AFYA FACULDADE PORTO NACIONAL - TO

CURSO DE MEDICINA

ANA LUISA FERREIRA LABRE

VALÉRIA DE FREITAS CECCONELLO VILELA

EFEITOS ADVERSOS DOS AGONISTAS DE GLP-1 E DA TIZERPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADULTOS: UMA META-ANÁLISE

PORTO NACIONAL-TO

2025

ANA LUISA FERREIRA LABRE

VALÉRIA DE FREITAS CECCONELLO VILELA

EFEITOS ADVERSOS DOS AGONISTAS DE GLP-1 E DA TIZERPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADULTOS: UMA META-ANÁLISE

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Medicina da Afya Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientador: Dr. Marcus Vinicius Moreira Barbosa

PORTO NACIONAL-TO

2025

Afya FACULDADE
PORTO NACIONAL · TO

ANA LUISA FERREIRA LABRE

VALÉRIA DE FREITAS CECCONELLO VILELA

EFEITOS ADVERSOS DOS AGONISTAS DE GLP-1 E DA TIZERPATIDA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE EM ADULTOS: UMA META-ANÁLISE

Projeto de pesquisa submetido ao Curso de Medicina da Afya Porto Nacional, como requisito parcial para aprovação da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Aprovado em: 17 / 11 / 2025

MBarbosa

Professor: Dr. Marcus Vinicius Moreira Barbosa

Afya Porto Nacional

TalitaRLandoso

Professor(a): Me. Talita Rocha Cardoso

Afya Porto Nacional

Professor(a): Me. Taynara Fernandes

Afya Porto Nacional

PORTO NACIONAL – TO

2025

RESUMO

A obesidade representa um dos maiores desafios da saúde pública mundial, por estar associada ao aumento da morbimortalidade e a diversas comorbidades metabólicas, cardiovasculares e psicológicas. Nos últimos anos, o uso de agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida emergiu como uma das estratégias farmacológicas mais eficazes no tratamento do excesso de peso, promovendo não apenas significativa redução ponderal, mas também melhora no controle glicêmico e na qualidade de vida dos pacientes. Diante da limitação dos métodos tradicionais de emagrecimento, esses fármacos surgem como alternativas promissoras, capazes de gerar resultados expressivos e sustentáveis. No entanto, o entusiasmo clínico é acompanhado por crescentes questionamentos sobre a segurança dessas terapias e seus potenciais efeitos adversos, ainda pouco consolidados na literatura. Nesse contexto, esta pesquisa tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, os principais eventos adversos associados ao uso de liraglutida, semaglutida e tirzepatida em adultos com sobrepeso ou obesidade, discutindo sua relevância clínica, segurança e impacto na adesão terapêutica. As buscas foram realizadas nas bases MEDLINE, PubMed e LILACS, utilizando descritores padronizados em inglês e operadores booleanos. Espera-se que os resultados contribuam para ampliar o entendimento sobre os riscos gastrointestinais, biliares, pancreáticos, musculoesqueléticos e psicológicos, fornecendo subsídios científicos que orientem práticas médicas mais seguras, conscientes e humanizadas no manejo da obesidade.

Palavras-chave: Agonistas do receptor de GLP-1. Efeitos adversos. Obesidade. Segurança. Tirzepatida.

ABSTRACT

Obesity represents one of the greatest challenges in global public health, as it is associated with increased morbidity and mortality, along with multiple metabolic, cardiovascular, and psychological comorbidities. In recent years, the use of GLP-1 receptor agonists and tirzepatide has emerged as one of the most effective pharmacological strategies for treating excess body weight, promoting not only significant weight reduction but also improvements in glycemic control and quality of life. Given the limitations of traditional weight-loss methods, these drugs have become promising therapeutic alternatives capable of achieving expressive and sustained results. However, clinical enthusiasm has been accompanied by growing concerns regarding their safety and potential adverse effects, which remain inconsistently described in the literature. In this context, the present study aims to analyze, through a systematic review and meta-analysis, the main adverse events associated with the use of liraglutide, semaglutide, and tirzepatide in adults with overweight or obesity, discussing their clinical relevance, safety, and impact on treatment adherence. Searches were conducted in the MEDLINE, PubMed, and LILACS databases using standardized descriptors and Boolean combinations. The results are expected to expand understanding of gastrointestinal, biliary, pancreatic, musculoskeletal, and psychological risks, providing scientific evidence to guide safer, more conscious, and humanized clinical practices in obesity management.

