

PERFIL DE SEGURANÇA E EFEITOS ADVERSOS DOS AGONISTAS DE GLP-1/GIP EM INDIVÍDUOS NÃO DIABÉTICOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

SAFETY PROFILE AND ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH GLP-1/GIP RECEPTOR AGONISTS IN NON-DIABETIC INDIVIDUALS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY: AN INTEGRATIVE REVIEW

PERFIL DE SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS AGONISTAS DEL GLP-1/GIP EN INDIVIDUOS NO DIABÉTICOS CON SOBREPESO U OBESIDAD: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Giovana Lopes Palhares¹

Julia Kaiser Lacourt²

Marina Taveira Silva³

Letícia Dias Coppola⁴

Maria Eduarda Oliveira Camargo Neves⁵

João de Souza Pinheiro Barbosa⁶

RESUMO: Os agonistas dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) constituem uma classe farmacológica amplamente utilizada no tratamento da obesidade, promovendo redução do apetite, aumento da saciedade e perda de peso corporal. Diante da crescente utilização desses medicamentos em indivíduos não diabéticos, torna-se importante avaliar seu perfil de segurança e os efeitos adversos associados ao tratamento. O objetivo deste estudo foi identificar e caracterizar os principais efeitos adversos associados ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade, comparando-os ao placebo ou a intervenções convencionais, com base em ensaios clínicos randomizados publicados entre 2021 e 2025. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram identificados 51 estudos, dos quais 1 foi removido por duplicidade. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 18 artigos compuseram a amostra final. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados envolvendo indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade tratados com agonistas de GLP-1 ou GIP/GLP-1. Foram excluídos estudos com população diabética, delineamentos diferentes de ensaios clínicos randomizados e pesquisas que não abordavam os desfechos de interesse. Os resultados demonstraram que os agonistas de GLP-1 e GIP promovem perda de peso significativa, melhora de parâmetros cardiometabólicos e benefícios cardiovasculares em populações específicas. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram gastrointestinais, especialmente náuseas, vômitos, diarreia e constipação, geralmente classificados como leves a moderados. Conclui-se que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP apresentam perfil de segurança favorável em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade, com baixa ocorrência de eventos adversos graves. Embora os efeitos gastrointestinais sejam frequentes, eles se mostraram predominantemente manejáveis e não superaram os benefícios clínicos observados, reforçando a relevância desses fármacos como estratégia terapêutica eficaz para o tratamento da obesidade.

¹ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

² Acadêmica de medicina - Uniceub.

³ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

⁴ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

⁵ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

⁶ Professor Titular do Curso de Medicina, Centro Universitário de Brasília (CEUB).

Palavras-chave: Obesidade. Sobrepeso. Agonistas do receptor GLP-1. Tirzepatida. Semaglutida. Efeitos adversos.

ABSTRACT: Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) receptor agonists constitute a pharmacological class widely used in the treatment of obesity, promoting appetite reduction, increased satiety, and body weight loss. Given the growing use of these medications in non-diabetic individuals, it is important to evaluate their safety profile and the adverse effects associated with treatment. The objective of this study was to identify and characterize the main adverse effects associated with the use of GLP-1 and GIP receptor agonists in non-diabetic individuals with overweight or obesity, compared with placebo or conventional interventions, based on randomized clinical trials published between 2021 and 2025. This study consists of an integrative literature review conducted in the PubMed and Virtual Health Library (VHL) databases. A total of 51 studies were identified, of which 1 was removed due to duplication. After applying the eligibility criteria, 18 articles comprised the final sample. Randomized clinical trials involving non-diabetic individuals with overweight or obesity treated with GLP-1 or GIP/GLP-1 agonists were included. Studies involving diabetic populations, designs other than randomized clinical trials, and studies that did not address the outcomes of interest were excluded. The results demonstrated that GLP-1 and GIP agonists promote significant weight loss, improvement in cardiometabolic parameters, and cardiovascular benefits in specific populations. The most frequently reported adverse effects were gastrointestinal, particularly nausea, vomiting, diarrhea, and constipation, generally classified as mild to moderate. It is concluded that GLP-1 and GIP receptor agonists present a favorable safety profile in non-diabetic individuals with overweight or obesity, with a low occurrence of serious adverse events. Although gastrointestinal effects are common, they were predominantly manageable and did not outweigh the observed clinical benefits, reinforcing the relevance of these drugs as an effective therapeutic strategy for obesity treatment.

Keywords: Obesity. Overweight. GLP-1 Receptor Agonists. Tirzepatide. Semaglutide. Adverse Effects.

RESUMEN: Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y del polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) constituyen una clase farmacológica ampliamente utilizada en el tratamiento de la obesidad, ya que promueven la reducción del apetito, el aumento de la saciedad y la pérdida de peso corporal. Ante el creciente uso de estos medicamentos en individuos no diabéticos, resulta importante evaluar su perfil de seguridad y los efectos adversos asociados al tratamiento. El objetivo de este estudio fue identificar y caracterizar los principales efectos adversos asociados al uso de agonistas de los receptores de GLP-1 y GIP en individuos no diabéticos con sobrepeso u obesidad, comparándolos con placebo o intervenciones convencionales, con base en ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2021 y 2025. Se trata de una revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se identificaron 51 estudios, de los cuales 1 fue eliminado por duplicidad. Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad, 18 artículos conformaron la muestra final. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados realizados con individuos no diabéticos con sobrepeso u obesidad tratados con agonistas de GLP-1 o GIP/GLP-1. Se excluyeron estudios con población diabética, diseños diferentes de ensayos clínicos aleatorizados e investigaciones que no abordaban los desenlaces de interés. Los resultados demostraron que los agonistas de GLP-1 y GIP promueven una pérdida de peso significativa, mejoran los parámetros cardiometabólicos y aportan beneficios cardiovasculares en poblaciones

específicas. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron gastrointestinales, especialmente náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento, generalmente clasificados como leves a moderados. Se concluye que los agonistas de los receptores de GLP-1 y GIP presentan un perfil de seguridad favorable en individuos no diabéticos con sobrepeso u obesidad, con baja ocurrencia de eventos adversos graves. Aunque los efectos gastrointestinales son frecuentes, resultaron predominantemente manejables y no superaron los beneficios clínicos observados, reforzando la relevancia de estos fármacos como una estrategia terapéutica eficaz para el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad. Sobrepeso. Agonistas del receptor GLP-1. Tirzepatida. Semaglutida. Efectos adversos.

