

ALÉM DA PERDA DE PESO: IMPACTO CLÍNICO DOS EVENTOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS DAS TERAPIAS BASEADAS EM GLP-1

Gabriel Alves Quintino Guimarães¹; Isabela Molinero de Paula¹; Larisse Silva Dalla Libera²

¹Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) – Campus Anápolis, Anápolis – GO, Brasil.

²Docente de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA) – Campus Anápolis, Anápolis – GO, Brasil.

E-mail autor principal: gabriel.alvesguimaraes1000@gmail.com

RESUMO: A obesidade demanda terapias eficazes, como os agonistas incretínicos, cujos eventos adversos gastrointestinais (EAGIs) podem comprometer a adesão e a persistência terapêutica. Objetivo: Avaliar a incidência e as implicações clínicas dos EAGIs associados às terapias incretínicas em adultos com obesidade ou sobrepeso e comorbidades relacionadas ao peso, sem diabetes mellitus. A metodologia foi fundamentada na estratégia PICO, com seleção de 15 artigos publicados entre 2021 e 2026 nas bases PubMed, SciELO e BVS, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECR), análises agrupadas de ECR, metanálises, revisões narrativas, estudos de coorte e diretrizes. Os resultados demonstram que os EAGIs acometem entre 40% e 85% dos usuários, sendo 93,7% a 99,2% de intensidade leve a moderada e caráter transitório, concentrados na fase de escalonamento de dose. A redução ponderal mostrou-se funcionalmente independente da ocorrência de sintomas gastrointestinais, reforçando a participação dos mecanismos centrais de controle da saciedade. Riscos graves, como colelitíase e atraso no esvaziamento gástrico em até 57% dos pacientes, exigem protocolos rigorosos de segurança perioperatória para prevenir broncoaspiração. As taxas de descontinuação variam de 4,3% a 6,4% nos ensaios clínicos. Em conclusão, apesar da elevada eficácia da semaglutida, liraglutida e tirzepatida, o sucesso terapêutico requer manejo individualizado, com ajuste gradual da dose conforme a tolerabilidade e educação do paciente para otimizar a persistência e a segurança.

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença crônica de elevada relevância clínica e epidemiológica, cujo manejo terapêutico demanda intervenções eficazes para a redução e a manutenção ponderal.^{1,4,6,15} Nesse cenário, os agonistas do Receptor do Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) e os coagonistas do polipeptídeo insulínico dependente de glicose/peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GIP/GLP-1) são considerados alternativas terapêuticas eficazes para pacientes sem diabetes mellitus.^{4,5,6,8,15} A utilização clínica dessas incretinas é frequentemente

acompanhada por eventos adversos gastrointestinais (EAGIs), que representam um obstáculo crítico à adesão e à persistência terapêutica.^{3,4,5,14} Além da intolerância sintomática, esses eventos podem acarretar repercussões clínicas relevantes, incluindo riscos hepatobiliares e preocupações anestesiológicas decorrentes da estase gástrica residual.^{3,5,8,15} Considerando a expansão do uso desses fármacos, torna-se necessário sistematizar o conhecimento sobre o perfil de segurança gastrointestinal nessas populações. O objetivo desta revisão integrativa é Avaliar a incidência e as implicações clínicas dos eventos adversos gastrointestinais (EAGIs) associados às terapias incretínicas em adultos com obesidade ou sobrepeso e comorbidades relacionadas ao peso, sem diabetes mellitus.

METODOLOGIA: Trata-se de revisão integrativa realizada em julho de 2026, fundamentada em metanálises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase 3, análises agrupadas de ECRs, estudos de coorte, diretriz de consenso multidisciplinar e revisões narrativas presentes nas bases de dados BVS, SciELO e PubMed. A busca foi estruturada para responder à pergunta norteadora: “Qual é a incidência e o impacto clínico dos eventos adversos gastrointestinais associados ao uso de agonistas do receptor GLP-1 e coagonistas GIP/GLP-1 em pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso e sem Diabetes Mellitus?”. Para a seleção dos estudos, foi aplicada a estratégia PICO. Foi definido como População (P): pacientes adultos com obesidade ou sobrepeso com comorbidades relacionadas ao peso, sem diagnóstico de Diabetes Mellitus; Intervenção (I): uso de agonistas do receptor de GLP-1, liraglutida e semaglutida, e coagonistas GIP/GLP-1, tirzepatida; Comparação (C): placebo associado a intervenções no estilo de vida ou comparações diretas entre os fármacos das classes supracitadas; Desfecho (O): incidência de EAGIs graves, que requereram intervenção médica, hospitalização ou apresentaram risco à vida, além de EAGIs não graves, caracterizados por sintomas toleráveis de intensidade leve a moderada, bem como seu impacto nas taxas de abandono ou descontinuação do tratamento. Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, com exceção do estudo de 2015, *Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence* (SCALE), por ser precursor no estabelecimento do perfil de eventos adversos gastrointestinais para esta indicação terapêutica. Foram incluídos indivíduos adultos com obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou sobrepeso ($\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$) com comorbidades relacionadas ao peso, sem diagnóstico de Diabetes Mellitus tipos 1 ou 2, que receberam tratamento com agonistas do receptor de GLP-1 ou coagonistas GIP/GLP-1. Foram excluídos estudos