Keywords: Adverse effects. GLP-1 receptor agonists. Obesity. Safety. Tirzepatide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ---------- **5**

1.1. PROBLEMA DE PESQUISA ---------- 6
1.2. HIPÓTESE ---------- 6
1.3. JUSTIFICATIVA ---------- 7

2. OBJETIVOS ---------- **8**

2.1. OBJETIVO GERAL ---------- 8
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS ---------- 8

3. REFERENCIAL TEÓRICO ---------- **8**

4. METODOLOGIA ---------- **15**

4.1. DESENHO DO ESTUDO ---------- 15
4.2. LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA ---------- 15
4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA ---------- 15
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO ---------- 16
4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ---------- 16
4.6. VARIÁVEIS ---------- 16
4.7. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE APLICAÇÃO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS ---------- 16

5. DELINEAMENTO DA PESQUISA ---------- **17**

6. ASPECTOS ÉTICOS ---------- **17**

6.1. RISCOS ---------- 17
6.2. BENEFÍCIOS ---------- 18
6.3. CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA ---------- 18

7. DESFECHO ---------- **18**

7.1. DESFECHO PRIMÁRIO ---------- 18
7.2. DESFECHOS SECUNDÁRIOS ---------- 18

8. CRONOGRAMA ---------- **19**

9. ORÇAMENTO ---------- **19**

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

10. REFERÊNCIAS----------**20**

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como uma doença crônica, multifatorial e não transmissível, caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que compromete a saúde e aumenta significativamente o risco de diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e alguns tipos de câncer. Sua prevalência vem crescendo de forma alarmante em nível global, configurando-se como um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI. Estudos recentes apontam que a obesidade não deve ser avaliada apenas pelo Índice de Massa Corporal (IMC), mas também pela distribuição da gordura corporal, especialmente a visceral, que está associada a maiores riscos cardiometabólicos (Busetto *et al*., 2024). Nesse sentido, compreender a obesidade como uma condição progressiva e de alta prevalência é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção, diagnóstico e manejo eficazes, evitando o agravamento das complicações clínicas e reduzindo seu impacto social e econômico.

Nas últimas décadas, a obesidade consolidou-se como a principal desordem nutricional em países desenvolvidos e em desenvolvimento, devido ao seu crescimento acelerado. Estima-se que mais de 115 milhões de pessoas em todo o mundo apresentem problemas relacionados ao excesso de peso, com impacto direto nos índices de morbimortalidade. Já no Brasil, em 2010 aproximadamente 40% da população adulta apresenta excesso de peso, sendo que 12,4% dos homens e 24,5% das mulheres já são obesos. Entre adolescentes, a prevalência também é preocupante, atingindo 21,7% dos meninos e 19,4% das meninas, evidenciando que o problema se inicia precocemente e tende a persistir até a vida adulta (Bianchini *et al.*, 2012).

Diante desse cenário, a farmacoterapia da obesidade tem avançado de forma significativa, consolidando-se como um recurso adjuvante fundamental ao tratamento clínico. Entre os fármacos disponíveis, destacam-se orlistate, liraglutida e a combinação bupropiona naltrexona, cada um com mecanismos distintos de atuação no controle do peso. Entretanto, os maiores avanços recentes concentram-se nos agonistas de receptores hormonais intestinais, como a semaglutida, análogo potente do GLP-1 (peptídeo semelhante ao

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

glucagon-1, e a tizerpatida, um agonista duplo de GLP-1 e GIP. Ensaios clínicos demonstram que esses fármacos promovem reduções significativas no peso corporal, além de melhorarem parâmetros metabólicos, como glicemia e perfil lipídico, configurando-se como alternativas terapêuticas promissoras (Silva; Costa; Lima, 2023).

Revisões recentes reforçam que a ação do GLP-1 na regulação da ingestão alimentar e na redução do peso corporal é altamente conservada em humanos, sendo atualmente um dos principais alvos farmacológicos no tratamento da obesidade. Os agonistas de GLP-1, como liraglutida e semaglutida, demonstraram reduções médias de 8 a 16% do peso corporal em ensaios clínicos, aproximando-se em alguns casos da eficácia da cirurgia bariátrica. Adicionalmente, novas estratégias com co-agonistas, como a combinação GLP-1/GIP presente na tirzepatida, ampliam as perspectivas para terapias ainda mais eficazes (Drucker, 2021). Apesar dos resultados clínicos promissores, o uso dessas chamadas “canetas emagrecedoras” tem sido acompanhado por relatos de efeitos adversos no tratamento da obesidade em pacientes adultos de diferentes intensidades e repercussões clínicas.

1.1. PROBLEMA DE PESQUISA

Os medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida, utilizados para o tratamento da obesidade e sobrepeso têm provocado efeitos adversos que inviabilizam sua aplicação?

1.2. HIPÓTESE

H0: O uso de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida em adultos com sobrepeso ou obesidade não está associado a um aumento significativo na ocorrência de eventos adversos clínicos ou psicológicos.

H1: O uso de medicamentos agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida em adultos com sobrepeso ou obesidade está associado a um aumento significativo na ocorrência de eventos adversos, incluindo manifestações gastrointestinais, biliares, pancreáticas, musculoesqueléticas (como sarcopenia e lombalgia) e psicológicas (como sintomas ansiosos, depressivos e alterações na qualidade de vida).

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

1.3. JUSTIFICATIVA

A obesidade consolidou-se como uma das principais doenças crônicas não transmissíveis da atualidade, com crescimento contínuo em escala mundial. No Brasil, dados recentes apontam que 61,4% da população adulta apresenta excesso de peso e 24,3% já é obesa, confirmando o caráter epidêmico da condição e a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes e seguras (Brasil, 2024). Essa prevalência tem implicações diretas sobre a morbimortalidade e o aumento da carga econômica sobre o sistema de saúde.

