

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 NA OBESIDADE PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS IN PEDIATRIC OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Jefferson Teixeira da Costa
Renan Arantes do Nascimento
Mariana Fortes da Silva
Marcos Patrick Patrocinio Gonçalves
Guilherme Sá de Oliveira
Carlos Alberto Bhering

RESUMO: Introdução: A obesidade infantojuvenil constitui doença crônica multifatorial de difícil manejo exclusivamente comportamental, na qual os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) despontam como opção farmacológica de alta potência. O objetivo deste estudo é sintetizar as evidências de ensaios clínicos randomizados (ECRs) sobre a eficácia ponderal e a segurança dos GLP-1RA em crianças e adolescentes com obesidade, sem diabetes tipo 2. Métodos: Revisão sistemática conduzida conforme as diretrizes do PRISMA 2020. A seleção dos estudos (triagem e texto completo) e a extração de dados foram realizadas de forma independente por dois revisores. Foram consultadas as bases PubMed/MEDLINE, Scopus e LILACS (janeiro de 2015 a outubro de 2026). Incluíram-se ECRs duplo-cegos avaliando GLP-1RA contra placebo em indivíduos de 6 a menores de 18 anos com obesidade. O risco de viés foi avaliado de forma independente pela ferramenta RoB 2. A certeza da evidência foi avaliada desde o desfecho pelo sistema GRADE. Devido ao número reduzido e à heterogeneidade clínica dos ensaios elegíveis, os desfechos foram sintetizados de forma narrativa estruturada conforme as diretrizes SWiM. Resultados: Foram identificados 903 registros (PubMed: 314, Scopus: 300, LILACS: 289). Após a eliminação de 589 registros duplicados, 314 estudos foram submetidos à triagem por leitura de título e resumo, dos quais 258 foram excluídos por não atenderem ao escopo da investigação. Recuperaram-se 56 relatórios em texto completo, sendo 51 excluídos com justificativas documentadas e 5 ECRs incluídos. A liraglutida 3,0 mg/dia reduziu o escore-z de IMC em -0,22 (IC 95%: -0,37 a -0,08; $p = 0,002$) e o IMC relativo em -4,64 pontos percentuais (p.p.) em 56 semanas em adolescentes. A semaglutida semanal de 2,4 mg demonstrou redução placebo-subtraída de IMC de -16,7 p.p. (IC 95%: -20,3 a -13,2; $p < 0,001$) em 68 semanas, com 73% atingindo perda de peso $\geq 5\%$. A exenatida XR demonstrou efeito modesto, sem significância estatística na análise por intenção de tratar (-4,1%; IC 95%: -8,6 a 0,5), com benefício apenas na análise per-protocol. Eventos gastrointestinais leves a moderados foram frequentes em ambas as moléculas. A interrupção da terapia acarretou reganho ponderal mensurável. A certeza da evidência (GRADE) foi moderada para desfechos antropométricos de eficácia e tolerabilidade geral, e baixa para eventos adversos biliares e reganho ponderal. Conclusão: Os GLP-1RA apresentam eficácia clínica consistente na redução ponderal de adolescentes com obesidade, destacando-se a superioridade da semaglutida. O risco de reganho após a descontinuação reitera o caráter crônico da patologia, demandando tratamentos continuados e vigilância quanto a eventos adversos biliares.

Palavras-chave: obesidade pediátrica. agonistas do receptor de GLP-1. Semaglutida. Liraglutida. revisão sistemática. adolescentes.

ABSTRACT: Background: Pediatric obesity is a complex, multifactorial chronic disease with limited response to lifestyle interventions alone, wherein glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA) represent an impactful pharmacological advancement. This systematic review aims to synthesize evidence from randomized controlled trials (RCTs) regarding the weight-loss efficacy and safety of GLP-1RA in children and adolescents with obesity, excluding type 2 diabetes. Methods: Systematic review conducted in adherence to the PRISMA 2020 guidelines. Study selection (screening and full-text appraisal) and data extraction were conducted independently by two reviewers. The search covered PubMed/MEDLINE, Scopus, and LILACS databases (January 2015 to October 2026). Double-blind RCTs evaluating GLP-1RA versus placebo in pediatric subjects aged 6 to < 18 years with obesity were included. Risk of bias was appraised independently using the RoB 2 tool. Certainty of evidence was assessed outcome-by-outcome using the GRADE system. Given the small number and clinical heterogeneity of eligible trials, outcomes were synthesized through a structured narrative synthesis following the SWiM guidelines. Results: A total of 903 records were identified across databases (PubMed: 314, Scopus: 300, LILACS: 289). After removing 589 duplicates, 314 records were screened by title and abstract, with 258 excluded. Full-text review was performed on 56 reports, of which 51 were excluded with documented reasons, leaving 5 RCTs included. Liraglutide 3.0 mg/day significantly reduced BMI z-score by -0.22 (95% CI: -0.37 to -0.08 ; $p = 0.002$) and relative BMI by -4.64 percentage points (p.p.) over 56 weeks in adolescents. Once-weekly semaglutide 2.4 mg induced a placebo-subtracted BMI change of -16.7 p.p. (95% CI: -20.3 to -13.2 ; $p < 0.001$) at week 68, with 73% achieving $\geq 5\%$ weight reduction. Exenatide XR showed a modest effect, without statistical significance in the intention-to-treat analysis (-4.1% ; 95% CI: -8.6 to 0.5), with benefit only in the per-protocol analysis. Transient gastrointestinal adverse events predominated across molecules. Weight regain was observed following treatment cessation. Certainty of evidence (GRADE) was moderate for anthropometric efficacy outcomes and overall tolerability, and low for biliary adverse events and weight regain. Conclusion: GLP-1RA demonstrate consistent efficacy in pediatric obesity management, with semaglutide exhibiting superior weight reduction. The observed weight rebound after withdrawal underscores obesity as a chronic condition requiring sustained therapeutic strategies and vigilant monitoring of biliary events.

