

Efeitos adversos dos análogos do GLP-1: Uma revisão sistemática

Adverse effects of GLP-1 analogues: A systematic review

Efectos adversos de los análogos de GLP-1: Una revisión sistemática

Recebido: 23/12/2024 | Revisado: 03/01/2025 | Aceitado: 05/01/2025 | Publicado: 08/01/2025

Bárbara Natália Corrêa dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9410-0955>

UDI Hospital/ Rede D'or São Luiz, Brasil

E-mail: barbara.ncorrea@hotmail.com

Rogério Soares Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5549-4584>

UDI Hospital/ Rede D'or São Luiz, Brasil

E-mail: rogeriocastro79@hotmail.com

Resumo

O crescente uso dos análogos do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs) no tratamento de obesidade e comorbidades associadas tem gerado interesse na avaliação de seus efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais. Nesta perspectiva, o presente estudo tem como objetivo analisar os efeitos adversos associados ao uso dos análogos do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs), com base em uma revisão sistemática de estudos clínicos. Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura, cuja busca de dados foi realizada nas bases PUBMED, LILACS e SCIELO. Inicialmente, foram identificados 1.696 artigos na busca inicial, e após a avaliação dos títulos e resumos, seguida pela seleção e análise detalhada dos artigos, 11 estudos foram considerados elegíveis para compor esta revisão sistemática. A amostra total compreendeu aproximadamente 23.596 indivíduos. Verificou-se uma predominância de participantes do sexo feminino na maioria dos estudos, e a faixa etária dos envolvidos variou, em média, de 14,6 a 69 anos. Os efeitos adversos mais comuns e frequentes são, em sua maioria, leves a moderados, como sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, constipação, entre outros. Contudo, alguns estudos também identificaram efeitos adversos graves em determinados pacientes, ressaltando a necessidade de monitoramento clínico durante o tratamento. Em conclusão, embora os análogos do GLP-1 apresentem benefícios clínicos significativos, é essencial o acompanhamento contínuo dos pacientes para gerenciar os efeitos adversos, garantindo a segurança e a adesão ao tratamento a longo prazo.

Palavras-chave: Análogos do GLP-1; Efeitos adversos; Tratamento.

Abstract

The increasing use of glucagon-like peptide-1 receptor analogs (GLP-1RAs) in the treatment of obesity and associated comorbidities has generated interest in evaluating their adverse effects, particularly gastrointestinal ones. In this context, the present study aims to analyze the adverse effects associated with the use of GLP-1 receptor analogs (GLP-1RAs), based on a systematic review of clinical studies. This was a systematic literature review, with data search conducted in the PUBMED, LILACS, and SCIELO databases. Initially, 1,696 articles were identified in the initial search, and after evaluating titles and abstracts, followed by the selection and detailed analysis of the articles, 11 studies were deemed eligible to be included in this systematic review. The total sample comprised approximately 23,596 individuals. There was a predominance of female participants in most of the studies, and the age range of the participants varied on average from 14.6 to 69 years. The most common and frequent adverse effects were, for the most part, mild to moderate, such as gastrointestinal symptoms, including nausea, vomiting, diarrhea, constipation, among others. However, some studies also identified severe adverse effects in certain patients, highlighting the need for clinical monitoring during treatment. In conclusion, although GLP-1 analogs offer significant clinical benefits, continuous patient monitoring is essential to manage adverse effects, ensuring safety and long-term adherence to treatment.

Keywords: GLP-1 analogs; Adverse effects; Treatment.

Resumen

El creciente uso de los análogos del receptor de péptido similar al glucagón (GLP-1RAs) en el tratamiento de la obesidad y las comorbilidades asociadas ha generado interés en la evaluación de sus efectos adversos, especialmente los gastrointestinales. En este contexto, el presente estudio tiene como objetivo analizar los efectos adversos asociados al uso de los análogos del receptor de péptido similar al glucagón (GLP-1RAs), basándose en una revisión sistemática de estudios clínicos. Se trató de una revisión sistemática de la literatura, con la búsqueda de datos realizada en las bases PUBMED, LILACS y SCIELO. Inicialmente, se identificaron 1.696 artículos en la búsqueda inicial, y tras la evaluación de los títulos y resúmenes, seguida de la selección y análisis detallado de los artículos, 11 estudios fueron

considerados elegibles para componer esta revisión sistemática. La muestra total comprendió aproximadamente 23.596 individuos. Se verificó una predominancia de participantes del sexo femenino en la mayoría de los estudios, y el rango de edad de los involucrados varió en promedio de 14,6 a 69 años. Los efectos adversos más comunes y frecuentes son, en su mayoría, leves a moderados, como síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, entre otros. Sin embargo, algunos estudios también identificaron efectos adversos graves en determinados pacientes, lo que resalta la necesidad de monitoreo clínico durante el tratamiento. En conclusión, aunque los análogos del GLP-1 presentan beneficios clínicos significativos, es esencial el seguimiento continuo de los pacientes para gestionar los efectos adversos, garantizando la seguridad y la adhesión a largo plazo al tratamiento.