INTRODUÇÃO

A obesidade e o sobrepeso configuram, na atualidade, um dos maiores desafios da saúde pública global. Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença crônica, complexa e multifatorial, a obesidade está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, apneia obstrutiva do sono, alguns tipos de neoplasias e limitações musculoesqueléticas que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos (WILDING et al., 2021). Estimativas recentes indicam que mais de um bilhão de pessoas vivem com obesidade em todo o mundo, com crescimento progressivo da prevalência em diferentes faixas etárias e contextos socioeconômicos (WHARTON et al., 2023). Nesse cenário, embora as intervenções baseadas em mudanças do estilo de vida permaneçam fundamentais, seus resultados a longo prazo são frequentemente limitados pela dificuldade de manutenção da perda ponderal, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas eficazes e seguras (RUBINO et al., 2021).

Nos últimos anos, os agonistas dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os agonistas duais dos receptores de GLP-1 e do peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) passaram a ocupar posição de destaque no tratamento farmacológico da obesidade. Esses fármacos atuam por meio da modulação dos hormônios incretínicos, promovendo aumento da saciedade, retardo do esvaziamento gástrico, redução da ingestão alimentar e melhora do balanço energético (WILDING et al., 2021). Entre os medicamentos mais estudados destacam-se a semaglutida e a tirzepatida, que demonstraram reduções expressivas do peso corporal em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, acompanhadas de melhora consistente de parâmetros cardiometabólicos relevantes (JASTREBOFF et al., 2022; ARONNE et al., 2024).

Apesar da elevada eficácia observada, o crescente uso desses medicamentos tem direcionado a atenção para aspectos relacionados à segurança e à tolerabilidade do tratamento. Embora originalmente desenvolvidos para indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, os agonistas de GLP-1 e GIP passaram a ser amplamente utilizados em pessoas sem diabetes, tornando necessária a avaliação específica de seus efeitos adversos nessa população. Evidências recentes apontam que eventos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e constipação, representam os efeitos adversos mais frequentemente observados, podendo influenciar a adesão e a continuidade do tratamento (CHEN et al., 2024; BUCKERIDGE et al., 2025). Além disso, diferenças individuais relacionadas à resposta clínica e à tolerabilidade reforçam a necessidade de investigação sistemática do perfil de segurança desses medicamentos em indivíduos não diabéticos.

Entre 2021 e 2025, diversos ensaios clínicos randomizados de elevada qualidade metodológica foram publicados avaliando a eficácia, a segurança e os desfechos cardiometabólicos associados ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Paralelamente, observou-se uma rápida expansão do uso dessas terapias na prática clínica, ampliando a relevância da compreensão de seus benefícios e potenciais riscos (ARONNE et al., 2024). Dessa forma, torna-se fundamental reunir e sintetizar as evidências disponíveis acerca do perfil de segurança desses medicamentos, contribuindo para uma tomada de decisão clínica mais segura e baseada em evidências.

4

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo identificar e caracterizar os principais efeitos adversos associados ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade, comparando-os ao placebo ou a intervenções convencionais, com base em ensaios clínicos randomizados publicados entre 2021 e 2025, de modo a consolidar as evidências disponíveis e contribuir para a prática clínica segura e baseada em evidências.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa da literatura foi conduzida utilizando as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) para organização e transparência do processo de seleção dos estudos. Os critérios de elegibilidade foram estabelecidos a partir do acrônimo PICO, delimitando a população, a intervenção, a comparação e os desfechos de interesse.

A população-alvo consistiu em indivíduos adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. A intervenção avaliada restringiu-se ao uso terapêutico de agonistas dos receptores de GLP-1 e/ou GIP, incluindo semaglutida, tirzepatida e outros fármacos pertencentes à mesma classe farmacológica, administrados em qualquer dosagem. Como critérios de comparação, foram aceitos grupos controle tratados com placebo, ausência de intervenção ativa ou intervenções convencionais isoladas voltadas à modificação do estilo de vida. Os desfechos primários de interesse focaram na identificação e caracterização de efeitos adversos, perfil de segurança global, incidência de eventos adversos graves e taxas de descontinuação do tratamento motivadas por intolerabilidade medicamentosa.

No que concerne ao desenho metodológico, a seleção limitou-se exclusivamente a ensaios clínicos randomizados (ECRs) controlados, publicados no recorte temporal compreendido entre janeiro de 2021 e dezembro de 2025, nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram excluídos estudos observacionais, revisões de literatura, relatos de caso, editoriais, ensaios baseados em modelos animais ou in vitro, pesquisas com dados duplicados, estudos realizados exclusivamente com população diabética e trabalhos que não reportassem os desfechos de segurança de forma quantificável.