Nos últimos anos, os agonistas de GLP-1 e a tirzepatida revolucionaram o tratamento clínico da obesidade, proporcionando reduções de 10 a 20% do peso corporal em ensaios clínicos randomizados de grande porte, aproximando-se, em alguns casos, da eficácia da cirurgia bariátrica (Wilding *et al*., 2021; Jastreboff *et al*., 2022). Entretanto, seu perfil de segurança é fator limitante, com alta frequência de efeitos gastrointestinais, risco aumentado de doenças biliares e sinais de perda de massa magra que levantam preocupações quanto ao desenvolvimento de sarcopenia (Zeng *et al*., 2023; Locatelli; Kelly, 2024; Look *et al*., 2025). Essa repercussão na composição corporal pode ainda gerar manifestações musculoesqueléticas, como dor lombar, com impacto direto na funcionalidade e na qualidade de vida (Chen *et al*., 2023).

No campo da saúde mental, embora metanálises e agências regulatórias não tenham identificado risco consistente de suicidabilidade, alguns estudos observacionais sugerem associação com sintomas depressivos em pacientes tratados com incretínicos, o que requer avaliação crítica em revisões de segurança (Ueda *et al*., 2024; Douros *et al*., 2024; Wadden *et al*., 2024).

Diante desse cenário, justifica-se a realização de uma meta-análise voltada a integrar de forma abrangente os eventos adversos associados ao uso de medicamentos emagrecedores em adultos com sobrepeso ou obesidade. A síntese dos estudos permitirá classificar os principais efeitos relatados na literatura, abrangendo manifestações gastrintestinais, biliares, pancreáticas, musculoesqueléticas e psicológicas. Além disso, possibilitará quantificar a incidência e o risco desses eventos em curto e longo prazo, bem como identificar

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

fatores clínicos que influenciam sua ocorrência, como tempo de uso e características individuais dos pacientes.

Os resultados serão apresentados de forma sistematizada em gráficos e tabelas, favorecendo a visualização crítica dos achados e contribuindo para ampliar o conhecimento científico disponível sobre a segurança desses fármacos. Essa abordagem visa preencher lacunas existentes na literatura e fornecer subsídios para futuras investigações, reforçando a importância de monitorar não apenas os benefícios terapêuticos, mas também os potenciais repercussões físicas e psicológicas decorrentes do uso prolongado dessas medicações.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar, na literatura científica, os efeitos adversos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida no tratamento da obesidade e do sobrepeso, com o objetivo de compreender sua relevância clínica e segurança terapêutica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Classificar os principais eventos adversos do uso de medicamentos emagrecedores em adultos com sobrepeso ou obesidade;
2. Mensurar a incidência e a magnitude do risco desses eventos adversos a partir dos dados disponíveis em ensaios clínicos e estudos observacionais, destacando a frequência relatada em diferentes períodos de acompanhamento;
3. Explorar a relação entre dose, duração do tratamento e perfil de segurança, comparando diferentes moléculas e características clínicas dos pacientes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e recidivante, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, que acarreta

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

consequências metabólicas, funcionais e psicossociais relevantes. Em escala global, estima-se que mais de 650 milhões de adultos vivam com obesidade, e que, em 2022, um em cada oito indivíduos apresentasse a condição; entre adultos, 43% tinham excesso de peso e 16% obesidade, números que a posicionam entre os maiores desafios contemporâneos de saúde pública (Busetto *et al.*, 2024; Who, 2025). No Brasil, os inquéritos Vigitel mostram tendência ascendente e prevalências elevadas nas capitais, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas combinando mudança de estilo de vida e intervenções farmacológicas de maior efetividade ponderal (Brasil, 2023). Do ponto de vista clínico, a obesidade associa-se a maior mortalidade e a múltiplas complicações sendo, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica, distúrbios osteoarticulares e neoplasias, ampliando substancialmente a carga para os sistemas de saúde e comprometendo a qualidade de vida do paciente (LaVela *et al*., 2024).

A evolução epidemiológica nacional do excesso de peso e da obesidade reconfigurou a demanda por terapias antiobesidade e trouxe decisões regulatórias com impacto direto na “epidemiologia do uso” no país. Em 2025, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) recomendou, em pareceres preliminares, não incorporar ao SUS os análogos incretínicos avaliados para tratamento da obesidade, decisão ancorada em custo-efetividade e no impacto orçamentário projetado (Conitec, 2025a; Conitec, 2025b). No mesmo período, a Anvisa passou a exigir retenção de receita para a dispensação ambulatorial desses fármacos, com implementação em junho de 2025, motivada por preocupações de segurança do paciente e uso fora das indicações (Anvisa, 2025a; Anvisa, 2025b). Em termos de correlação, a alta prevalência de obesidade sustenta a pressão assistencial, mas a ausência de incorporação nacional e o maior controle regulatório deslocam o uso para o setor suplementar e para contextos públicos muito específicos — o que, por consequência, concentra a observação de eventos adversos e descontinuações em nichos de maior acesso (Brasil, 2023; Conitec, 2025a; Conitec, 2025b; Anvisa, 2025a; Anvisa, 2025b).