Palabras clave: Análogos del GLP-1; Efectos adversos; Tratamiento.

1. Introdução

O *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) e a obesidade são considerados problemas de saúde pública de grande relevância global, em razão de sua elevada prevalência e dos impactos significativos sobre a qualidade de vida, a longevidade e os sistemas de saúde. O DM2 é caracterizado por resistência à insulina e disfunção progressiva das células beta-pancreáticas, enquanto a obesidade está associada a uma série de comorbidades metabólicas, formando um conjunto de condições que aumentam substancialmente o risco cardiovascular e contribuem para a carga global de doenças crônicas. Nesse contexto, a busca por terapias eficazes, seguras e inovadoras tem sido uma prioridade no manejo dessas condições interligadas (Yanovski & Yanovski, 2021; D'Marco, et al., 2021).

Entre as abordagens terapêuticas mais promissoras, destacam-se os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs). Esses medicamentos, desenvolvidos a partir do estudo das incretinas — hormônios intestinais com papel essencial na regulação glicêmica —, demonstram eficácia no controle do DM2 e na redução de peso, além de benefícios cardiovasculares (Williams, et al., 2022). O GLP-1, especificamente, estimula a secreção de insulina de forma dependente da glicose, inibe a liberação de glucagon, reduz o apetite e retarda o esvaziamento gástrico. Essas ações multifacetadas diferenciam os GLP-1RAs de outras classes terapêuticas e ampliam seu potencial clínico (Kristensen, et al., 2019).

O avanço no desenvolvimento dessa classe de medicamentos reflete os progressos da ciência biomédica. Desde os primeiros estudos com análogos como exenatida, até moléculas mais modernas e de ação prolongada, como liraglutida, semaglutida e dulaglutida, os GLP-1RAs têm demonstrado eficácia e segurança no manejo de condições metabólicas (Wilding, et al., 2021). Entretanto, seu uso não é isento de limitações. Eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal, são frequentemente relatados, especialmente no início do tratamento, podendo impactar a adesão dos pacientes (Vilela, et al., 2024). Além disso, fatores como o custo elevado e a necessidade de administração injetável representam desafios para o acesso e a aceitação desse tratamento (Jalleh, et al., 2024).

Recentemente, novas formulações e agonistas duais que atuam nos receptores de GLP-1 e de polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIPR) ou de glucagon (GCGR) vêm sendo desenvolvidos, prometendo maior eficácia terapêutica e melhor tolerabilidade em comparação aos agentes tradicionais. No entanto, há um crescente interesse em compreender melhor os efeitos adversos associados a esses medicamentos, particularmente os impactos gastrointestinais e os riscos potenciais relacionados ao uso prolongado (Frias, et al., 2021; Nahra, et al., 2021).

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática, os efeitos adversos associados ao uso dos análogos do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs). Busca-se, assim, contribuir para uma compreensão mais ampla de sua segurança e tolerabilidade, com vistas a otimizar sua utilização no manejo de condições metabólicas.

2. Metodologia

O presente estudo tratou-se de uma revisão sistemática realizada de acordo com o protocolo definido pelas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page, et al., 2021). Foram considerados critérios de inclusão estudos primários, como pesquisas transversais, estudos de coorte, ensaios clínicos randomizados e relatos de casos, que investigaram a utilização de agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs) e seus efeitos adversos. Não houve restrição de idioma, e foram considerados apenas estudos publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos revisões, duplicatas e artigos publicados há mais de cinco anos.

A questão norteadora foi estruturada conforme a abordagem PICO (Pacientes, Intervenção, Comparação e Outcome/desfecho) como base para a formulação da pergunta científica e seleção dos estudos relevantes (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégia PICO utilizada na revisão.