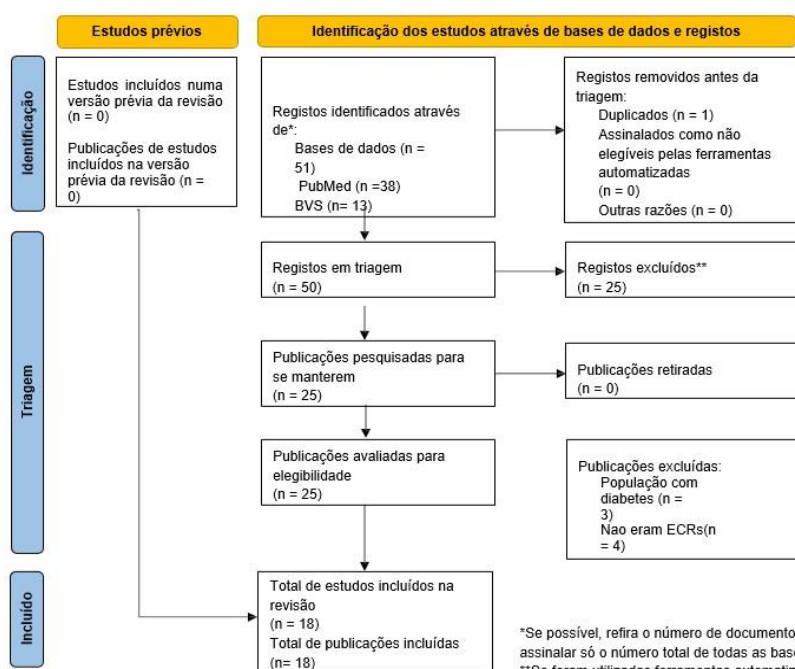
A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas indexadas, incluindo PubMed/MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As estratégias de busca integraram descritores controlados e termos livres combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, abrangendo os conceitos-chave relacionados à obesidade, aos agonistas dos receptores de GLP-1 e/ou GIP e aos perfis de segurança e eventos adversos.

Para o gerenciamento das referências, remoção de duplicatas e seleção dos estudos, utilizou-se o aplicativo Rayyan QCRI. O processo de triagem ocorreu em duas etapas consecutivas e independentes por dois revisores cegados entre si. Na primeira etapa, os registros foram avaliados com base nos títulos e resumos, sendo descartados aqueles manifestamente irrelevantes. Na segunda etapa, os artigos pré-selecionados foram recuperados na íntegra para uma leitura minuciosa, confirmando o preenchimento dos critérios de inclusão e exclusão. Eventuais divergências e discordâncias em qualquer uma das fases foram resolvidas por meio de consenso entre os avaliadores ou, quando necessário, mediante a intervenção de um terceiro revisor sênior.

O fluxo completo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos seguiu as etapas recomendadas pelo PRISMA 2020. Inicialmente, os registros identificados nas buscas

eletrônicas foram contabilizados e as duplicatas removidas. Em seguida, o montante residual de artigos foi submetido à triagem por título e resumo no Rayyan, resultando na exclusão de estudos incompatíveis com o tema. Os relatórios remanescentes foram recuperados para avaliação do texto completo; nesta fase de elegibilidade, as exclusões foram justificadas com base nos motivos específicos, tais como população incompatível com a pergunta de pesquisa, publicação fora do recorte temporal estabelecido ou desenhos de estudo inadequados. Ao final do processo, os estudos elegíveis remanescentes foram formalmente incluídos na revisão integrativa para a subsequente extração e síntese dos dados.

PRISMA 2020 Fluxograma para novas revisões sistemáticas que incluam buscas em bases de dados, protocolos e outras fontes



Traduzido por: Verônica Abreu*, Sônia Gonçalves-Lopes*, José Luis Sousa* e Verônica Oliveira / *ESS Jean Piaget - Vila Nova de Gaia - Portugal

de: 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

Para mais informações, visite <http://www.prisma-statement.org/>

RESULTADOS

Quadro - Síntese dos principais achados sobre a eficácia, segurança e efeitos cardiometabólicos e cardiovasculares dos agonistas dos receptores GLP-1 e GIP/GLP-1 no tratamento da obesidade e do sobrepeso em adultos sem diabetes.

N	Autores (Ano)	Principais achados
---	---------------	--------------------

1	ARONNE LJ, et al. (2024)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado fase 3 (SURMOUNT-4). Principais resultados: O estudo avaliou adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes tratados com tirzepatida. Após 36 semanas de tratamento aberto, os participantes apresentaram redução média de 20,9% do peso corporal. Durante a fase duplo-cega de 52 semanas, os indivíduos que continuaram usando tirzepatida obtiveram redução adicional média de 5,5% do peso corporal, enquanto aqueles que foram randomizados para placebo apresentaram ganho médio de 14% do peso. Além disso, 89,5% dos participantes que permaneceram em tratamento mantiveram pelo menos 80% da perda de peso inicial. Também foram observadas melhorias significativas em parâmetros cardiometabólicos, incluindo circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia e perfil lipídico. Conclusão: A continuidade do tratamento com tirzepatida permitiu manter e ampliar a perda ponderal, enquanto a interrupção da terapia resultou em recuperação significativa do peso. Os efeitos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente náuseas, diarreia e vômitos, geralmente leves a moderados. Os resultados reforçam que a obesidade é uma doença crônica que requer tratamento farmacológico contínuo para manutenção dos benefícios clínicos obtidos.
2	WHARTON S, te al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo avaliou adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes tratados com orforglipron oral diário. Todas as doses testadas promoveram redução significativa do peso corporal em comparação ao placebo. Na semana 36, a perda de peso variou de 9,4% a 14,7% no grupo orforglipron, enquanto o grupo placebo apresentou redução de 2,3%. O tratamento também promoveu melhora de parâmetros cardiometabólicos, incluindo redução da circunferência abdominal, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e perfil lipídico. A perda ponderal $\geq 10\%$ foi observada em até 75% dos participantes tratados com orforglipron, comparado a apenas 9% no grupo placebo. Conclusão: O orforglipron demonstrou eficácia significativa na redução do peso corporal em adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes, apresentando perda ponderal superior à observada com placebo e melhora de importantes fatores cardiometabólicos. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos, constipação e diarreia, geralmente leves a moderados e mais comuns durante a escalada de dose. O perfil de segurança foi