Keywords: pediatric obesity. glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Semaglutide. Liraglutide. systematic review. adolescents.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência global da obesidade infantojuvenil atingiu proporções pandêmicas nas últimas décadas, configurando um dos desafios de saúde pública mais prementes da contemporaneidade (1). Caracterizada pelo acúmulo excessivo e disfuncional de tecido adiposo, a condição correlaciona-se precocemente com complicações cardiometabólicas, esteatose hepática associada à disfunção metabólica, distúrbios osteoarticulares e impacto psicossocial desfavorável (2). As abordagens tradicionais fundamentadas unicamente em intervenções de estilo de vida, abrangendo reeducação alimentar e incremento da atividade física, exibem modesta taxa de sustentação no longo prazo, frequentemente limitada por adaptações neuroendócrinas compensatórias que favorecem o reganho ponderal (3).

Diante das limitações do manejo comportamental isolado, a elucidação das vias regulatórias do apetite e do balanço energético impulsionou o desenvolvimento de intervenções farmacológicas direcionadas. Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA) mimetizam a ação do hormônio incretina endógeno GLP-1, retardando o esvaziamento gástrico e modulando os circuitos neuronais hipotalâmicos e mesolímbicos responsáveis pelo controle da saciedade e recompensa alimentar (4). Essa classe terapêutica consolidou-se inicialmente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e, subsequentemente, na terapêutica da obesidade em adultos, demonstrando reduções substanciais da massa corporal e melhora nos marcadores cardiometabólicos (5). **Na população pediátrica, ensaios clínicos randomizados avaliaram moléculas como liraglutida, semaglutida e exenatida. Persistem dúvidas sobre a magnitude comparativa dos efeitos, a manutenção da perda ponderal após a interrupção do tratamento, a segurança em diferentes faixas etárias e a tolerabilidade em contextos de prática clínica.**

Com o intuito de fundamentar a tomada de decisão clínica baseada em evidências, o presente estudo objetiva sintetizar sistematicamente os ensaios clínicos randomizados duplo-cegos que avaliaram a eficácia ponderal e o perfil de segurança dos agonistas do receptor de GLP-1 no manejo da obesidade em crianças e adolescentes. A pergunta estruturada de pesquisa foi formulada sob o acrônimo PICO:

3

- População (P): indivíduos de 6 a menores de 18 anos com diagnóstico clínico de obesidade, sem diabetes tipo 2;
- Intervenção (I): agonistas do receptor de GLP-1 (liraglutida, semaglutida ou exenatida);
- Comparador (C): placebo, associado ou não a intervenção de estilo de vida em ambos os braços;
- Desfechos (Outcomes, O): alterações antropométricas (score-z de IMC, percentual de alteração do IMC e proporções de perda de peso $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$), parâmetros cardiometabólicos, incidência de eventos adversos e impacto da descontinuação do tratamento.

2. MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados conduzida conforme as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