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

Durante décadas, o manejo da obesidade se apoiou nas intervenções de estilo de vida (reeducação alimentar, atividade física estruturada e apoio comportamental) que seguem como base do cuidado. Na prática, porém, sua efetividade populacional é limitada pela dificuldade de manter adesão no longo prazo e por adaptações biológicas ao emagrecimento (aumento do apetite, redução do gasto energético de repouso e maior eficiência metabólica), mecanismos que favorecem o reganho ponderal mesmo após planos bem conduzidos. (Shi *et al*., 2022; Sumithran *et al*., 2011; MacLean *et al.,* 2015). Em outras palavras, o organismo responde à perda de peso com um conjunto redundante de mecanismo homeostáticos que pressiona o peso para cima, por isso, a abordagem clínica sustentável costuma requerer recursos adjuvantes que auxiliem na indução e, principalmente, na manutenção de perdas clinicamente significativas (> 5-10%) (Greenway, 2015).

Nesse contexto, a farmacoterapia consolidou-se como adjuvante para pessoas com resposta insuficiente às abordagens não farmacológicas ou com alto risco cardiometabólico. Os maiores avanços recentes concentram-se nos agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs), como liraglutida e semaglutida, e nos agonistas duais GLP-1/GIP, representados pela tirzepatida. Esses fármacos atuam mimetizando incretinas, hormônios intestinais envolvidos no controle da saciedade, no retardo do esvaziamento gástrico e na regulação da glicemia. Ensaios clínicos de grande porte demonstraram que os GLP-1 proporcionam reduções médias de 8% a 16% do peso corporal, enquanto a tirzepatida pode alcançar reduções superiores a 20%, resultados que se aproximam dos obtidos pela cirurgia bariátrica (Drucker, 2021; Wilding *et al*., 2021; Jastreboff *et al*., 2022). Além da perda ponderal, essas medicações melhoram parâmetros cardiometabólicos, como hemoglobina glicada, perfil lipídico e pressão arterial, reforçando sua relevância clínica (Rico-Fontalvol *et al*., 2024).

Sob a perspectiva fisiológica do eixo incretínico, entendido como o fenômeno pelo qual uma carga de glicose por via oral desencadeia resposta insulínica superior à mesma carga por via intravenosa devido à ação de hormônios intestinais, o intestino, o pâncreas e o sistema nervoso central (SNC)

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

operam de forma integrada. No epitélio intestinal, células enteroendócrinas secretam o polipeptídeo insulinotrópico e peptídeo semelhante ao glucagon. Estas substâncias retardam o esvaziamento gástrico e reduzem a ingestão energética por vias entero-vagais que projetam ao tronco encefálico e a núcleos hipotalâmicos.

No hipotálamo, existem dois grupos principais de neurônios que controlam o apetite. Os neurônios POMC/CART (pró-opiomelanocortina /transcrito regulado por cocaína e anfetamina), têm efeito anorexígeno, ou seja, ajudam a reduzir a fome e aumentar a saciedade. Já os neurônios NPY/AgRP (neurônios neuropeptídeo Y / peptídeo relacionado à agouti), exercem o efeito oposto, sendo orexigênicos, isto é, estimulam o apetite. Esses sistemas trabalham de forma integrada para manter o equilíbrio energético do corpo.

O hormônio GIP (peptídeo inibidor gástrico) tem uma importante função de estimular a liberação de insulina após a ingestão de alimentos, principalmente em pessoas sem diabetes. Entretanto, em pacientes com diabetes tipo 2, essa ação do GIP se torna menos eficaz, caracterizado pela redução da resposta do organismo aos hormônios que regulam a glicose (Holst, 2020; Kuhre *et al*., 2021; Drucker, 2022; Nauck; Meier, 2023; Zheng *et al*., 2024).

Tanto o GLP-1 quanto o GIP são hormônios com ação curta porque são rapidamente degradados pela enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidase-4). Essa enzima quebra os hormônios poucos minutos após serem liberados, reduzindo seu tempo de ação. Por isso, os medicamentos que imitam ou aumentam a ação desses hormônios como os agonistas do GLP-1 foram desenvolvidos para resistir à degradação da DPP-4, prolongando seus efeitos benéficos sobre o controle do apetite e da glicose (Drucker, 2022; Nauck; Meier, 2023).

No plano farmacológico, os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) foram projetados para contornar essa degradação rápida e manter ocupação eficaz do receptor GLP-1 com posologias convenientes. Duas estratégias estruturais explicam a longa duração de ação: (1) acilação lipídica da molécula peptídica (ligação de uma cadeia graxa) para aumentar a ligação à albumina e reduzir a depuração renal — o que retém o fármaco no compartimento

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

vascular/tecidual por mais tempo e viabiliza posologia diária (liraglutida) ou semanal (semaglutida, que combina acilação e substituições de aminoácidos para maior estabilidade); e (2) fusão protéica do análogo de GLP-1 a estruturas de longa permanência, como o fragmento Fc de IgG4 (parte regulador do anticorpo), caso da dulaglutida (antagonista do receptor GLP-1RA), o que eleva o tamanho molecular, diminui a filtração glomerular e sustenta concentrações terapêuticas semanais, em outras palavras a fusão ao Fc IgG4 favorece reciclagem e explica a duração prolongada (Drucker, 2022; Zheng *et al*., 2024). Como classe, os GLP-1RA preservam a ação insulinotrópica glicose-dependente (o que explica o baixo risco intrínseco de hipoglicemia na ausência de insulina/sulfonilureias), modulam a motilidade gastrointestinal (daí náusea, plenitude, vômitos e constipação sobretudo durante a titulação) e tendem a melhorar hemoglobina glicada, pressão arterial e perfil lipídico por combinação de perda ponderal e efeitos diretos (Drucker, 2022; Nauck; Meier, 2023).