		semelhante ao observado com agonistas do receptor GLP-1 injetáveis utilizados no tratamento da obesidade.
3	WILDING JPH, et al. (2022)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (extensão do estudo STEP 1). Principais resultados: O estudo avaliou adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes tratados com semaglutida 2,4 mg associada à intervenção no estilo de vida. Após 68 semanas, os participantes apresentaram perda média de 17,3% do peso corporal, enquanto o grupo placebo apresentou redução de 2,0%. Após a interrupção do tratamento, ocorreu recuperação de aproximadamente dois terços do peso perdido em 1 ano, acompanhada de regressão parcial das melhorias cardiometabólicas. Durante o tratamento, observou-se melhora significativa em fatores cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, hemoglobina glicada (HbA1c), perfil lipídico e proteína C reativa. Após a retirada da semaglutida, muitos desses parâmetros tenderam a retornar aos níveis basais, embora alguns benefícios residuais tenham permanecido ao final de 120 semanas. Entre os participantes com pré-diabetes no início do estudo, a semaglutida promoveu maior retorno à normoglicemia em comparação ao placebo; entretanto, após a interrupção do tratamento, parte desses indivíduos voltou a apresentar pré-diabetes. Conclusão: A semaglutida promoveu perda ponderal significativa e melhora de múltiplos parâmetros metabólicos durante o tratamento. Contudo, a suspensão da terapia levou à recuperação substancial do peso perdido e à redução progressiva dos benefícios cardiometabólicos, reforçando o caráter crônico da obesidade e a necessidade de manutenção do tratamento para preservar os resultados clínicos alcançados
4	CHEN K, et al. (2024)	Tipo de estudo: Ensaio clínico fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo avaliou adultos chineses com sobrepeso ou obesidade sem diabetes tratados com beinaglutida subcutânea associada à intervenção no estilo de vida por 16 semanas. Os participantes do grupo beinaglutida apresentaram maior redução do peso corporal em comparação ao placebo, com perda média de 6,0% versus 2,4%. Uma proporção significativamente maior dos pacientes tratados com beinaglutida atingiu perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$ em relação ao grupo placebo. Além disso, houve redução significativa da circunferência da cintura, indicando melhora de parâmetros antropométricos associados ao risco cardiometabólico. Conclusão: A beinaglutida associada à intervenção no estilo de vida demonstrou eficácia superior ao placebo na promoção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Os eventos adversos mais frequentes foram

		gastrointestinais, principalmente náuseas, vômitos e tontura, geralmente leves a moderados. O estudo concluiu que a beinaglutida foi eficaz e bem tolerada para perda de peso nessa população.
5	ZOU Y, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo fase I, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo avaliou 40 indivíduos chineses com obesidade e sem diabetes mellitus tratados com noiiglutida (SHR20004), um novo agonista do receptor GLP-1. Os participantes receberam doses diárias tituladas de 0,18 a 0,36 mg/dia para avaliação da segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento. A noiiglutida apresentou boa tolerabilidade, sem eventos adversos graves ou desistências relacionadas ao tratamento. Os eventos adversos mais frequentes foram náuseas, vômitos, diarreia e diminuição do apetite, predominantemente leves a moderados. Houve redução progressiva do peso corporal e do índice de massa corporal (IMC), com maior perda ponderal observada no grupo de 0,36 mg/dia, alcançando média de 7,46 kg de perda de peso ao final do tratamento. Conclusão: A noiiglutida apresentou perfil adequado de segurança e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas favoráveis, demonstrando potencial terapêutico para perda de peso em indivíduos obesos sem diabetes e apoiando a continuidade de seu desenvolvimento clínico.
6	RYAN DH, et al. (2024)	Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo avaliou 17.604 adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes tratados com semaglutida 2,4 mg. Ao longo de 208 semanas, os participantes apresentaram perda média de peso de 10,2%, além de redução significativa da circunferência abdominal e melhora do índice de massa corporal (IMC) em comparação ao placebo. A perda de peso foi sustentada por até 4 anos, ocorrendo de forma consistente em ambos os sexos, diferentes faixas etárias, raças e categorias de IMC. As mulheres apresentaram maior redução média de peso em comparação aos homens. Conclusão: A semaglutida 2,4 mg promoveu redução sustentada do peso corporal e melhora de parâmetros antropométricos em longo prazo, demonstrando eficácia no tratamento da obesidade e do sobrepeso em adultos sem diabetes. O medicamento apresentou perfil de segurança favorável, com menores taxas de eventos adversos graves em comparação ao placebo. Entretanto,

		observou-se maior taxa de descontinuação do tratamento entre participantes com menor IMC basal.
7	LINGVAY I, et al. (2022)	Tipo de estudo: Estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (SELECT Trial). Principais resultados: O estudo foi realizado em 41 países e incluiu 17.605 participantes com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular prévia e sem diabetes. Os participantes receberam semaglutida 2,4 mg semanal ou placebo para avaliação do impacto do tratamento sobre eventos cardiovasculares. A população estudada apresentou elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica (81,7%), insuficiência cardíaca crônica (24,3%) e pré-diabetes (64,5%). O índice de massa corporal médio foi de 33,3 kg/m². Conclusão: O estudo SELECT demonstrou que a semaglutida 2,4 mg reduz o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, ampliando os benefícios do tratamento além da perda de peso. Os resultados reforçam o potencial da semaglutida como estratégia terapêutica para prevenção cardiovascular nessa população e contribuem para futuras recomendações clínicas voltadas ao manejo da obesidade associada ao risco cardiovascular.
8	WADDEN TA, et al. (2021)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase 3. Principais resultados: O estudo avaliou 611 adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, comparando semaglutida subcutânea 2,4 mg semanal versus placebo. Ambos os grupos receberam terapia comportamental intensiva e dieta hipocalórica inicial como parte da intervenção. Após 68 semanas, a semaglutida promoveu redução significativamente maior do peso corporal em comparação ao placebo (-16,0% versus -5,7%). Também foi observada maior proporção de participantes com perda de pelo menos 5%, 10% e 15% do peso corporal no grupo tratado com semaglutida. Conclusão: A semaglutida 2,4 mg associada a intervenções intensivas no estilo de vida demonstrou eficácia superior ao placebo na promoção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Os eventos adversos gastrointestinais foram mais frequentes no grupo semaglutida, principalmente náuseas e sintomas digestivos leves a moderados. O estudo concluiu que a semaglutida semanal, associada à terapia comportamental intensiva e dieta