Analyses (PRISMA 2020) (11). O planejamento metodológico contemplou a pergunta PICO, critérios de elegibilidade, estratégia de busca, triagem e **extração em duplicata, avaliação do risco de viés e plano de síntese narrativa. A busca cobriu o período de janeiro de 2015 a outubro de 2026. O protocolo desta revisão não foi registrado em plataforma de registro prospectivo (PROSPERO).** O presente estudo não constitui atualização de revisão anterior. A identificação dos estudos foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no período de janeiro de 2015 a outubro de 2026, considerando-se artigos em inglês, português ou espanhol. A estratégia de busca foi elaborada para o PubMed/MEDLINE e adaptada às sintaxes das bases Scopus e LILACS, cujas linhas completas constam no Material Suplementar. A formulação aplicada no PubMed/MEDLINE consistiu em: ("Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists"[MeSH] OR "GLP-1 receptor agonist" OR GLP-1RA OR semaglutide OR semaglutida OR liraglutide OR liraglutida OR exenatide OR incretin) AND ("Pediatric Obesity"[MeSH] OR pediatric obesity OR paediatric obesity OR "obese children" OR adolescent OR "obesity, childhood") AND (randomized controlled trial[pt] OR randomized OR RCT). Não se adotou restrição quanto ao modelo de acesso aos artigos, uma vez que ensaios seminais pioneiros que alicerçaram aprovações regulatórias encontram-se publicados sob o modelo clássico de subscrição em periódicos de alto impacto (6-8,15). Coagonistas dos receptores de GIP/GLP-1, como a tirzepatida, foram mantidos fora do escopo central desta revisão por não configurarem agonistas seletivos do receptor de GLP-1, sendo mencionados apenas como contexto na discussão. Os registros foram reunidos no gerenciador de referências Mendeley para identificação e remoção rigorosa de duplicatas. A extração de dados foi realizada em duplicata independente através de formulário padronizado, abrangendo: dados bibliográficos e registro de protocolo; características demográficas e clínicas basais da coorte; detalhes do esquema posológico (titulação, dose de manutenção, via e duração do tratamento); dados de seguimento após a suspensão medicamentosa; desfechos antropométricos contínuos e categóricos (limiares de resposta de 5%, 10%, 15% e 20%); marcadores cardiometabólicos secundários; e indicadores de segurança (eventos gastrointestinais, biliares, eventos graves e descontinuações terapêuticas).

O risco de viés de cada estudo primário incluído foi avaliado de modo independente por dois revisores empregando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2* (RoB 2) (12), deliberando sobre cinco domínios:

1. Viés decorrente do processo de randomização;
2. Viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
3. Viés decorrente de dados ausentes de desfechos;
4. Viés na mensuração do desfecho; e
5. Viés na seleção dos resultados relatados.

Os domínios e a classificação global foram julgados como "baixo risco de viés", "algumas preocupações" ou "alto risco de viés". A certeza do corpo de evidências foi estabelecida para cada desfecho mediante o sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (13), implementado via plataforma GRADEpro GDT. Como foram incluídos menos de dez estudos, não se realizaram testes estatísticos formais de viés de publicação; essa limitação deve ser considerada na interpretação.

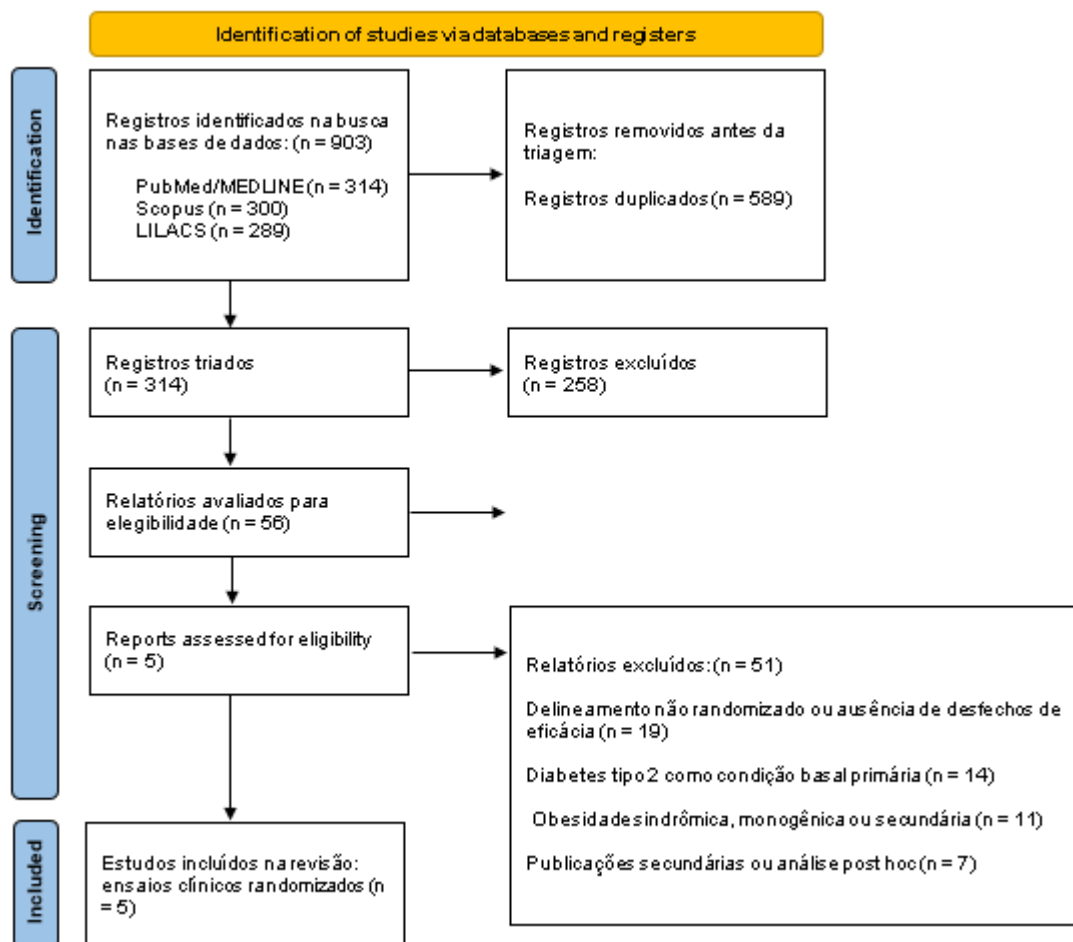
Em conformidade com a declaração *Synthesis Without Meta-analysis* (SWiM) (14), os resultados foram organizados sob uma síntese narrativa estruturada. Variáveis contínuas foram sumarizadas pelas estimativas de efeito originais acompanhadas dos seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%); **desfechos binários foram apresentados com proporções e medidas de associação quando disponíveis.**