P: pacientes	Pacientes tratados com análogos do GLP-1.
I: intervenção	Uso de análogos do GLP-1 em qualquer dose ou formulação disponível.
C: comparação	Placebo ou outros tratamentos alternativos para as mesmas condições.
O: desfecho	Incidência, tipos e gravidade de efeitos adversos associados ao uso dos análogos do GLP-1.

Fonte: Autores (2024).

Portanto, com base nesta estratégia, elaborou-se a seguinte pergunta: “Quais são os principais efeitos adversos associados ao uso dos análogos do GLP-1, e quais as evidências disponíveis sobre sua segurança e tolerabilidade?”.

As buscas foram realizadas em novembro de 2024. As bases utilizadas foram: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/National Library of Medicine* (MEDLINE/ PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na base de dados PubMed, foram aplicados os filtros para os últimos cinco anos e para artigos com texto completo disponível. Já na base SciELO, a pesquisa foi realizada sem a aplicação de filtros. Além disso, foi realizada uma busca adicional nas referências dos estudos encontrados, com o objetivo de expandir a pesquisa e incluir estudos que não foram identificados na busca inicial.

Os descritores utilizados foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH) em português e inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR: “Análogos do GLP-1”, OU “GLP-1 analogues” e “Efeitos adversos” OU “Adverse effects”.

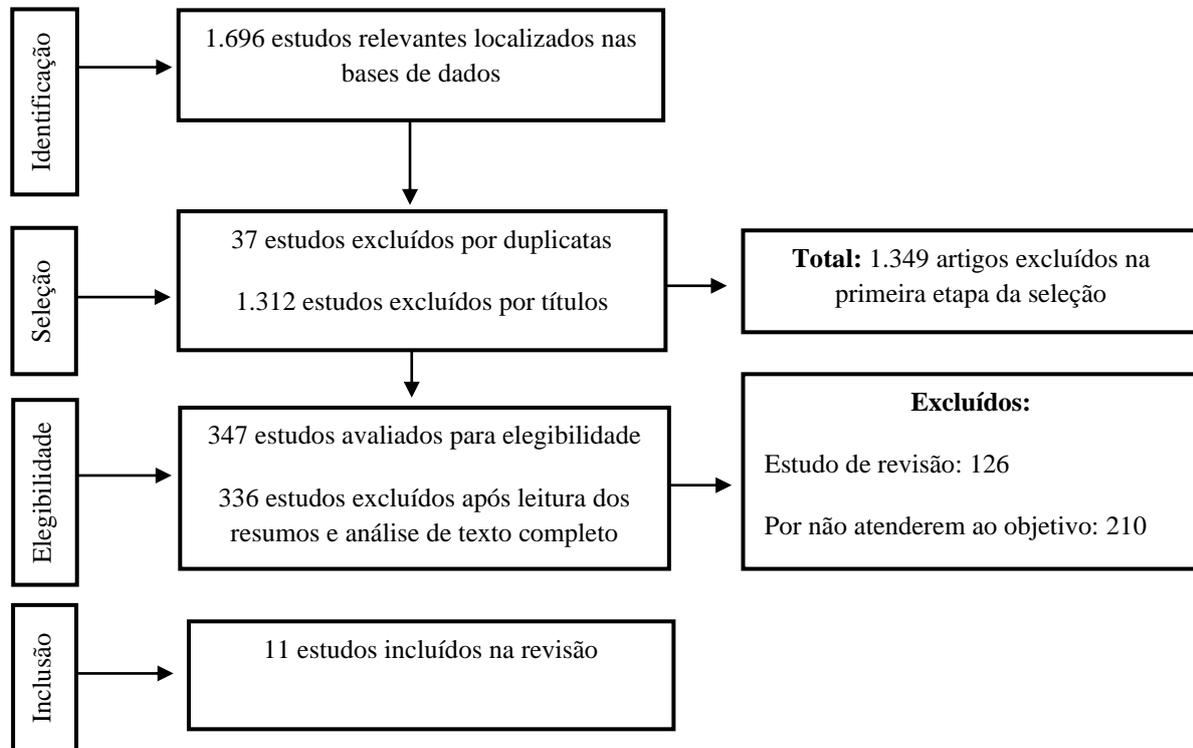
Dois pesquisadores realizaram a avaliação de todos os estudos incluídos. Os artigos potencialmente relevantes foram examinados em sua totalidade, e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por meio de diálogo. Quando necessário, um terceiro e quarto revisor foram consultados para resolver discordâncias.