		hipocalórica inicial, resultou em perda de peso significativamente maior nessa população.
9	RUBINO DM, et al. (2022)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado fase 3b, aberto. Principais resultados: O estudo foi realizado em 19 centros dos Estados Unidos e incluiu 338 adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Os participantes foram randomizados para receber semaglutida subcutânea semanal 2,4 mg ou liraglutida subcutânea diária 3,0 mg, ambas associadas à dieta e atividade física, durante 68 semanas. A semaglutida promoveu maior redução do peso corporal em comparação à liraglutida (–15,8% versus –6,4%), com diferença de –9,4 pontos percentuais ($p < 0,001$). Também apresentou maiores proporções de participantes alcançando perdas de peso $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 20\%$ do peso corporal. Conclusão: A semaglutida 2,4 mg demonstrou maior eficácia na redução do peso corporal em comparação à liraglutida 3,0 mg, representando uma alternativa mais efetiva para o tratamento da obesidade em adultos sem diabetes. Os eventos adversos gastrointestinais foram os mais frequentes em ambos os grupos, porém houve menor taxa de descontinuação do tratamento com semaglutida. O estudo concluiu que a semaglutida semanal foi significativamente mais eficaz para perda de peso do que a liraglutida diária nessa população.
10	BUCKERIDGE C, et al. (2025)	Tipo de estudo: Ensaio clínico fase 2b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo avaliou adultos com obesidade sem diabetes tratados com danuglipron, um agonista oral do receptor GLP-1, administrado duas vezes ao dia por 26 ou 32 semanas. Foram analisadas a eficácia na redução do peso corporal e a segurança do tratamento em comparação ao placebo. Houve redução estatisticamente significativa do peso corporal em todos os grupos tratados, variando de 5,0% a 12,9% em relação ao placebo. Também foram observadas reduções da circunferência abdominal, demonstrando benefício nos parâmetros antropométricos relacionados ao risco cardiometabólico. Conclusão: O danuglipron demonstrou potencial como tratamento oral para obesidade, apresentando eficácia na redução do peso corporal e perfil de segurança compatível com a classe dos agonistas do receptor GLP-1. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos, geralmente leves. Apesar da perda de peso

		cl clinicamente relevante, o estudo observou altas taxas de descontinuação relacionadas aos efeitos adversos gastrointestinais.
11	PACKER M, et al. (2025)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego (estudo SUMMIT). Principais resultados: O estudo avaliou 731 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) e obesidade, com e sem diabetes mellitus tipo 2. O tratamento com tirzepatida reduziu significativamente o risco de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca em comparação ao placebo (HR: 0,62; IC95%: 0,41–0,95; p = 0,026). Além disso, promoveu melhora do escore <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score</i> (KCCQ-CSS), aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e melhora da qualidade de vida. Pacientes com diabetes apresentaram menor perda ponderal (10,4%) em comparação aos sem diabetes (12,9%), porém mantiveram benefícios cardiovasculares semelhantes. Também foram observadas reduções da gordura paracárdica e da massa ventricular esquerda em indivíduos com e sem diabetes tipo 2. Conclusão: A tirzepatida demonstrou benefício cardiovascular significativo em pacientes com HFpEF e obesidade, reduzindo o risco de morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes tipo 2. Os resultados sugerem que os benefícios cardiovasculares observados não dependem exclusivamente da magnitude da perda de peso corporal, mas também de efeitos metabólicos e estruturais favoráveis sobre o sistema cardiovascular.
12	WHARTON S, et al. (2025)	Tipo de estudo: Estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Principais resultados: O estudo foi realizado em 22 centros de quatro países e incluiu 307 adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Os participantes receberam semaglutida oral 25 mg ou placebo para avaliação da eficácia na redução do peso corporal e da segurança do tratamento. A semaglutida oral 25 mg promoveu redução média do peso corporal de 13,6%, em comparação com 2,2% no grupo placebo após 64 semanas, demonstrando superioridade estatisticamente significativa. Também foram observadas melhoras importantes em parâmetros antropométricos e metabólicos. Houve melhora significativa da qualidade de vida e dos fatores cardiometabólicos, incluindo índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, glicemia e triglicerídeos.