integralmente compostos por pacientes com Diabetes Mellitus, indivíduos menores de 18 anos e pesquisas cujos participantes apresentavam histórico de cirurgia bariátrica prévia ou uso de outros fármacos antiobesidade nos 90 dias anteriores ao início do tratamento. Para estudos com populações heterogêneas, foi aplicada a extração seletiva de dados, desconsiderando os trechos relativos a indivíduos diabéticos e ao uso de comparadores ativos de outras classes farmacológicas, priorizando a comparação com placebo, além das comparações diretas entre os fármacos avaliados. Além disso, foram excluídas pesquisas cujo período de acompanhamento fosse inferior à fase de escalonamento de dose e foram desconsiderados estudos *in vitro* ou em animais. Foram encontrados 67 estudos, dos quais 15 foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: A amostra final desta revisão foi constituída por 15 artigos. A figura 1 sumariza os dados técnicos de cada estudo.

Figura 1: Caracterização metodológica dos estudos selecionados.

Código do artigo	Autor/Ano	Tipo de estudo
A1	Aronne <i>et al.</i> , 2024	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (SURMOUNT-4), com fase de retirada.
A2	Garvey <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (STEP 5), controlado por placebo.
A3	Gorgojo-Martínez <i>et al.</i> , 2023	Diretriz de consenso multidisciplinar.
A4	Ismail <i>et al.</i> , 2025	Revisão narrativa da literatura.
A5	Jalleh <i>et al.</i> , 2026	Revisão narrativa da literatura.
A6	Jastreboff <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (SURMOUNT-1), controlado por placebo.
A7	Knop <i>et al.</i> , 2023	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (OASIS 1), controlado por placebo.
A8	Parkman <i>et al.</i> , 2024	Revisão narrativa da literatura.
A9	Pi-Sunyer <i>et al.</i> , 2015	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (SCALE), controlado por placebo.
A10	Rodriguez <i>et al.</i> , 2024	Estudo de coorte.
A11	Rubino <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (STEP 4), com fase de retirada.
A12	Rubino <i>et al.</i> , 2022	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (STEP 8), de comparação ativa.
A13	Tan <i>et al.</i> , 2022	Metanálise.
A14	Wharton <i>et al.</i> , 2022	Análise agrupada de ensaios clínicos randomizados.
A15	Wilding <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado de fase 3 (STEP 1), controlado por placebo.

Legenda:
SCALE: Satiety and Clinical Adiposity–Liraglutide Evidence. STEP: Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity. OASIS: Oral Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A seguir, a figura 2 apresenta uma síntese integrativa dos achados dos estudos selecionados.

FIGURA 2: Síntese das informações disponibilizadas pelos artigos.