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática foi realizada utilizando a ferramenta MINORS, que considera oito critérios para medir a qualidade metodológica. Esses critérios incluem: definição clara dos objetivos do estudo, inclusão de pacientes consecutivos, coleta de dados de forma prospectiva, adequação dos desfechos relatados, imparcialidade na avaliação, especificação do período de acompanhamento, minimização de perdas durante o acompanhamento e cálculo prospectivo do tamanho amostral. Cada critério é avaliado com uma pontuação de 0 (não relatado), 1 (relatado de forma inadequada) ou 2 (relatado de forma adequada). A pontuação total classifica a qualidade do estudo como baixa (menos de 5 pontos), moderada (entre 6 e 10 pontos) ou alta (mais de 11 pontos) (Slim, et al., 2003).

O processo de busca e seleção das pesquisas, inicialmente foram identificados 1.696 artigos completos, que passaram por um processo rigoroso de triagem e avaliação. Após a análise dos títulos e resumos, 1.349 estudos foram excluídos por não

atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Ao final do processo, restaram 11 estudos que cumpriram integralmente os critérios de inclusão e foram considerados nesta revisão. A Figura 1 apresenta um fluxograma detalhado que resume as etapas da seleção dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma de Pesquisa.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados

Inicialmente, foram identificados 1.696 artigos na busca inicial, e após a avaliação dos títulos e resumos, seguida pela seleção e análise detalhada dos artigos, 11 estudos foram considerados elegíveis para compor esta revisão sistemática.

Na Tabela 2 é possível verificar as características metodológicas dos estudos incluídos na revisão. Nota-se que todos os estudos eram do tipo ensaio clínico randomizado (100,0%) e estavam indexados na base de dados Pubmed (100,0%).

Tabela 2 - Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão.

Autor/ Ano	Tipo de Estudo	Periódico	Base de Dados
Wadden et al., 2019	Ensaio Clínico Randomizado	Obesity (Silver Spring)	PUBMED
Kelly et al., 2020	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Frías et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Wilding et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Friedrichsen et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	Diabetes Obes Metab	PUBMED
Roth et al., 2021	Ensaio Clínico Randomizado	Diabetes Obes Metab	PUBMED
Rubino et al., 2022	Ensaio Clínico Randomizado	JAMA	PUBMED
Wharton et al., 2023	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Lincoff et al., 2023	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED
Blüher et al., 2024	Ensaio Clínico Randomizado	Diabetologia	PUBMED
Kosiborod et al., 2024	Ensaio Clínico Randomizado	N Engl J Med	PUBMED

Fonte: Autores (2024).

A amostra total compreendeu aproximadamente 23.596 indivíduos. Verificou-se uma predominância de participantes do sexo feminino na maioria dos estudos, e a faixa etária dos envolvidos variou, em média, de 14,6 a 69 anos. As características metodológicas dos estudos selecionados estão detalhadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características das amostras e tratamentos utilizados nos estudos incluídos na revisão.

Autor/ Ano	Amostra	Análogo do GLP-1	Dosagem
Wadden et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 150 ▪ Sexo: 79,3% feminino ▪ Idade: 47,6 anos ▪ Patologia estudada: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liraglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3,0 mg por 12 semanas
Kelly et al., 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 251 ▪ Sexo: 56,8% feminino ▪ Idade: 14,6 anos ▪ Patologia estudada: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liraglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3,0 mg por 56 semanas
Frías et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 1.879 ▪ Sexo: 53,0% feminino ▪ Idade: 56,6 anos ▪ Patologia estudada: Diabetes tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tirzepatide ▪ Semaglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5, 10 ou 15 mg por 40 semanas ▪ 1 mg por 40 semanas
Wilding et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 1.961 ▪ Sexo: 74,1% feminino ▪ Idade: 46 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade/Sobrepeso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,4 mg por 68 semanas
Friedrichsen et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 72 ▪ Sexo: 61,1% masculino ▪ Idade: 42,8 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade/Sobrepeso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,4 mg por 20 semanas
Roth et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 42 ▪ Sexo: 59,5% feminino ▪ Idade: 16,9 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade hipotalâmica 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exenatida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,0 mg por 36 semanas
Rubino et al., 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 338 ▪ Sexo: 78,4% feminino ▪ Idade: 49 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade/Sobrepeso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutida ▪ Liraglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,4 mg por 68 semanas ▪ 3,0 mg por 68 semanas
Wharton et al., 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 272 ▪ Sexo: 59,0% ▪ Idade: 54,2 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade/Sobrepeso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orforglipron 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12, 24, 36 ou 45 mg por 36 semanas
Lincoff et al., 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 17.604 ▪ Sexo: 72,3% masculino ▪ Idade: 61,6 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade/Sobrepeso 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,4 mg por 104 semanas
Blüher et al., 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 411 ▪ Sexo: 52,0% masculino ▪ Idade: 57,3 anos ▪ Patologia estudada: Diabetes tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Survodutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,3, 0,9, 1,8 ou 2,7 mg por 16 semanas
Kosiborod et al., 2024	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N: 616 ▪ Sexo: 55,7% masculino ▪ Idade: 69 anos ▪ Patologia estudada: Obesidade e Diabetes tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Semaglutida 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2,4 mg por 52 semanas