		Conclusão: A semaglutida oral 25 mg demonstrou elevada eficácia na promoção da perda de peso em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes, apresentando perfil de segurança consistente com a classe dos agonistas do receptor GLP-1. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos, geralmente leves a moderados.
13	RUBINO D, et al. (2021)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase 3a. Principais resultados: O estudo foi realizado em 73 centros de 10 países e incluiu 803 adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Após 20 semanas iniciais de tratamento com semaglutida subcutânea 2,4 mg semanal, os participantes foram randomizados para continuar recebendo semaglutida ou placebo, com o objetivo de avaliar a manutenção da perda de peso. Os participantes que continuaram a semaglutida apresentaram perda adicional de peso de 7,9%, enquanto o grupo placebo apresentou reganho de 6,9%. Também foram observadas melhoras na circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e função física. Conclusão: A continuidade do tratamento com semaglutida foi mais eficaz na manutenção e ampliação da perda de peso do que a troca para placebo, reforçando a necessidade de tratamento contínuo para o controle da obesidade. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, principalmente náuseas, diarreia e constipação. O estudo concluiu que a manutenção do tratamento promove perda de peso sus.
14	WHARTON S, et al. (2025)	Tipo de estudo: Ensaio clínico fase 3, multinacional, randomizado, duplo-cego (ATTAIN-1). Principais resultados: O estudo avaliou adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes tratados com orforglipron oral durante 72 semanas. O tratamento promoveu redução significativa do peso corporal, especialmente na dose de 36 mg, além de melhorias importantes em parâmetros cardiometabólicos, incluindo circunferência abdominal, pressão arterial sistólica, triglicerídeos e colesterol não-HDL. Uma elevada proporção dos participantes atingiu perdas ponderais clinicamente relevantes, demonstrando eficácia sustentada ao longo do acompanhamento. Conclusão: O orforglipron demonstrou elevada eficácia na redução do peso corporal e melhora dos fatores de risco cardiometabólicos em adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes. Os eventos adversos mais frequentes foram gastrointestinais, predominantemente leves a moderados, reforçando um perfil de segurança compatível com a classe dos agonistas do receptor GLP-1.

15	LINCOFF AM, et al. (2023)	Tipo de estudo: Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (SELECT Trial). Principais resultados: O estudo incluiu 17.604 pacientes com sobrepeso ou obesidade, doença cardiovascular pré-existente e sem diabetes, que receberam semaglutida 2,4 mg semanal ou placebo para avaliar o impacto do tratamento na redução de eventos cardiovasculares. O acompanhamento médio foi de 39,8 meses em pacientes com idade ≥ 45 anos e IMC ≥ 27 kg/m². A semaglutida reduziu em 20% o risco de morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal, além de promover melhora de parâmetros cardiometabólicos, como pressão arterial, circunferência abdominal e hemoglobina glicada. Conclusão: A semaglutida 2,4 mg reduziu significativamente o risco de eventos cardiovasculares em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, demonstrando benefícios que vão além da perda de peso. Apesar do aumento de eventos adversos gastrointestinais e da maior taxa de descontinuação do tratamento, o medicamento apresentou benefício cardiovascular relevante e perfil de segurança considerado aceitável em indivíduos obesos sem diabetes.
16	GARVEY WT, et al. (2022)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (STEP 5). Principais resultados: O estudo avaliou os efeitos da semaglutida 2,4 mg semanal durante 104 semanas em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes. Os participantes tratados com semaglutida apresentaram perda de peso sustentada e significativamente superior à observada no grupo placebo, além de melhora consistente de parâmetros cardiometabólicos, incluindo circunferência abdominal, pressão arterial e perfil metabólico. Os benefícios clínicos foram mantidos ao longo dos dois anos de acompanhamento. Conclusão: A semaglutida demonstrou eficácia duradoura na promoção e manutenção da perda de peso em longo prazo, com perfil de segurança favorável. Os eventos adversos observados foram predominantemente gastrointestinais, leves a moderados, consistentes com os estudos prévios da classe.
17	JASTREBOFF AM, et al. (2022)	Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (SURMOUNT-1). Principais resultados: O estudo avaliou adultos com obesidade ou sobrepeso sem diabetes tratados com tirzepatida semanal. Os participantes apresentaram redução expressiva do peso corporal, alcançando perdas superiores a 20% nas maiores doses avaliadas. Também foram observadas melhorias significativas na

		circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia e perfil lipídico, demonstrando benefícios metabólicos relevantes. Conclusão: A tirzepatida promoveu uma das maiores reduções de peso observadas entre os tratamentos farmacológicos para obesidade, associada a melhora consistente dos fatores cardiometabólicos. Os eventos adversos mais frequentes foram náuseas, diarreia e vômitos, geralmente leves a moderados e compatíveis com o mecanismo de ação do medicamento.
18	PRATT E, et al. (2023)	Tipo de estudo: Estudo fase Ia de segurança, tolerabilidade e farmacologia clínica. Principais resultados: O estudo avaliou a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do orforglipron, um agonista oral não peptídico do receptor GLP-1. O medicamento apresentou absorção adequada, perfil farmacológico favorável e boa tolerabilidade em diferentes faixas de dose. Os eventos adversos observados foram predominantemente gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia, em sua maioria classificados como leves a moderados. Conclusão: O orforglipron apresentou perfil de segurança e tolerabilidade favorável, sustentando seu desenvolvimento clínico para o tratamento da obesidade. Os achados foram consistentes com os efeitos observados em outros agonistas do receptor GLP-1.

Fonte: Palhares et al., 2026.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP constituem uma das estratégias farmacológicas mais eficazes para o tratamento do sobrepeso e da obesidade em indivíduos não diabéticos. Além da expressiva redução do peso corporal, os ensaios clínicos evidenciaram melhora consistente de diversos parâmetros cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, circunferência abdominal, perfil lipídico e marcadores glicêmicos. Esses achados foram observados principalmente com a semaglutida e a tirzepatida, reforçando o potencial terapêutico dessa classe medicamentosa no manejo da obesidade (Wilding et al., 2021; Jastreboff et al., 2022; Ryan et al., 2024).

A magnitude da perda ponderal observada nos estudos foi superior àquela tradicionalmente alcançada com intervenções convencionais baseadas apenas em mudanças do estilo de vida. No estudo SURMOUNT-1, a tirzepatida promoveu reduções expressivas do peso

corporal, ultrapassando 20% nas maiores doses avaliadas, enquanto o estudo SURMOUNT-4 demonstrou que a continuidade do tratamento permitiu manter e ampliar a perda ponderal previamente alcançada. De forma semelhante, a semaglutida apresentou reduções clinicamente relevantes em diferentes estudos do programa STEP, consolidando seu papel no tratamento farmacológico da obesidade (Jastreboff et al., 2022; Aronne et al., 2024; Wadden et al., 2021).