Entretanto, apesar da eficácia robusta, o perfil de segurança desses medicamentos permanece em debate e constitui uma limitação prática importante. Os efeitos adversos mais frequentes são gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e constipação, geralmente relacionados à dose e ao tempo de uso (Shi *et al.,* 2022). Em parte dos pacientes, tais sintomas comprometem a adesão e levam à descontinuação do tratamento, trazendo malefícios ao longo prazo. Esse perfil decorre do mecanismo de classe: ativação do receptor de GLP-1 que reduz a contratilidade antral, aumenta o tônus pilórico e retarda o esvaziamento gástrico, além de modular trânsito intestinal por vias entero-vagais e plexos entéricos. Clinicamente, os sintomas tendem a surgir na titulação inicial e são dose-dependentes; usualmente atenuam com escalonamento mais lento, fracionamento alimentar e hidratação. Em Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) pivotais e documentos regulatórios, observa-se elevada frequência de AEs (eventos adversos), porém em sua maioria leves a moderados, e descontinuações por intolerância gastrointestinal variando de aproximadamente 4–7% com semaglutida 2,4 mg (principalmente náusea/vômitos/diarreia), e cerca de 4–7% com tirzepatida (a depender da dose) e taxas menores, porém ainda guiadas por intolerância gastrointestinal, com

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

liraglutida 3,0 mg (Nejm Scale/Wegovy rótulo/Surmount-1). Em suma: GI é o “sinal de classe”, mais intenso quando a dose sobe rápido, e manejável com medidas de suporte e titulação prudente (Pi-Sunyer *et al*., 2015; Wegovy Pi, 2023; Jastreboff *et al.*, 2022; Ghusn; Hurtado, 2024).

Além disso, estudos sugerem risco aumentado de complicações biliares, como colelitíase, possivelmente associadas à rápida perda de peso- risco que cresce com doses mais altas, maior duração e uso para perda de peso (Zeng *et al*., 2023). Em ensaios de manejo de peso, sinais de colelitíase foram mais frequentes com semaglutida versus placebo; em tirzepatida, a colecistite aparece em baixa frequência absoluta (≤0,6%), mas acima do placebo em alguns braços; em liraglutida, eventos de vesícula também figuram entre os AEs relevantes. Mecanisticamente, além do menor esvaziamento vesicular induzido por incretínicos, a perda ponderal acelerada favorece bile mais litogênica e hipomotilidade vesicular. Conduta prática: anamnese dirigida para dor em hipocôndrio direito, febre e icterícia; ultrassonografia na suspeita; discussão risco–benefício em quem já tem litíase e vigilância durante a fase de maior perda de peso (He *et al*., 2022; Wegovy Pi, 2023; Zepbound Pi, 2025; Ghusn; Hurtado, 2024).

Eventos pancreáticos também têm sido descritos, embora a associação causal ainda seja controversa (Look *et al.*, 2025). Em pancreatite, ensaios e metanálises recentes mostram risco absoluto baixo e resultados conflitantes (algumas sínteses neutras, outras com elevação modesta e sensível ao ajuste); o cuidado clínico deve priorizar investigar causas concorrentes (cálculo biliar, hipertrigliceridemia) e não inferir causalidade automática do fármaco (Ozempic PI, 2023; Sodhi *et al*., 2023; Wen *et al*., 2025; Ghusn; Hurtado, 2024).

Outro ponto de crescente preocupação é o impacto sobre a composição corporal. Evidências recentes apontam que a perda de peso induzida pelos agonistas de GLP-1 e pela tirzepatida não é acompanhada exclusivamente pela redução de gordura, mas também envolve perda de massa magra. Essa alteração pode predispor ao desenvolvimento de sarcopenia, fragilidade e maior risco de complicações músculo esqueléticas, incluindo dor lombar e limitação funcional (Locatelli; Kelly, 2024; Khalid *et al.*, 2025). No contexto clínico, essa

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

repercussão pode comprometer diretamente a funcionalidade do paciente, contrariando o propósito terapêutico de promover saúde global.

Adicionalmente, aspectos relacionados à saúde mental vêm sendo investigados. Embora metanálises e agências regulatórias, como a EMA e o FDA, não tenham confirmado risco consistente de suicidalidade, estudos observacionais recentes sugerem associação entre o uso de incretínicos e maior incidência de sintomas ansiosos e depressivos em alguns grupos de pacientes (Ueda *et al*., 2024; Douros *et al*., 2024). Tais achados, embora inconclusivos, reforçam a necessidade de vigilância contínua e de estudos longitudinais para esclarecer o impacto psicológico do uso prolongado desses fármacos.