Fonte: Autores (2024).

No Quadro 2, são apresentados os principais efeitos adversos observados nos estudos incluídos nesta revisão. Nota-se que os efeitos adversos mais comuns e frequentes são, em sua maioria, leves a moderados, como sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia, constipação, entre outros. Contudo, alguns estudos também identificaram efeitos adversos graves em determinados pacientes, ressaltando a necessidade de monitoramento clínico durante o tratamento.

Quadro 2 - Efeitos adversos dos tratamentos utilizados nos estudos incluídos na revisão.

Autor/ Ano	Efeitos Adversos do Análogo do GLP-1	
	Leves e Moderados	Graves
Wadden et al., 2019	▪Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, constipação	▪Asma ▪Cálculos biliares ▪Gastroenterite ▪Pneumonia ▪Infecção de ferida
Kelly et al., 2020	▪Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia	▪Transtornos psiquiátricos
Frías et al., 2021	▪Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, redução do apetite, constipação, dor abdominal	▪NR
Wilding et al., 2021	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos	▪NR
Friedrichsen et al., 2021	▪Diminuição do apetite ▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas e diarreia	▪NR
Roth et al., 2021	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos e diarreia	▪NR
Rubino et al., 2022	▪Distúrbios gastrointestinais: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, constipação, dor abdominal ▪Fadiga	▪Distúrbios gastrointestinais graves ▪Reações alérgicas ▪Desordens hepáticas ▪Desordens psiquiátricas ▪Desordens cardiovasculares
Wharton et al., 2023	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas, constipação, vômitos, diarreia e eructação.	▪NR
Lincoff et al., 2023	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos	▪Distúrbios cardíacos ▪Infecções e infestações ▪Distúrbios do sistema nervoso ▪Distúrbios relacionados à vesícula biliar ▪Insuficiência renal aguda ▪Pancreatite aguda
Blüher et al., 2024	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos	▪NR
Kosiborod et al., 2024	▪Distúrbios gastrointestinais: náuseas e vômitos	▪Distúrbios cardíacos: arritmia ▪Infecção

Fonte: Autores (2024).

O Quadro 3 mostra a avaliação metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática, de acordo com a escala MINORS.

Quadro 3 - Escala MINORS: 0 (não relatado), 1 (relatado, mas inadequado) ou 2 (relatado e adequado). A qualidade de cada estudo incluído foi definida a partir do score total como ruim (<5), regular (6-10) ou boa (≥ 11).

Estudo	A	B	C	D	E	F	G	H	Pontuação	Qualidade do Estudo
Wadden et al., 2019	2	2	1	2	0	2	0	0	9	Regular
Kelly et al., 2020	2	2	1	1	0	2	1	0	11	Boa
Frías et al., 2021	2	2	1	2	0	2	1	0	10	Regular
Wilding et al., 2021	2	2	1	2	0	2	0	0	9	Boa
Friedrichsen et al., 2021	2	2	1	1	0	2	1	0	11	Regular
Roth et al., 2021	2	2	1	2	1	2	1	0	11	Boa
Rubino et al., 2022	2	2	2	2	0	2	0	0	10	Boa
Wharton et al., 2023	2	2	2	2	1	2	0	0	11	Boa
Lincoff et al., 2023	2	2	2	2	1	2	0	0	11	Boa
Blüher et al., 2024	2	2	1	2	0	2	0	0	9	Boa
Kosiborod et al., 2024	2	2	1	2	0	2	0	0	9	Boa

Legenda: A: Objetivo claro; B: Inclusão de pacientes consecutivos; C: Coleta prospectiva de dados; D: Resultados apropriados; E: Avaliação imparcial; F: Período de acompanhamento; G: Perdas de seguimento <5%; H: Cálculo prospectivo do tamanho do estudo. Fonte: Autores (2024).