3. RESULTADOS

3.1 Fluxo de Seleção dos Estudos

As buscas nas bases de dados bibliográficas identificaram 903 registros: 314 na PubMed/MEDLINE, 300 na Scopus e 289 na LILACS. Após a eliminação de 589 registros duplicados, 314 estudos foram submetidos à triagem por leitura de título e resumo, dos quais 258 foram excluídos por não atenderem ao escopo da investigação. Dos 56 relatórios avaliados em texto completo, 51 foram excluídos com justificativas documentadas pelos seguintes motivos: delineamento não randomizado ou ausência de desfechos de eficácia ($n = 19$); diabetes mellitus tipo 2 como condição basal primária ($n = 14$); obesidade sindrômica, monogênica ou secundária ($n = 11$); e publicações secundárias ou análise post hoc ($n = 7$) (Figura 1). Ao término do processo seletivo, 5 ensaios clínicos randomizados preencheram todos os critérios e foram incorporados à revisão sistemática. O detalhamento sequencial do processo de busca e seleção encontra-se estruturado na Figura 1 (cujo arquivo correspondente de imagem de alta resolução compõe o Material Suplementar).

Figura 1. Fluxograma PRISMA 2020 do processo de seleção dos estudos. (Nota: O fluxograma PRISMA 2020 em alta resolução é fornecido como arquivo de imagem separado no Material Suplementar).



Fonte: Adaptado de Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71 (CC BY 4.0).

3.2 Características dos Estudos Incluídos

Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo: dois de liraglutida, um de semaglutida e dois de exenatida. Os ensaios envolveram populações pediátricas com intervenções farmacológicas de administração diária ou semanal, associadas a intervenções padronizadas de estilo de vida em ambos os braços experimentais. O estudo Combat-JUDO (10) admitiu indivíduos de 10 a 18 anos com obesidade grave; embora a amplitude etária máxima alcance os 18 anos, a coorte foi considerada adequada ao escopo pediátrico do estudo por ser constituída exclusivamente por adolescentes sem diabetes tipo 2

basal. As características dos ensaios clínicos incluídos, esquemas posológicos, populações e desfechos clínicos apurados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Características metodológicas e desfechos dos ensaios clínicos randomizados com GLP-1RA em obesidade pediátrica.

Estudo e Registro	Fármaco / Posologia	População e Idade	N (Ativo vs Placebo)	Duração do Estudo	Desfechos Principais de Eficácia	Perfil de Segurança e Tolerabilidade
Kelly et al. (6)NCT02918279	Liraglutida 3,0 mg/dia via subcutânea (ou dose tolerada)	Adolescentes de 12 a < 18 anos com obesidade	N = 251(125 ativo vs 126 placebo)	56 semanas de tratamento + 26 semanas de follow-up	Δ escore-z de IMC: $-0,22$ (IC 95%: $-0,37$ a $-0,08$; $p = 0,002$); Δ relativo de IMC: $-4,64$ p.p. vs placebo; Perda de IMC $\geq 5\%$: $43,3\%$ vs $18,7\%$; Perda $\geq 10\%$: $26,1\%$ vs $8,1\%$	Eventos gastrointestinais em $64,8\%$ vs $36,5\%$; Descontinuação por eventos adversos: $10,4\%$ vs 0% ; Sem impacto adverso sobre crescimento linear ou puberdade
Weghuber et al., 2022 (STEP TEENS) (7)NCT04102189	Semaglutida 2,4 mg/semana via subcutânea	Adolescentes de 12 a < 18 anos com obesidade ou sobrepeso com comorbidade	N = 201(134 ativo vs 67 placebo)	68 semanas de intervenção duplo-cega	Δ médio no IMC: $-16,1\%$ vs $+0,6\%$ (diferença: $-16,7$ p.p.; IC 95%: $-20,3$ a $-13,2$; $p < 0,001$); Perda $\geq 5\%$: 73% vs 18% (OR: $14,0$; IC 95%: $6,3$ a $31,0$); Perda $\geq 10\%$: 62% vs 8% ; Perda $\geq 15\%$: 53% vs 5% ; Perda $\geq 20\%$: 37% vs 3%	Eventos gastrointestinais ⁷ em 62% vs 42% ; Colelitíase: 4% vs 0% ; Eventos adversos graves: 11% vs 9% ; Descontinuação por eventos adversos: 5% vs 4%