Entre outros efeitos sistêmicos, destacam-se:

a) Taquicardia sinusal discreta (elevação média de 2–4 bpm em repouso) relatada em estudos de liraglutida/semaglutida/tirzepatida;
b) Hipoglicemia pouco frequente em monoterapia (ação insulinotrópica glicose-dependente), mas mais provável quando associada a secretagogos/insulina;
c) Lesão renal aguda (LRA) precipitada por depleção volêmica em pacientes com vômitos/diarreia intensos, idosos e portadores de doença renal crônica (DRC), razão para aconselhar hidratação, revisar diuréticos e monitorar creatinina na titulação;
d) É fundamental manter uma vigilância contínua, considerando as possíveis alterações neurológicas e as mudanças físicas aceleradas decorrentes do uso desses fármacos.

Em pacientes com retinopatia diabética prévia, evitar quedas abruptas de HbA1c reduz o risco de “piora precoce” do quadro. Em conjunto, trata-se de efeitos geralmente raros e manejáveis com seleção criteriosa, educação do paciente e subida de dose lenta (Wegovy PI, 2023; Zepbound PI, 2025; Dong *et al*., 2022; Jastreboff *et al*., 2022; Ghusn; Hurtado, 2024).

Do ponto de vista clínico, compreender a magnitude e os determinantes desses efeitos adversos é fundamental para guiar decisões terapêuticas individualizadas e seguras. Socialmente, trata-se de um tema de grande

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

relevância, considerando-se a alta prevalência da obesidade, o estigma associado à condição e o peso econômico sobre os sistemas de saúde. Cientificamente, o debate evidencia lacunas ainda não preenchidas pela literatura, como a ausência de padronização nos desfechos de segurança, a escassez de estudos comparativos diretos entre diferentes moléculas e a necessidade de avaliar impactos a longo prazo em diferentes perfis de pacientes (LaVela *et al*., 2024).

Diante disso, revisões sistemáticas e metanálises surgem como metodologias indispensáveis para integrar os achados disponíveis, quantificar riscos por meio de medidas como risco relativo, diferença absoluta de risco e número necessário para causar dano (NNH), além de explorar relações dose–resposta e duração–risco. Essa síntese crítica não apenas fortalece a evidência científica, mas também fornece subsídios para a prática clínica baseada em evidências e para a elaboração de diretrizes de saúde pública, consolidando o papel desses medicamentos no tratamento da obesidade com maior segurança e responsabilidade (Shi *et al*., 2022).

4. METODOLOGIA

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Revisão sistemática e metanálise sobre a segurança de fármacos baseada em incretinas, especificamente liraglutida, semaglutida e tirzepatida, comparadas a placebo ou controles ativos não incretínicos. Serão avaliados ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que abordaram sobre a segurança destes medicamentos.

4.2. LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Estudo documental, conduzido integralmente em ambiente virtual, com buscas sistemáticas nas bases MEDLINE, PubMed, e LILACS, realizadas entre agosto e outubro de 2025, com estudos publicados nos últimos 5 anos.

4.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo corresponderá a artigos científicos que abordam a segurança dos fármacos utilizados nos tratamentos da obesidade. A amostra será composta por publicações que atenderam aos critérios de inclusão e

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

exclusão previamente definidos, garantindo consistência metodológica e pertinência temática.

4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

a) Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs);
b) Estudos Observacionais do tipo coorte e caso-controle;
c) População adulta com sobrepeso/obesidade;
d) Intervenções: liraglutida, semaglutida (SC/oral) ou tirzepatida, com posologia e titulação informadas;
e) Relato de eventos adversos (EA) de interesse com definição clínica/laboratorial;
f) Texto completo disponível em português e inglês;
g) Período de publicação: estudos publicados nos últimos 5 anos.

4.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

a) Estudos não relevantes para a discussão principal desta pesquisa;
b) Intervenções sem descrição adequada de dose/titulação;
c) Desfechos de segurança incompletos (sem definição mínima) e dados irrecuperáveis após contato com autores;
d) Pesquisas duplicados;
e) Estudos voltados exclusivamente à avaliação de eficácia terapêutica;
f) Estudos sem relevância temática.

4.6. VARIÁVEIS

Exposição principal: fármaco (liraglutida, semaglutida SC/oral, tirzepatida); dose (baixa, intermediária, alta, conforme rótulo do estudo), velocidade de titulação (semanal/quinzenal), via de administração, duração da exposição e aderência (quando reportada).

4.7. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE APLICAÇÃO, ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

As bases de dados utilizadas para a busca foram: MEDLINE, PubMed e LILACS. Os descritores utilizados serão padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): ("GLP-1 Receptor Agonists" OR “Liraglutide” OR “Semaglutide” OR “Tirzepatide”) AND ("Obesity") AND (“Adverse Reactions").

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

Além disso, a seleção dos estudos irá ocorrer de modo que inicialmente faça-se a triagem inicial de títulos e resumos, com o objetivo de verificar a pertinência dos artigos, e em seguida a análise integral dos textos completos, incluindo apenas aqueles que contemplam os critérios de inclusão / exclusão e que apresentaram maior relevância aos objetivos do estudo.

5. DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise, de caráter quantitativo, analítico e observacional secundário, fundamentada exclusivamente em dados já publicados na literatura científica. Serão incluídos estudos que avaliem adultos com sobrepeso ou obesidade, em uso de agonistas do receptor de GLP-1, como liraglutida, semaglutida (nas formas subcutânea ou oral) e tirzepatida.