Outro aspecto amplamente evidenciado foi a necessidade da continuidade terapêutica para manutenção dos benefícios obtidos. A extensão do estudo STEP 1 demonstrou que a suspensão da semaglutida esteve associada ao reganho de parte importante do peso perdido e à regressão parcial das melhorias cardiometabólicas. Resultados semelhantes foram observados no STEP 4 e no SURMOUNT-4, nos quais a continuidade do tratamento esteve relacionada à manutenção ou ampliação da perda ponderal, reforçando a obesidade como uma doença crônica que exige acompanhamento prolongado (Wilding et al., 2022; Rubino et al., 2021; Aronne et al., 2024).

Em relação à segurança, os efeitos adversos observados foram consistentes entre os diferentes medicamentos avaliados. Náuseas, vômitos, diarreia e constipação foram os eventos mais frequentemente relatados, ocorrendo principalmente durante a fase de escalonamento das doses e apresentando intensidade leve a moderada na maioria dos participantes. Esse padrão foi identificado tanto nos agonistas injetáveis quanto nas formulações orais, sugerindo que os eventos gastrointestinais constituem um efeito comum da classe dos agonistas de GLP-1 e GIP/GLP-1 (Wharton et al., 2023; Wharton et al., 2025; Buckeridge et al., 2025).

Os agonistas orais do receptor GLP-1 também apresentaram resultados promissores no tratamento da obesidade. O orforglipron demonstrou eficácia significativa na redução do peso corporal, tanto em estudo fase 2 quanto no estudo fase 3 ATTAIN-1, com melhora de fatores cardiometabólicos e perfil de segurança semelhante ao observado com agonistas injetáveis. A semaglutida oral 25 mg também promoveu perda ponderal relevante e boa tolerabilidade, ampliando as possibilidades terapêuticas para pacientes com preferência por formulações não injetáveis (Wharton et al., 2023; Wharton et al., 2025; Pratt et al., 2023).

Entre os novos agonistas em desenvolvimento, a noiiglutida, o danuglipron e a beinaglutida apresentaram resultados favoráveis quanto à eficácia e segurança. A noiiglutida demonstrou boa tolerabilidade em estudo fase I, sem eventos adversos graves relacionados ao tratamento, enquanto o danuglipron promoveu perda de peso clinicamente relevante, embora com taxas mais elevadas de descontinuação associadas aos efeitos gastrointestinais. A

beinaglutida também demonstrou eficácia superior ao placebo, com eventos adversos predominantemente leves a moderados, reforçando a consistência do perfil de segurança dos agonistas do receptor GLP-1 (Zou et al., 2025; Buckeridge et al., 2025; Chen et al., 2024).

Os benefícios dos agonistas de GLP-1/GIP não se limitaram à perda ponderal. Diversos estudos demonstraram melhora significativa de fatores de risco cardiometabólicos, incluindo redução da circunferência abdominal, pressão arterial, glicemia e perfil lipídico. O estudo STEP 5 evidenciou que os efeitos da semaglutida podem ser sustentados por até dois anos, enquanto os estudos de longo prazo do SELECT demonstraram manutenção da perda de peso e melhora de parâmetros antropométricos em adultos com sobrepeso ou obesidade sem diabetes (Garvey et al., 2022; Ryan et al., 2024; Lincoff et al., 2023).

Os resultados do programa SELECT representam um marco importante na compreensão dos benefícios cardiovasculares da semaglutida em indivíduos sem diabetes. O estudo de características basais demonstrou que a população avaliada apresentava elevado risco cardiovascular, enquanto o estudo de desfechos cardiovasculares evidenciou redução significativa de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal. Esses achados sugerem que os benefícios da semaglutida vão além da redução do peso corporal, envolvendo também efeitos metabólicos e cardiovasculares relevantes (Lingvay et al., 2022; Lincoff et al., 2023; Ryan et al., 2024).

17

De forma semelhante, o estudo SUMMIT evidenciou benefícios relevantes da tirzepatida em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade. Além da redução do risco de morte cardiovascular ou piora da insuficiência cardíaca, foram observadas melhorias na capacidade funcional, na qualidade de vida e em parâmetros estruturais cardiovasculares. Embora esse estudo tenha incluído participantes com e sem diabetes tipo 2, seus achados contribuem para a compreensão dos possíveis benefícios cardiovasculares da tirzepatida em indivíduos com obesidade (Packer et al., 2025; Jastreboff et al., 2022; Aronne et al., 2024).

Outro aspecto importante identificado foi a consistência dos resultados entre diferentes populações, faixas etárias, sexos e categorias de índice de massa corporal. Os benefícios foram observados em estudos conduzidos em diferentes países e contextos clínicos, sugerindo ampla aplicabilidade dos agonistas de GLP-1 e GIP/GLP-1 no tratamento da obesidade. Além disso, estudos comparativos, como o STEP 8, demonstraram superioridade da semaglutida em relação

à liraglutida na redução do peso corporal, reforçando a evolução terapêutica dentro da própria classe farmacológica (Rubino et al., 2022; Ryan et al., 2024; Wharton et al., 2025).

Apesar dos resultados favoráveis, a ocorrência frequente de efeitos adversos gastrointestinais permanece como a principal limitação clínica dessa classe terapêutica. Embora geralmente leves e transitórios, esses eventos foram responsáveis por parte das interrupções de tratamento observadas nos estudos, especialmente com algumas formulações orais em desenvolvimento. Dessa forma, estratégias como titulação gradual das doses, acompanhamento clínico próximo e orientação adequada dos pacientes são fundamentais para melhorar a adesão e maximizar os benefícios terapêuticos (Buckeridge et al., 2025; Wharton et al., 2023; Wharton et al., 2025).