Com relação à avaliação da qualidade metodológica, dos onze artigos avaliados pela Escala MINORS, 08 tiveram classificação boa (Blüher et al., 2024; Kelly et al., 2020; Kosiborod et al., 2024; Lincoff et al., 2023; Roth et al., 2021; Rubino et al., 2022; Wharton et al., 2023; Wilding et al., 2021) e 03 foram classificados em regular (Frías et al., 2021; Friedrichsen et al., 2021; Wadden et al., 2019), como mostrado no Quadro 3.

4. Discussão

A análise conjunta dos estudos apresentados evidencia avanços significativos no manejo da obesidade e de condições metabólicas associadas, com o uso de agonistas do receptor GLP-1 e suas variações. A eficácia desses agentes, como liraglutida, semaglutida, tirzepatide e até mesmo compostos emergentes como o orforglipron e a survodutida, destaca a relevância dessa classe terapêutica na redução do peso corporal, melhora dos fatores de risco cardiometabólicos e controle do apetite.

Os estudos avaliados apresentam um panorama abrangente dos efeitos adversos relacionados ao uso de agonistas do receptor GLP-1, explorando diferentes fármacos, populações e condições clínicas. Apesar da eficácia robusta desses medicamentos no controle de peso e no manejo de comorbidades associadas, como diabetes tipo 2 e fatores de risco cardiovascular, os efeitos adversos merecem destaque, uma vez que limitam a adesão de alguns pacientes ao tratamento, especialmente durante as fases iniciais ou de aumento de dose.

Comparando os resultados, a semaglutida, especialmente em doses mais altas (2,4 mg), destaca-se como um dos tratamentos mais eficazes em relação à perda de peso e controle glicêmico, apresentando uma redução de peso média de até 14,9% e melhora significativa de fatores como HbA1c e pressão arterial. A liraglutida, por sua vez, continua sendo uma opção valiosa, principalmente em populações específicas, como adolescentes e indivíduos que não respondem adequadamente a intervenções comportamentais isoladas. Terapias emergentes, como o tirzepatide e o orforglipron, também apresentam perspectivas promissoras, especialmente o tirzepatide, que combina os efeitos dos receptores GLP-1 e do GIP, resultando em reduções significativas de peso e HbA1c. Porém, sua tolerabilidade em doses mais altas e os riscos associados à hipoglicemia devem ser cuidadosamente avaliados. Os resultados também reforçam a importância da integração de intervenções comportamentais e farmacológicas para maximizar os resultados no manejo da obesidade. No entanto, os eventos adversos

gastrointestinais foram consistentes em todos os estudos que avaliaram agonistas do receptor GLP-1 (Blüher et al., 2024; Frías et al., 2021; Friedrichsen et al., 2021; Kelly et al., 2020; Kosiborod et al., 2024; Lincoff et al., 2023; Roth et al., 2021; Rubino et al., 2022; Wadden et al., 2019; Wharton et al., 2023; Wilding et al., 2021).

Os estudos de Wadden et al. (2019) e Kelly et al. (2020) relataram que a liraglutida é frequentemente associada a eventos adversos gastrointestinais, como náuseas, constipação, vômitos e diarreia. Esses efeitos, embora geralmente leves ou moderados, levaram à descontinuação em 10,4% dos adolescentes tratados com liraglutida no estudo de Kelly et al. (2020), enquanto o estudo de Wadden et al. (2019) destacou uma maior incidência de infecções respiratórias superiores e gastroenterite. Além disso, eventos adversos graves foram raros, mas incluíram cálculos biliares e gastroenterite. Esses resultados ressaltam a importância do monitoramento clínico, especialmente durante a titulação da dose.

No estudo de Frías et al. (2021), o tirzepatide demonstrou maior prevalência de efeitos adversos gastrointestinais em doses mais altas, incluindo náuseas, diarreia e vômitos. Embora esses eventos tenham sido predominantes no período de escalonamento da dose, as taxas de descontinuação foram mais elevadas nas doses de 10 mg e 15 mg, indicando desafios de tolerabilidade em doses mais elevadas. Eventos adversos graves, embora raros, também foram mais comuns nesses grupos, reforçando a necessidade de estratégias individualizadas de dose.