Categorias	Subcategorias	Síntese	Código
Categoria 1: Incidência, Perfil de Gravidade e Riscos Procedurais	1.1 EAGIs leves a moderados	EAGIs em 40–85% dos pacientes; náuseas, diarreia e vômitos como manifestações mais frequentes; eventos predominantemente leves a moderados, aproximadamente 98,1% dos casos, com gravidade estimada de 93,7% a 99,2% e de caráter transitório, concentrados na fase de escalonamento de dose.	A1, A2, A3, A6, A7, A9, A12, A14, A15
	1.2 Eventos graves e raros	EAGs gastrointestinais variando entre 0,8% e 6,3% dos pacientes; pancreatite aguda rara; complicações hepatobiliares, principalmente colecistite, em 0,6–3,3% dos pacientes, frequentemente relacionadas à perda de peso; risco de EAGs gastrointestinais e hepatobiliares com semaglutida 1,6 vez superior ao placebo.	A1, A2, A3, A6, A7, A9, A12, A13, A15
	1.3 Motilidade gástrica e riscos procedurais	Atraso do esvaziamento gástrico em até 57% dos pacientes; maior retenção de resíduos gástricos em exames endoscópicos, 56% de retenção em usuários contra 19% em casos controles; aumento do risco de broncoaspiração perioperatória em anestésias gerais ou sedações profundas.	A3, A4, A5, A8, A14
Categoria 2: Correlação entre variação ponderal e escore de sintomas gastrointestinais	2.1 Independência da perda de peso	Redução ponderal independente dos EAGIs; <1% da perda de peso atribuível aos sintomas gastrointestinais; emagrecimento sustentado pela redução da ingestão calórica, e não pela intolerância gastrointestinal.	A3, A11, A12, A13, A14
	2.2 Mecanismo de ação central	Redução ponderal mediada predominantemente pela ativação de receptores no SNC, com modulação dos centros de saciedade e recompensa; mecanismos centrais da perda de peso se dissociam funcionalmente das vias nervosas dos EAGIs, sustentando o emagrecimento mais após a resolução dos sintomas gastrointestinais.	A3, A4, A5, A8, A14
Categoria 3: Adesão terapêutica e manejo clínico	3.1 Taxas de descontinuação por intolerância	Descontinuação permanente por EAGIs em 1,6–7,1% dos pacientes; abandono do tratamento concentrado na fase de escalonamento da dose e raro após a estabilização da dose de manutenção; dados de um estudo de coorte mostram taxas de abandono superiores às observadas nos ECRs.	A1, A2, A3, A6, A7, A9, A10, A12, A13, A14
	3.2 Estratégias de mitigação e manejo	Manejo baseado em educação dietética, ajuste da titulação da dose e tratamento farmacológico dos sintomas.	A1, A3, A4, A5, A8, A14

Legenda:

SNC: Sistema nervoso central. EAGI: Evento adverso gastrointestinal. EAG: Evento adverso grave. ECR: Ensaio clínico randomizado

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Incidência, gravidade e repercussões clínicas dos EAGIs

A incidência de EAGIs apresenta um contraste importante: embora afetem até 85% dos usuários, a maioria dos casos apresenta intensidade leve a moderada e caráter transitório, concentrando-se principalmente na fase de escalonamento de dose.^{3,13,14} Essa concentração nas primeiras 20 semanas coincide com o período de escalonamento posológico e pode representar um desafio à persistência terapêutica em parte dos pacientes.^{3,5,14} Em comparação ao tratamento da diabetes, o manejo da obesidade emprega doses mais elevadas desses agonistas, contribuindo para maior frequência desses sintomas.^{4,8,12} Quanto à gravidade, a disparidade entre sintomas comuns e complicações raras é marcante.^{3,4,7,15} O risco de eventos sérios, 1,6 vezes superior ao placebo, no caso da semaglutida, é marcado por quadros hepatobiliares.¹³ A colelitíase, mais do que uma toxicidade direta, emerge como um subproduto da rápida perda ponderal e do aumento da litogenicidade biliar, mimetizando o perfil biológico da cirurgia bariátrica.^{3,6,9,15} Uma importante implicação clínica reside nos riscos procedurais.^{4,5} O atraso no esvaziamento gástrico, presente em até 57% dos usuários, transforma o mecanismo terapêutico de saciedade em uma preocupação anestésica relevante.⁸ A retenção residual significativa observada em endoscopias eleva o potencial de broncoaspiração, exigindo a redefinição de protocolos de jejum e uma vigilância perioperatória que ultrapasse a indicação metabólica original das drogas, já que a segurança depende de monitoramento desse descompasso entre tolerância e eficácia.^{5,8}

EAGIs e sua implicação na eficácia terapêutica

A redução ponderal mostrou-se amplamente independente da ocorrência dos EAGIs.^{3,14} Análises de mediação indicam que menos de 1% da perda de peso total é atribuível a sintomas como náuseas, vômitos ou diarreia.¹⁴ Pacientes assintomáticos alcançam reduções clinicamente significativas, variando de 9,6% a 17,1%, próximos aos patamares registrados em indivíduos sintomáticos, que variam de 11,4% a 17,7%.¹⁴ O emagrecimento resulta principalmente do controle da ingestão calórica e do aumento da saciedade, evidenciando que a eficácia clínica é independente do mal-estar gastrointestinal.^{11,13,14} Isso pode ser explicado pela ativação de receptores no Sistema Nervoso Central.^{4,5} A saciedade homeostática é regulada principalmente no hipotálamo, por meio do núcleo arqueado.⁵ Simultaneamente, sinais neuroendócrinos atuam no tronco encefálico, na área postrema e no núcleo do trato solitário, onde a modulação da ingestão alimentar pode ocorrer em estreita proximidade, mas de forma clinicamente distinguível das vias que processam a êmese.⁵ Esses fármacos, semaglutida, liraglutida e tirzepatida, promovem modulação dos mecanismos centrais de controle do apetite, assegurando a manutenção ponderal mesmo após a resolução natural dos EAGIs transitórios.^{4,8,11,12}