Fox et al., 2024 (SCALE Kids) (8)NCT04775082	Liraglutida 3,0 mg/dia via subcutânea	Crianças de 6 a < 12 anos com obesidade (Tanner 1 a 5)	N = 82(56 ativo vs 26 placebo)	56 semanas de tratamento + 26 semanas de follow-up	Δ % IMC: -5,8% vs +1,6% (diferença: -7,4 p.p.; IC 95%: -11,6 a -3,2; p < 0,001); Perda IMC $\geq$ 5%: 46% vs 9% (OR: 6,3; IC 95%: 1,4 a 28,8); Δ escore-z de IMC: -0,4 (IC 95%: -0,6 a -0,2)	Eventos gastrointestinais em 80% vs 54%; Eventos adversos graves: 12% vs 8%; Descontinuação por eventos: 11% vs 0%; Sem prejuízo ao desenvolvimento estatual
Fox et al., 2022 (9)NCT02496611	Exenatida XR 2,0 mg/semana via subcutânea	Adolescentes de 12 a 18 anos com obesidade grave e perda $\geq$ 5% prévia	N = 66(33 ativo vs 33 placebo)	52 semanas de seguimento pós-randomização	Δ IMC (ITT): +4,6% vs +10,1% (efeito placebo-subtraído: -4,1%; IC 95%: -8,6 a 0,5; p = 0,078); Análise per-protocol: efeito de -5,7% (IC 95%: -10,9 a -0,6; p = 0,03)	Queixas gastrointestinais discretas e autolimitadas; Ausência de hipoglicemia grave ou alterações pancreáticas
Weghuber et al., 2020 (Combat-JUDO) (10)EudraCT 2015-001628-45	Exenatida XR 2,0 mg/semana via subcutânea	Adolescentes de 10 a 18 anos com obesidade (critério OMS)	N = 44(22 ativo vs 22 placebo)	24 semanas de tratamento duplo-cego	Δ escore-z de IMC: -0,09 (IC 95%: -0,18 a 0,00; p < 0,05); Δ %IP95: -2,9 p.p. (IC 95%: -5,4 a -0,3); Δ glicemia 2h TOTG: -15,3 mg/dL; Δ colesterol total: -11,6 mg/dL	Eventos gastrointestinais em 81,8% vs 45,5%; Síncope transitória: 3 vs 0 (1 pré-intervenção); Nenhum evento adverso grave atribuído à droga

Fonte: Dados consolidados das publicações originais (6-10). p.p. = pontos percentuais; IMC = índice de massa corporal; OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; TOTG = teste de sobrecarga oral de glicose; ITT = intenção de tratar; %IP95 = percentual do percentil 95 de IMC.

3.3 Síntese Narrativa dos Desfechos de Eficácia e Cardiometabólicos

A síntese dos resultados primários atesta uma marcada disparidade de eficácia clínica entre os princípios ativos avaliados. A liraglutida diária na dose de 3,0 mg induziu efeito médio moderado, atingindo decréscimo placebo-subtraído de -4,64 p.p. no IMC em 56 semanas no estudo de Kelly et al. (6) e de -7,4 p.p. nas crianças de 6 a menores de 12 anos avaliadas no ensaio

SCALE Kids (8). Em contrapartida, a semaglutida semanal na dose de 2,4 mg (STEP TEENS) (7) determinou benefício expressivamente superior, com redução líquida de $-16,7$ p.p. no IMC ao fim de 68 semanas (IC 95%: $-20,3$ a $-13,2$; $p < 0,001$).

Essa distinção estendeu-se aos patamares de resposta clínica ponderal: enquanto 43,3% dos adolescentes em uso de liraglutida alcançaram redução de IMC $\geq 5\%$, a semaglutida proporcionou taxa de resposta de 73% para o limiar de $\geq 5\%$, além de 62% com perda $\geq 10\%$ e 37% atingindo diminuição $\geq 20\%$. Por sua vez, a exenatida de liberação prolongada demonstrou eficácia intermediária e modesta nos dois ensaios avaliados (Combat-JUDO: $-2,9$ p.p. no %IP95; Fox et al., 2022: $-4,1\%$ na intenção de tratar e $-5,7\%$ na análise *per-protocol*). No âmbito dos parâmetros cardiometabólicos e de percepção individual de bem-estar (Tabela 2), a semaglutida destacou-se por promover redução de $-0,4$ p.p. na hemoglobina glicada (HbA_{1c}), redução sustentada da pressão arterial sistólica e atenuação da adiposidade abdominal, além de ganho clinicamente perceptível nos domínios de função física do escore IWQOL-Kids ($+6,6$ pontos versus placebo).

Tabela 2. Comparativo de eficácia primária e parâmetros cardiometabólicos secundários entre ensaios clínicos pivôs em adolescentes.

