

Por fim, no estudo mais recente, realizado por Bays et al ²⁶, foi demonstrado que o VK2735 promove reduções significativas de peso corporal em curto prazo, com alta proporção de indivíduos alcançando perda $\geq 5\%$. Corroborando os estudos anteriores, esses achados reforçam a tendência atual de desenvolvimento de terapias combinadas mais eficazes. De acordo com Drucker³⁰, essas novas abordagens representam uma evolução no tratamento farmacológico da obesidade.

No que se refere à segurança, todos os estudos, apontaram que os principais efeitos adversos são de natureza gastrointestinal, sendo leves a moderados e transitórios. Corroborando esses achados, Bhat e Sharma³¹ e Wolfe, Kvach e Eckel ³² destacam que os agonistas incretínicos apresentam perfil de segurança mais favorável quando comparados a terapias antiobesidade mais antigas, que foram descontinuadas devido a efeitos adversos graves.

Apesar dos avanços, algumas limitações devem ser consideradas. A maioria dos estudos

apresenta tempo de acompanhamento relativamente curto, o que dificulta a avaliação dos efeitos a longo prazo. Além disso, diferentemente do ideal, muitos estudos apresentam populações específicas, o que pode limitar a generalização dos resultados. De acordo com Deng et al ³³, ainda são necessários estudos de longo prazo e com maior diversidade populacional.

Em síntese, os estudos analisados demonstram que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP, especialmente as terapias combinadas mais recentes, principalmente os agonistas duplos, como a tirzepatida, representam avanços significativos no tratamento da obesidade, promovendo maior redução do peso corporal e melhorias metabólicas relevantes, consolidando-se como estratégias promissoras no manejo dessa condição. Esses achados corroboram a literatura e consolidam essas terapias como estratégias promissoras no tratamento da obesidade.

CONCLUSÃO

O presente estudo analisou, à luz das evidências científicas recentes, a eficácia e a segurança dos agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP no tratamento da obesidade. De modo geral, os achados demonstram que essas terapias promovem redução significativa do peso corporal, acompanhada de melhorias relevantes em parâmetros metabólicos, incluindo controle glicêmico, perfil lipídico e sensibilidade à insulina.

Os agonistas de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, apresentam eficácia consolidada e perfil de segurança favorável, com efeitos adversos predominantemente gastrointestinais e de baixa gravidade. Por sua vez, os agonistas duplos de GLP-1 e GIP, especialmente a tirzepatida, evidenciam maior magnitude de efeito na redução ponderal e nos desfechos metabólicos, representando um avanço relevante no tratamento farmacológico da obesidade.

Adicionalmente, o desenvolvimento de novas moléculas com ação combinada sobre receptores incretínicos amplia as perspectivas terapêuticas, indicando uma tendência de evolução contínua nesse campo. No entanto, apesar dos resultados promissores, a limitação relacionada ao tempo de acompanhamento dos estudos destaca a necessidade de investigações de longo prazo, a fim de avaliar a sustentabilidade dos efeitos e a segurança dessas intervenções.

Em síntese, os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP configuram-se como estratégias eficazes e seguras no manejo da obesidade, com potencial para aprimorar os desfechos cardiometabólicos e contribuir significativamente para a prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int>. Accessed 2026 Apr 22.
2. Global Burden of Disease Study Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673-89. doi:10.1007/s40273-014-0243-x.
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
5. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017 Jul;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
7. Hall KD, Kahan S. Maintenance of Lost Weight and Long-Term Management of Obesity. *Med Clin North Am*. 2018 Jan;102(1):183-197. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
8. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):342-62. doi: 10.1210/jc.2014-3415.
9. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like

- Peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-756. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
10. 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 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
 11. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Aug;287(2):E199-206. doi: 10.1152/ajpendo.00545.2003.
 12. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20 Suppl 1:5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
 13. 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 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
 14. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
 15. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
 16. Kushner RF. Clinical assessment and management of adult obesity. *Circulation.* 2012 Dec 11;126(24):2870-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.075424.
 17. Kolotkin RL, Fujioka K, Wolden ML, Brett JH, Bjorner JB. Improvements in health-related quality of life with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in weight management. *Clin Obes.* 2016 Aug;6(4):233-42. doi: 10.1111/cob.12146.
 18. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Mar;21(3):201-223. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8.
 19. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel

triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: a phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *Lancet*. 2022 Nov 26;400(10366):1869-1881. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02033-5.

20. Pirro V, Roth KD, Lin Y, Willency JA, Milligan PL, Wilson JM, et al. Effects of tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 RA, on lipid and metabolite profiles in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):363-378. doi: 10.1210/clinem/dgab722.
21. 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 Jan 1;73(1):38-50. doi: 10.2337/db23-0356.
22. Véniant MM, Lu SC, Atangan L, Komorowski R, Stanislaus S, Cheng Y, et al. A GIPR antagonist conjugated to GLP-1 analogues promotes weight loss with improved metabolic parameters in preclinical and phase 1 settings. *Nat Metab*. 2024 Feb;6(2):290-303. doi: 10.1038/s42255-023-00966-w.
23. Gudzone KA, Stefanski A, Cao D, Mojdami D, Wang F, Ahmad N, et al. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Feb;27(2):539-550. doi: 10.1111/dom.16046.
24. Ciudin A, Johansson E, Zimmer-Rapuch S, Dimitriadis GK, Bertrand M, Curteis T, et al. Indirect comparative efficacy and safety of tirzepatide 10 and 15 mg versus semaglutide 2.4 mg for the management of obesity and overweight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Sep;27(9):4709-4719. doi: 10.1111/dom.16508.
25. Bhatnagar P, Ahmad NN, Li X, Coghlan M, Kaplan LM, Farooqi IS. Tirzepatide leads to weight reduction in people with obesity due to MC4R deficiency. *Nat Med*. 2025 Oct;31(10):3294-3296. doi: 10.1038/s41591-025-03913-2.
26. Bays HE, Toth P, Alkhouri N, Pullman J, Freilich B, Neutel J, et al. Weekly subcutaneous VK2735, a GIP/GLP-1 receptor dual agonist, for weight management: phase 2, randomized, 13-week VENTURE study. *Obesity (Silver Spring)*. 2026 Mar;34(3):537-549. doi: 10.1002/oby.70106.

27. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018 Mar 27;137(13):1391-1406. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
28. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020 May 22;126(11):1477-1500. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316101. Epub 2020 May 21. Erratum in: *Circ Res*. 2020 Jul 17;127(3):e107. doi: 10.1161/RES.0000000000000421.
29. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005 Oct 1;366(9492):1197-209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1.
30. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022 Mar;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351.
31. Bhat SP, Sharma A. Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy - A Review. *Curr Drug Targets*. 2017;18(8):983-993. doi: 10.2174/1389450118666170227153940.
32. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of Obesity: Weight Loss and Bariatric Surgery. *Circ Res*. 2016 May 27;118(11):1844-55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307591.
33. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jul 4;13:20406223221108064. doi: 10.1177/20406223221108064.