O objetivo principal é identificar, descrever e analisar a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao uso desses medicamentos, conforme o relato dos estudos originais. As buscas serão realizadas em bases científicas reconhecidas, como PubMed/MEDLINE, LILACS.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Esta revisão sistemática utilizará exclusivamente dados secundários obtidos de estudos previamente publicados na literatura científica. Nenhum dado individual identificável de seres humanos será coletado e analisado. Além disso, por se tratar de uma revisão sistemática baseada em dados de domínio público, estes já analisados eticamente em seus estudos de origem, não se faz necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2016).

6.1. RISCOS

Os riscos associados à realização desta pesquisa são mínimos, uma vez que se trata de uma revisão sistemática fundamentada em dados secundários obtidos de publicações científicas já disponíveis. As limitações possíveis referem-se a erros de interpretação, vieses de publicação e diferenças

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

metodológicas entre os estudos incluídos. Para reduzir essas limitações, serão adotadas medidas de checagem dupla dos dados extraídos, conferência cruzada das informações e revisão independente das etapas de seleção e análise, garantindo maior confiabilidade aos resultados obtidos.

6.2. BENEFÍCIOS

O estudo contribuirá para o aprimoramento da prática médica baseada em evidências, oferecendo uma síntese atualizada sobre os efeitos adversos dos agonistas de GLP-1 e da tirzepatida. Os resultados poderão apoiar prescrições mais seguras e decisões clínicas fundamentadas, beneficiando profissionais e pacientes.

6.3. CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

A pesquisa poderá ser suspensa ou encerrada em caso de:

- Falta de acesso às bases de dados;
- Dados insuficientes para análise;
- Inconsistências que comprometam os resultados;
- Novas recomendações ou alertas de segurança emitidos por agências internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA), que modifiquem substancialmente o escopo da investigação.

7. DESFECHO

7.1. DESFECHO PRIMÁRIO

Os resultados da ocorrência, frequência e gravidade dos eventos adversos associados ao uso de agonistas do receptor de GLP-1 e da tirzepatida em adultos com obesidade, poderá definir perfil de segurança dessas medicações, identificando os efeitos adversos mais prevalentes e clinicamente relevantes.

7.2. DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Os desfechos secundários envolvem as implicações clínicas e regulatórias dos resultados obtidos. Os achados poderão orientar a atualização de protocolos clínicos e condutas terapêuticas mais seguras, considerando o perfil de efeitos adversos dos agonistas de GLP-1 e da tirzepatida. Também poderão subsidiar decisões de órgãos de saúde, como Conitec e Anvisa, quanto

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

à padronização do uso, monitoramento de segurança e diretrizes de prescrição. Adicionalmente, poderão estimular novas pesquisas sobre relação dose–resposta, duração do tratamento, composição corporal e efeitos neuropsiquiátricos, contribuindo para protocolos nacionais mais específicos e aplicáveis à prática clínica brasileira.

8. CRONOGRAMA

Quadro 1 - Cronograma da pesquisa.

2025				
ETAPAS	ago.	set.	out.	nov.
Escolha do tema	x			
Pesquisa bibliográfica	x	x	x	
Elaboração do Projeto	x	x	x	
Defesa do Projeto				x
Encontros com o(a) orientador(a)	x	x	x	x
Levantamento dos dados	x	x	x	
Escrita da revisão sistemática	x	x	x	

Fonte: Elaborado pelos autores.

9. ORÇAMENTO

Quadro 2 - Orçamento dos recursos gastos com a pesquisa.

CATEGORIA: GASTOS COM RECURSOS MATERIAIS

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

Itens	Quantidade	Valor Unitário R$	Valor Total R$
Resma de folha de A4 chamex Office de A4	1	24,00	24,00
Pasta portfólio	1	20,00	20,00
Impressões/Folhas	60	0,80	48,00
Canetas	2	1,50	3,00
Encadernação	4	10,00	40,00
CATEGORIA: FINANCIAMENTO TOTAL DA PESQUISA			
Categorias			Valor Total R$
Gastos com recursos materiais			135,00

Fonte: Elaborado pelos autores.

Todas as despesas previstas serão cobertas por financiamento próprio.

10. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 03/2025/SEI/GGMED/ANVISA – Orientações sobre prescrição de agonistas de GLP-1 para obesidade. Brasília, DF: ANVISA, 2025a.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 786, de 19 de abril de 2025**. Dispõe sobre a dispensação e o controle de medicamentos análogos de incretinas. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 22 abr. 2025b.

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

BIANCHINI, M. C.; *et al.* Prevalência de obesidade e fatores associados em adolescentes brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 442–450, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais brasileiras. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2024: estimativas sobre frequência e distribuição de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais brasileiras. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

BUSSETTO, L.; *et al.* Obesity: epidemiology and management in 2024. *Obesity Reviews*, v. 25, n. 2, e13642, 2024.

CHEN, Y.; ZHANG, L.; WANG, H. Musculoskeletal complications associated with GLP-1 receptor agonists in weight management. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1290–1302, 2023.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação nº 715/2025: semaglutida para tratamento da obesidade**. Brasília, DF: CONITEC, 2025a.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação nº 716/2025: tirzepatida para tratamento da obesidade**. Brasília, DF: CONITEC, 2025b.