Parâmetro Clínico Analisado	Liraglutida 3,0 mg/dia (Kelly et al., 2020)	Semaglutida 2,4 mg/semana (Weghuber et al., 2022)
Diferença média no IMC (placebo-subtraída)	$-4,64$ pontos percentuais	$-16,7$ pontos percentuais (IC 95%: $-20,3$ a $-13,2$)
Redução no escore-z de IMC	Δ escore-z: $-0,22$ (IC 95%: $-0,37$ a $-0,08$)	Δ escore-z: $-1,0$ ajustado ao placebo (IC 95%: $-1,3$ a $-0,8$)
Impacto na Hemoglobina Glicada (HbA _{1c})	Diferença de $-0,13$ p.p. em relação ao placebo	Redução média de $-0,4$ p.p. ajustada ao placebo
Perfil Lipídico e Pressão Arterial	Reduções discretas na pressão sistólica; lípidos estáveis	Melhora no colesterol total, triglicérides e pressão sistólica
Circunferência da Cintura	Atenuação discreta ajustada ao placebo	Decréscimo pronunciado da adiposidade visceral
Qualidade de Vida (IWQOL-Kids)	Sem diferenças globais com significância estatística	Ganho clinicamente perceptível no conforto físico ($+6,6$ vs placebo)

Fonte: Extraído dos ensaios clínicos de Kelly et al. (6) e Weghuber et al., 2022 (7). IWQOL-Kids = Impact of Weight on Quality of Life-Lite for Kids; p.p. = pontos percentuais.

3.4 Certeza da Evidência (GRADE)

A certeza da evidência foi conduzida desfecho a desfecho pelo sistema GRADE, com julgamentos de imprecisão, inconsistência e demais domínios pertinentes. Rebaixamentos foram estabelecidos motivados pela imprecisão amostral (dimensão limitada de eventos ou intervalos de confiança amplos) e pela inconsistência clínica decorrente da variabilidade de agentes e protocolos. Os desfechos de eficácia antropométrica e tolerabilidade clínica global atingiram certeza moderada, ao passo que eventos adversos biliares e reganho ponderal pós-descontinuação foram graduados com certeza baixa, conforme sumarizado na Tabela 3.

Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência por desfecho clínico conforme o sistema GRADE.

Desfecho Clínico Avaliado	ECRs (n)	Certeza Inicial	Razões de Rebaixamento	Certeza Final
Δ escore-z de IMC	3	Alta	Imprecisão (tamanho de informação ideal não alcançado; IC 95% próximo da nulidade em subestudos)	Moderada
Δ %IP95 / Variação percentual do IMC	5	Alta	Inconsistência (magnitudes distintas entre moléculas e regimes posológicos)	Moderada
Proporção de perda ponderal $\geq$ 5%	3	Alta	Imprecisão (número restrito de eventos cumulativos e ICs amplos)	Moderada
Eventos adversos gastrointestinais	5	Alta	Imprecisão (heterogeneidade na densidade de incidência relatada)	Moderada
Eventos adversos biliares (colelitíase)	1	Alta	Imprecisão grave (evento de ocorrência rara; amostra cumulativa insuficiente)	Baixa
Descontinuação devida a eventos adversos	5	Alta	Imprecisão (baixo número absoluto de eventos de interrupção formal)	Moderada
Reganho ponderal pós-descontinuação	2	Alta	Imprecisão e seguimento temporal restrito pós-intervenção	Baixa

Nota metodológica: Avaliação conduzida pelo sistema GRADE via plataforma GRADEpro GDT. Viés de publicação não avaliado por métodos estatísticos formais (funil/Egger) devido ao número de ensaios elegíveis inferior a dez.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026), a partir dos resultados dos estudos incluídos e da avaliação da certeza da evidência conduzida nesta revisão.

4. DISCUSSÃO

4.1 Eficácia Clínica e Disparidades entre Moléculas

Enquanto a liraglutida 3,0 mg ao dia promove estabilização importante da progressão do ganho de peso e redução de magnitude moderada no IMC ($-4,64$ a $-7,4$ p.p.), a semaglutida 2,4 mg semanal introduz um patamar de magnitude clínica sem paralelo histórico em pediatria, refletido pela contração de $-16,7$ p.p. no IMC em 68 semanas, ainda que os resultados variem entre moléculas, populações, desfechos e períodos de acompanhamento. A capacidade da semaglutida de propiciar perdas iguais ou superiores a 15% e 20% em parcelas substanciais da população estudada aproxima seus resultados daqueles descritos em coortes submetidas à cirurgia bariátrica na adolescência. Esses achados encontram alinhamento com a literatura meta-analítica. A meta-análise de Sedenho-Prado et al. (16), reunindo 8 ensaios e 715 participantes pediátricos, evidenciou decréscimos significativos no IMC (diferença média padronizada, DMS $-0,67$; IC 95%: $-0,89$ a $-0,44$), na massa corporal (DMS $-0,60$; IC 95%: $-0,80$ a $-0,41$) e na circunferência abdominal (DMS $-0,40$; IC 95%: $-0,61$ a $-0,18$). Da mesma forma, as meta-análises de Kotecha et al. (17) e a meta-análise em rede de Shamim et al. (18) ratificam a hierarquia de eficácia da classe, posicionando a semaglutida no topo da potência ponderal pediátrica, seguida de liraglutida e exenatida.