A semaglutida foi consistentemente associada a eventos gastrointestinais nos estudos de Wilding et al. (2021), Friedrichsen et al. (2021), Rubino et al. (2022), Lincoff et al. (2023), e Kosiborod et al. (2024). Náuseas e diarreia foram os eventos adversos mais frequentes, sendo geralmente leves ou moderados, mas responsáveis por taxas de descontinuação variáveis, com destaque para 4,5% no estudo de Wilding et al. (2021) e 16,6% no estudo de Lincoff et al. (2023). No entanto, eventos adversos graves não foram significativamente mais prevalentes em comparação ao placebo nos estudos, com exceção de casos isolados de insuficiência renal aguda e pancreatite, que requerem atenção.

O estudo de Roth et al. (2021), que investigou a exenatida em pacientes com obesidade hipotalâmica, reportou distúrbios gastrointestinais transitórios como os eventos adversos mais comuns. Náuseas e vômitos foram predominantes, mas não resultaram em descontinuação significativa, sugerindo boa tolerabilidade geral nessa população jovem.

O estudo de Wharton et al. (2023) destacou o perfil de segurança do orforglipton, um agonista não peptídico do receptor GLP-1 administrado por via oral. Náuseas, constipação e diarreia foram eventos adversos comuns, levando à descontinuação em 10% a 17% dos participantes. Embora esses eventos sejam consistentes com outros agonistas da classe, a alta prevalência requer atenção no desenvolvimento de estratégias de manejo para melhorar a adesão.

O estudo de Blüher et al. (2024) apontou que os efeitos adversos relacionados à survodutida foram dose-dependentes, com taxas mais elevadas de náuseas e outros distúrbios gastrointestinais em doses mais altas. Embora o escalonamento lento da dose tenha sido sugerido como uma estratégia para melhorar a tolerabilidade, a prevalência de eventos adversos gastrointestinais em 77,8% dos participantes tratados com survodutida indica desafios no manejo clínico.

Esses achados corroboram estudos anteriores, que destacaram os principais efeitos colaterais dos análogos do GLP-1 descritos na literatura. Entre os mais comuns estão os gastrointestinais, como náuseas (83,33%), vômitos (83,33%), constipação (75%), diarreia (83,33%), dispepsia (41,66%) e dores abdominais (41,66%). Outros efeitos relatados incluem reações alérgicas (16,67%) e artralgia (8,33%), e também foram observados distúrbios psiquiátricos (25%), cardiovasculares (16,67%), biliares (16,67%), nervosos (16,67%), hepatobiliares (8,33%), hepáticos (8,33%), pancreáticos (8,33%), renais (8,33%), dentre outros. Esses dados reforçam a necessidade de monitoramento cuidadoso durante o uso desses medicamentos, especialmente devido à variedade e à frequência de eventos adversos registrados (Moraes, et al., 2022).

Em suma, os estudos analisados evidenciam que os agonistas do receptor GLP-1 são eficazes no manejo do peso e comorbidades associadas, mas enfrentam limitações relacionadas aos efeitos adversos, principalmente gastrointestinais. A prevalência de náuseas, diarreia e vômitos, frequentemente dependente da dose e mais intensa durante o início do tratamento,

representa um desafio para a adesão e a tolerabilidade em diversas populações. Embora os eventos adversos graves sejam raros, a necessidade de monitoramento e manejo cuidadoso é essencial para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos, destacando a importância de estratégias personalizadas para cada paciente.

5. Conclusão

Os análogos do GLP-1 demonstram eficácia no manejo da obesidade e comorbidades, promovendo perda de peso, controle glicêmico e melhora de fatores cardiometabólicos. Contudo, eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e constipação são frequentes, especialmente no início do tratamento, podendo levar à descontinuação em alguns casos. Estratégias como titulação gradual podem mitigar esses efeitos, mas a tolerabilidade ainda é um desafio clínico. Apesar dos benefícios, o uso desses medicamentos requer monitoramento cuidadoso e individualizado para maximizar adesão e resultados. Estudos futuros devem focar em estratégias para reduzir os eventos adversos, avaliar a segurança a longo prazo e explorar combinações terapêuticas, consolidando o papel dos análogos do GLP-1 no tratamento da obesidade e suas comorbidades.