Em conjunto, os estudos incluídos nesta revisão demonstram que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP apresentam perfil de segurança favorável em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, sendo os eventos adversos predominantemente gastrointestinais e, em sua maioria, leves a moderados. Paralelamente, os benefícios observados na redução do peso corporal, na melhora cardiometabólica e na diminuição do risco cardiovascular reforçam a relevância dessa classe terapêutica no manejo contemporâneo da obesidade, desde que seu uso seja acompanhado por avaliação individualizada, monitoramento clínico e orientação adequada ao paciente (Garvey et al., 2022; Lincoff et al., 2023; Packer et al., 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu identificar e caracterizar os principais efeitos adversos associados ao uso de agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP em indivíduos não diabéticos com sobrepeso ou obesidade, alcançando o objetivo proposto. A análise dos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2021 e 2025 demonstrou que esses medicamentos apresentam elevada eficácia na promoção da perda de peso e na melhora de importantes parâmetros cardiometabólicos, como circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico e controle glicêmico, além de benefícios cardiovasculares observados em alguns estudos.

Em resposta à pergunta PICO, verificou-se que o uso de agonistas de GLP-1/GIP, quando comparado ao placebo ou a intervenções convencionais, está associado principalmente à ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais. Os eventos mais frequentemente relatados foram náuseas, vômitos, diarreia, constipação e, em menor proporção, tontura e redução do apetite. De modo geral, esses efeitos apresentaram intensidade leve a moderada, ocorreram

sobretudo nas fases iniciais do tratamento ou durante o ajuste de doses e foram compatíveis com o perfil já esperado para essa classe farmacológica.

Apesar da maior frequência desses eventos em relação aos grupos controle, os estudos analisados demonstraram que os agonistas de GLP-1 e GIP possuem um perfil de segurança favorável, com baixa ocorrência de eventos adversos graves. Embora alguns participantes tenham interrompido o tratamento devido aos sintomas gastrointestinais, a maioria dos efeitos adversos foi considerada transitória e manejável, não comprometendo os benefícios clínicos alcançados. Além disso, observou-se que a continuidade da terapia é fundamental para a manutenção da perda de peso e das melhorias metabólicas, uma vez que a interrupção do tratamento esteve associada ao reganho ponderal e à redução gradual dos benefícios obtidos.

Dessa forma, conclui-se que os agonistas dos receptores de GLP-1 e GIP constituem uma alternativa terapêutica eficaz e relativamente segura para o manejo do sobrepeso e da obesidade em indivíduos não diabéticos. Os achados desta revisão reforçam que, embora os efeitos adversos gastrointestinais sejam frequentes, eles são predominantemente leves a moderados e não superam os benefícios proporcionados pelo tratamento. Assim, o perfil de segurança identificado sustenta a utilização desses medicamentos na prática clínica, desde que acompanhada por monitoramento adequado e orientação individualizada, favorecendo maior adesão ao tratamento e melhores resultados em longo prazo.

REFERÊNCIAS

ARONNE, Louis J. et al. **Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial.** JAMA, Chicago, v. 331, n. 1, p. 38-52, 2024.

BUCKERIDGE, Clare et al. **Efficacy and safety of danuglipron (PF-06882961) in adults with obesity: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study.** Diabetes, Obesity and Metabolism, Hoboken, 2025.

CHEN, Kang et al. **Beinaglutide for weight management in Chinese individuals with overweight or obesity: a phase 3 randomized controlled clinical study.** Obesity, Silver Spring, v. 32, 2024.

GARVEY, W. Timothy et al. **Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial.** Nature Medicine, London, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, 2022.

JASTREBOFF, Ania M. et al. **Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.

LINCOFF, A. Michael et al. **Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 389, n. 24, p. 2221-2232, 2023.

LINGVAY, Ildiko et al. **Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics.** Obesity, Silver Spring, v. 31, n. 1, p. 111-122, 2023.

PACKER, Milton et al. **Influence of type 2 diabetes on the effects of tirzepatide in patients with heart failure and a preserved ejection fraction with obesity: a prespecified stratification-based analysis.** Journal of the American College of Cardiology, Washington, 2025.

PRATT, Edward et al. **Safety, tolerability and pharmacology of orforglipron, a non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in healthy participants: a phase 1 study.** Clinical Pharmacology in Drug Development, Hoboken, v. 12, 2023.

RUBINO, Domenica M. et al. **Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial.** JAMA, Chicago, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021.

RUBINO, Domenica M. et al. **Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial.** JAMA, Chicago, v. 327, n. 2, p. 138-150, 2022.

RYAN, Donna H. et al. **Long-term weight loss effects of semaglutide in obesity without diabetes in the SELECT trial.** Nature Medicine, London, v. 30, 2024.

WADDEN, Thomas A. et al. **Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial.** JAMA, Chicago, v. 325, n. 14, p. 1403-1413, 2021.

WHARTON, Sean et al. **Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 389, n. 10, p. 877-888, 2023.

WHARTON, Sean et al. **Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity.** New England Journal of Medicine, Boston, 2025.

WHARTON, Sean et al. **Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist for obesity treatment.** New England Journal of Medicine, Boston, 2025.

WILDING, John P. H. et al. **Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity.** New England Journal of Medicine, Boston, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.

WILDING, John P. H. et al. **Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension.** Diabetes, Obesity and Metabolism, Hoboken, v. 24, n. 8, p. 1553-1564, 2022.

ZOU, Yang et al. **Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple-dose noiiiglutide (SHR20004), a novel GLP-1 receptor agonist, in Chinese obese subjects without diabetes mellitus.** Diabetes, Obesity and Metabolism, Hoboken, 2025.