4.2 Segurança, Tolerabilidade e Eventos Gastrointestinais

O perfil de segurança dos GLP-1RA na faixa pediátrica mostrou-se análogo àquele extensamente estabelecido na clínica de adultos. Identificaram os sintomas gastrintestinais como as queixas adversas mais frequentes, compreendendo primariamente náuseas, vômitos e diarreia transitórios, com pico de incidência temporal concentrado nos períodos de escalonamento inicial da posologia. O estudo Combat-JUDO (10) confirmou a mesma dinâmica com exenatida XR, documentando eventos gastrintestinais em 81,8% dos adolescentes medicados versus 45,5% no braço placebo, a maioria classificada como leve.

Embora o perfil geral de tolerabilidade seja manejável por meio de titulação gradativa, a identificação de colelitíase em 4% dos adolescentes sob uso de semaglutida no STEP TEENS exige vigilância médica contínua. Esse agravamento associa-se tanto ao decréscimo na motilidade da vesícula biliar induzido pelas incretinas quanto à rápida mobilização lipídica secundária ao

emagrecimento vultoso. Por outro lado, confirma-se como dado de alta relevância a ausência de repercussões nocivas sobre o ritmo de crescimento linear, estadiamento puberal de Tanner ou evidência de pancreatite aguda medicamentosa nos ensaios analisados.

4.3 O Desafio do Reganho Ponderal Pós-Descontinuação

Um dos dados clínicos mais relevantes sintetizados nesta revisão concerne à reversibilidade dos ganhos antropométricos após o término do tratamento ativo. Conforme observado na fase de seguimento de 26 semanas do estudo de Kelly et al. (6), a suspensão farmacológica foi sucedida por reganho de peso e inflexão progressiva do escore-z de IMC em direção aos níveis basais.

Esse fenômeno corrobora o conceito biológico da obesidade como uma enfermidade crônica, recidivante e regulada por intensos mecanismos neuroendócrinos contrarregulatórios. A interrupção da ativação dos receptores de GLP-1 restabelece a velocidade prévia de esvaziamento gástrico e reativa as vias orexígenas do hipotálamo, restabelecendo o balanço calórico positivo. Esse comportamento ganha respaldo quantitativo no trabalho de metarregressão não linear de Budini et al. (19), que demonstrou a recuperação de aproximadamente 60% do peso perdido no primeiro ano após a suspensão da medicação, estabilizando em patamar médio de 75,3% de reganho. Esses dados desautorizam abordagens farmacológicas meramente pontuais ou descontinuadas, apontando para a necessidade imperiosa de modelos de cuidado crônico de longo prazo.

12

4.4 Perspectivas Futuras: Expansão Etária e Novos Coagonistas

O horizonte terapêutico da obesidade pediátrica está em acelerada transição. A recente publicação do estudo SCALE Kids (Fox et al., 2025) (8), que estendeu o uso de liraglutida a crianças de 6 a menores de 12 anos, oferece precedentes cruciais para a intervenção no período pré-puberal, fase na qual a interrupção precoce da adiposidade pode prevenir lesões vasculares e disfunções metabólicas permanentes.

Simultaneamente, os fármacos com mecanismo coagonista despontam como uma nova fronteira. A tirzepatida, coagonista dos receptores de GIP e GLP-1, demonstrou no ensaio SURPASS-PEDS (15) expressiva potência clínica em adolescentes com diabetes mellitus tipo 2, com reduções de IMC de até 11,2% na semana 30. Deve-se ressaltar, todavia, que o foco no

diabetes tipo 2 situou tal estudo fora dos critérios de inclusão primária deste trabalho. No campo exclusivo da obesidade pediátrica, aguardam-se os desfechos do estudo SURMOUNT-ADOLESCENTS-2 (NCT06439277), em andamento com adolescentes de 12 a menores de 18 anos, e do estudo ADVANCE-SURMOUNT-KIDS (NCT07817875), que avaliará crianças de 6 a menores de 12 anos.

4.5 Limitações da Evidência

A apreciação dos resultados compilados deve considerar as limitações metodológicas do estado da arte. A base empírica fundamenta-se em um número restrito de ensaios, limitando as análises de subgrupos e a avaliação de viés de publicação. A duração máxima dos períodos de intervenção duplo-cega chega a 68 semanas; a eficácia e a segurança em prazos mais longos permanecem incertas. Os participantes randomizados nos estudos pivotais concentraram-se predominantemente em indivíduos de etnia branca em centros de pesquisa de países de alta renda, restringindo a generalização clínica a populações latino-americanas, asiáticas e africanas. Os ensaios pivotais de liraglutida e semaglutida foram financiados pela Novo Nordisk, e o ensaio Combat-JUDO recebeu apoio da AstraZeneca e de agências públicas europeias e suecas, o que demanda rigorosa vigilância científica quanto a potenciais vieses de reporte. As amostras populacionais excluíram indivíduos com obesidade monogênica grave, lesões hipotálamicas e etiologias secundárias induzidas por psicotrópicos, populações com alta vulnerabilidade clínica que demandam elucidação específica.