DOUROS, A.; *et al.* GLP-1 receptor agonists and risk of psychiatric adverse events: a population-based cohort study. *Diabetes Care*, v. 47, n. 2, p. 379–388, 2024.

DRUCKER, D. J. Mechanisms of action and therapeutic application of GLP-1 receptor agonists and co-agonists. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, p. 642–658, 2021.

DRUCKER, D. J. Glucagon-like peptide-1 physiology and pharmacology: advances and therapeutic implications. *Cell Metabolism*, v. 34, n. 8, p. 1205–1222, 2022.

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

GHUSN, L.; HURTADO, A. Adverse events associated with GLP-1 receptor agonists: systematic review and clinical management. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 5, p. 1176, 2024.

GREENWAY, F. L. Physiology of weight regain: lessons from human and animal models. *Obesity*, v. 23, n. 1, p. 32–39, 2015.

HE, L.; *et al.* Gallbladder-related adverse events with GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, v. 38, n. 3, e3504, 2022.

HOLST, J. J. The physiology of GIP and GLP-1: roles in glucose homeostasis and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 7, p. 390–400, 2020.

JASTREBOFF, A. M.; *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 3, p. 205–216, 2022.

KHALID, U.; KHAN, S.; AHMED, N. Sarcopenia and body composition changes with GLP-1 receptor agonists: a meta-analysis. *Obesity Research & Clinical Practice*, v. 19, n. 1, p. 34–45, 2025.

KUHRE, R. E.; *et al.* GIP and GLP-1 secretion and action in humans. *Endocrine Reviews*, v. 42, n. 2, p. 101–120, 2021.

LAVELA, S. L.; *et al.* Global trends and health consequences of obesity. *The Lancet Public Health*, v. 9, n. 2, p. e110–e122, 2024.

LOCATELLI, P.; KELLY, A. S. Lean mass loss with GLP-1 receptor agonists: clinical implications for sarcopenia. *Current Obesity Reports*, v. 13, p. 178–188, 2024.

LOOK, A. R.; *et al.* Pancreatic safety of GLP-1 receptor agonists: evidence from clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, n. 1, p. 32–41, 2025.

MACLEAN, P. S.; *et al.* Biological adaptations to weight loss and implications for long-term weight maintenance. *Obesity Reviews*, v. 16, p. 67–77, 2015.

NAUCK, M. A.; MEIER, J. J. Incretin hormones: their physiology and pharmacology in diabetes therapy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 11, n. 3, p. 211–226, 2023.

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

OZEMPIC. Ozempic (semaglutide) injection: prescribing information. Bagsværd: Novo Nordisk, 2023.

PI-SUNYER, F. X.; *et al.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 1, p. 11–22, 2015.

RICO-FONTALVO, J. I.; *et al.* Cardiometabolic effects of GLP-1 receptor agonists in obesity treatment. *Diabetes Therapy*, v. 15, n. 2, p. 219–234, 2024.

SHI, Q.; *et al.* GLP-1 receptor agonists for obesity management: mechanisms and outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 13, p. 1005412, 2022.

SILVA, J. P.; COSTA, A. C.; LIMA, F. M. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in obesity treatment: an integrative review. *Revista Brasileira de Obesidade*, v. 17, n. 1, p. 45–58, 2023.

SODHI, S. K.; *et al.* Risk of acute pancreatitis with GLP-1 receptor agonists: updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 200, p. 110615, 2023.

SUMITHRAN, P.; *et al.* Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, p. 1597–1604, 2011.

UEDA, P.; *et al.* Association between GLP-1 receptor agonists and risk of depression and suicide: cohort study in Sweden. *BMJ*, v. 385, e079532, 2024.

WADDEN, T. A.; *et al.* Psychological effects of GLP-1 receptor agonists in weight management trials. *Obesity*, v. 32, n. 1, p. 45–53, 2024.

WEGOVY. Wegovy (semaglutide) injection: prescribing information. Bagsværd: Novo Nordisk, 2023.

WEN, Y.; *et al.* Pancreatitis risk and GLP-1 receptor agonists: evidence synthesis from randomized trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 23, n. 2, p. 316–324, 2025.

WHO. World Health Organization. **Obesity and overweight: key facts**. Geneva: WHO, 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 20 set. 2025.

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64

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

ZENG, Q.; *et al.* Gallbladder and biliary diseases associated with GLP-1 receptor agonists: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, v. 39, n. 1, e3522, 2023.

ZHENG, Y.; *et al.* Advances in GLP-1 receptor agonists and dual agonists for obesity management. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 23, n. 4, p. 312–330, 2024.

ZEPBOUND. Zepbound (tirzepatide) injection: prescribing information. Indianapolis: Eli Lilly, 2025.

Afya Faculdade Porto Nacional. INSTITUTO TOCANTINENSE PRES. ANTÔNIO CARLOS PORTO S/A
Rua 02, Qd. 07 - Jardim dos Ypês - Porto Nacional - CEP 77.500-000 CX Postal 124
Fone: (31) 4040-4715 - CNPJ: 10.261.569/0001 - 64