Referências

- Blüher, M., Rosenstock, J., Hoefler, J., Manuel, R., & Hennige, A. M. (2024). Dose-response effects on HbA1c and bodyweight reduction of survodutide, a dual glucagon/GLP-1 receptor agonist, compared with placebo and open-label semaglutide in people with type 2 diabetes: A randomised clinical trial. *Diabetologia*, 67(3), 470-482.
- D'Marco, L., et al. (2021). SGLT2i e GLP-1RA em doenças cardiometabólicas e renais: Do controle glicêmico à inflamação e senescência do tecido adiposo. *Journal of Diabetes Research*, 2021(1), 1-17.
- Frías, J. P., Davies, M. J., Rosenstock, J., et al. (2021). Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 385(6), 503-515.
- Friedrichsen, M., Breitschaft, A., Tadayon, S., Wizert, A., & Skovgaard, D. (2021). The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(3), 754-762.
- Jalleh, R. J., Rayner, C. K., Hausken, T., Jones, K. L., Camilleri, M., & Horowitz, M. (2024). Gastrointestinal effects of GLP-1 receptor agonists: Mechanisms, management, and future directions. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 9(10), 957-964.
- Kelly, A. S., Auerbach, P., Barrientos-Perez, M., Gies, I., Hale, P. M., Marcus, C., Mastrandrea, L. D., Prabhu, N., & Arslanian, S.; NN8022-4180 Trial Investigators. (2020). A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *The New England Journal of Medicine*, 382(22), 2117-2128.
- Kosiborod, M. N., Petrie, M. C., Borlaug, B. A., Butler, J., Davies, M. J., Hovingh, G. K., Kitzman, D. W., Møller, D. V., Treppendahl, M. B., Verma, S., Jensen, T. J., Liisberg, K., Lindegaard, M. L., Abhayaratna, W., Ahmed, F. Z., Ben-Gal, T., Chopra, V., Ezekowitz, J. A., Fu, M., ... Shah, S. J.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. (2024). Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 390(15), 1394-1407.
- Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., et al. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(10), 776-785.
- Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M., Deanfield, J., Emerson, S. S., Esbjerg, S., et al.; SELECT Trial Investigators. (2023). Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 389(24), 2221-2232.
- Moraes, A. L. S. M. de., Vilela, B. S. ., Souza, B. C. ., Falleiros, I. de F. I. ., Pereira, I. L. ., & Ribeiro, J. S. O. . (2022). Adverse effects of semaglutide compared to liraglutide: an integrative literature review. *Research, Society and Development*, 11(10), e579111033181.
- Nahra, R., Wang, T., Gadde, K. M., et al. (2021). Effects of cotadutide on metabolic and hepatic parameters in adults with overweight or obesity and type 2 diabetes: A 54-week randomized phase 2b study. *Diabetes Care*, 44(6), 1433-1442.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003583.
- Roth, C. L., Perez, F. A., Whitlock, K. B., Elfers, C., Yanovski, J. A., Shoemaker, A. H., et al. (2021). A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(2), 363-373.
- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., et al.; STEP 8 Investigators. (2022). 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*, 327(2), 138-150.

- Slim, K., Nini, E., Forestier, D., Kwiatkowski, F., Panis, Y., & Chipponi, J. (2003). Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ Journal of Surgery*, 73(9), 712-716.
- Vilela, B. S., Vilela, L. S., Ribeiro, J. S. O., Monteiro, I. de L. P., & Nobre, S. O. (2024). Corticosteroid use and the risk of glaucoma: A systematic review. *Research, Society and Development*, 13(12), e49131247453.
- Wadden, T. A., Walsh, O. A., Berkowitz, R. I., Chao, A. M., Alamuddin, N., Gruber, K., Leonard, S., Mugler, K., Bakizada, Z., & Tronieri, J. S. (2019). Intensive behavioral therapy for obesity combined with liraglutide 3.0 mg: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)*, 27(1), 75-86.
- Wharton, S., Blevins, T., Connery, L., Rosenstock, J., Raha, S., Liu, R., Ma, X., Mather, K. J., Haupt, A., Robins, D., Pratt, E., Kazda, C., & König, M.; GZGI Investigators. (2023). Daily oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *The New England Journal of Medicine*, 389(10), 877-888.
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., et al.; STEP 1 Study Group. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *The New England Journal of Medicine*, 384(11), 989-1002.
- Williams, D. M., Staff, M., Bain, S. C., & Min, T. (2022). Glucagon-like peptide-1 receptor analogues for the treatment of obesity. *Touch Reviews in Endocrinology*, 18(1), 43.
- Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2021). Progress in pharmacotherapy for obesity. *JAMA*, 326(2), 129-130.