13

5. CONCLUSÃO

Os agonistas do receptor de GLP-1 constituem intervenção farmacológica de alta eficácia na redução de massa corporal e melhora de parâmetros cardiometabólicos em adolescentes com obesidade, destacando-se a superioridade clínica expressiva demonstrada pela semaglutida 2,4 mg, mas a comparação entre fármacos é indireta e deve ser interpretada com cautela. O perfil toxicológico revelou-se manejável, centrado em manifestações gastrointestinais autolimitadas durante a titulação, embora a ocorrência de colelitíase exija vigilância médica criteriosa. A documentação inequívoca de reganho ponderal após a descontinuação farmacológica sedimenta a compreensão da obesidade pediátrica como patologia crônica e biologicamente defendida, demandando estratégias terapêuticas estruturadas de longa permanência. São necessários

futuros ensaios multicêntricos de longo prazo que contemplem populações com maior representatividade étnico-social e investiguem os coagonistas hormonais em faixas etárias mais precoces.

DECLARAÇÕES

- Contribuições dos autores (CRediT): Jefferson Teixeira da Costa participou da conceitualização, investigação, análise formal e redação do rascunho original. Renan Arantes do Nascimento participou da metodologia, curadoria dos dados, validação e revisão crítica. Mariana Fortes e Marcos Patrick Patrocinio Gonçalves participou da investigação, validação e estruturação visual dos dados. Carlos Alberto Bhering participou da supervisão, orientação metodológica, administração do projeto, revisão crítica e aprovação final da versão submetida.

- Conflitos de interesses: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse financeiros, pessoais ou institucionais relacionados ao presente manuscrito.

- Financiamento: O presente trabalho não recebeu apoio financeiro específico ou concessão de bolsas de agências governamentais, entidades privadas ou organizações sem fins lucrativos.

- Disponibilidade de dados e material suplementar: Todos os dados pertinentes sintetizados constam no corpo deste artigo. O Material Suplementar encontra-se depositado e é composto exatamente por dois arquivos: (1) o checklist PRISMA 2020 preenchido (com destaque para os itens 14 e 21, referentes à avaliação e à apresentação da certeza da evidência); e (2) o fluxograma PRISMA 2020 em alta resolução (Figura 1). Demais informações e planilhas de extração poderão ser solicitadas ao autor correspondente.

- Declaração sobre uso de inteligência artificial: Declara-se que ferramentas de inteligência artificial generativa foram empregadas exclusivamente para revisão gramatical e estilística do texto, sem geração de conteúdo científico, análise de dados ou redação de resultados, cabendo aos autores humanos a inteira responsabilidade pelo rigor metodológico e pela integridade das análises reportadas.

REFERÊNCIAS

1- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-

based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3.

2- Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. doi:10.1210/jc.2016-2577.

3- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-1598. doi:10.1056/NEJMc1105816.

4- Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*. 2019;30:72-130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010.

5- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoA2032183.

6- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoA1916038.

7- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(24):2245-2257. doi:10.1056/NEJMoA2208601.

8- Fox CK, Barrientos-Pérez M, Hadjiyannakis S, et al. Liraglutide for children 6 to <12 years of age with obesity — a randomized trial. *N Engl J Med*. 2025;392(6):555-565. doi:10.1056/NEJMoA2407379. Epub 2024 Sep 10.

9- Fox CK, Marlatt KL, Rudser KD, Kelly AS. Exenatide for weight-loss maintenance in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(5):1105-1115. doi:10.1002/oby.23395.

10- Weghuber D, et al. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes*. 2020;15(7):e12624. doi:10.1111/ijpo.12624.

11- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

12- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898.

13- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39589.470347.AD.

- 14- Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) reporting guideline: reporting guideline for systematic reviews without meta-analysis. *BMJ*. 2020;368:l6890. doi:10.1136/bmj.l6890.
- 15- Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2025;406(10511):1484-1496. doi:10.1016/S0140-6736(25)01774-X.
- 16- Sedenho-Prado LG, Yugar LBT, Whitaker AR, et al. Metabolic outcomes and safety of GLP-1 receptor agonists in children and adolescents with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2025;49(8):1469-1479. doi:10.1038/s41366-025-01790-w.
- 17- Kotecha P, et al. Efficacy and safety of GLP-1 RAs in children and adolescents with obesity or type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2025;179(12):1308-1317. doi:10.1001/jamapediatrics.2025.3243.
- 18- Shamim MA, Patil A, Amin U, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in adolescents with overweight or obesity with or without type 2 diabetes multimorbidity — a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(10):4302-4317. doi:10.1111/dom.15777.
- 19- Budini B, Luo S, Tam M, et al. Trajectory of weight regain after cessation of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and nonlinear meta-regression. *eClinicalMedicine*. 2026;93:103796. doi:10.1016/j.eclinm.2026.103796.