Adesão terapêutica e manejo dos sintomas

A adesão terapêutica à liraglutida, semaglutida e tirzepatida em não diabéticos é fortemente influenciada pela tolerabilidade inicial.^{3,5,14} Nos ECRs, as taxas de descontinuação por sintomas gástricos são baixas, de 4,3% a 6,4%, concentradas nas 20 semanas iniciais de titulação.^{6,9,14} Existe uma diferença em relação aos estudos de coorte, no qual as taxas de abandono ultrapassam 50% devido a barreiras socioeconômicas e logísticas que extrapolam a intolerância biológica.^{5,10} Para mitigar o abandono, os consensos recomendam a flexibilização do escalonamento posológico, priorizando progressão gradual da dose conforme a tolerabilidade, além de suporte farmacológico adjuvante para controle dos sintomas.^{2,3,5} O manejo perioperatório é imperativo, protocolos específicos de suspensão farmacológica e dietas líquidas são fundamentais para minimizar o risco de broncoaspiração decorrente do atraso no esvaziamento gástrico.^{5,8} A persistência no tratamento depende de uma abordagem personalizada que equilibre a eficácia metabólica dos agonistas incretínicos com estratégias educativas preventivas e vigilância de segurança sistêmica.^{3,5,8}

CONCLUSÃO: Os EAGIs associados à semaglutida, liraglutida e tirzepatida apresentam elevada incidência, porém são predominantemente leves, moderados e transitórios, concentrando-se na fase de escalonamento de dose. A redução ponderal mostrou-se independente da ocorrência desses eventos, enquanto complicações como coledite e retenção gástrica exigem atenção clínica. O manejo individualizado, com ajuste gradual da dose e educação do paciente, é fundamental para favorecer a segurança e a persistência terapêutica.

Palavras-chave: Obesidade. Agonistas do Receptor do Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon. Redução de Peso. Segurança. Gastroenteropatias.

REFERÊNCIAS:

¹ARONNE, Louis J. et al. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. **Jama**, v. 331, n. 1, p. 38-48, 2024.

²GARVEY, W. Timothy et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. **Nature medicine**, v. 28, n. 10, p. 2083-2091, 2022.

³GORGIOJO-MARTÍNEZ, Juan J. et al. Clinical recommendations to manage gastrointestinal adverse events in patients treated with Glp-1 receptor agonists: a multidisciplinary expert consensus. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 1, p. 145, 2022.

⁴ISMAIL, Alaa; AMER, Mohab Sherif; TAWHEED, Ahmed. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: evolution, gastrointestinal adverse effects, and future directions. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 16, n. 3, p. 107148, 2025.

⁵JALLEH, Ryan J. et al. The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 136, n. 4, 2026.

⁶JASTREBOFF, Ania M. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 3, p. 205-216, 2022.

⁷KNOP, Filip K. et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, v. 402, n. 10403, p. 705-719, 2023.

⁸PARKMAN, Henry P. et al. Glucagonlike peptide-1 receptor agonists: the good, the bad, and the ugly—benefits for glucose control and weight loss with side effects of

delaying gastric emptying. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 52, n. 1, p. 3-7, 2024.

⁹PI-SUNYER, Xavier et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 1, p. 11-22, 2015.

¹⁰RODRIGUEZ, Patricia J. et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. **JAMA Internal Medicine**, v. 184, n. 9, p. 1056-1064, 2024.

¹¹RUBINO, Domenica et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1414-1425, 2021.

¹²RUBINO, Domenica M. et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. **Jama**, v. 327, n. 2, p. 138-150, 2022.

¹³TAN, Hanna Clementine; DAMPIL, Oliver Allan; MARQUEZ, Maricar Mae. Efficacy and safety of semaglutide for weight loss in obesity without diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, v. 37, n. 2, p. 65, 2022.

¹⁴WHARTON, Sean et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 94-105, 2022.

¹⁵WILDING, John PH et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, p. 989-1002, 2021.