

AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 E AGONISTAS DUPLOS GIP/GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: EFICÁCIA CLÍNICA E DESAFIOS DE ACESSO

GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND DUAL GIP/GLP-1 AGONISTS IN THE TREATMENT OF OBESITY: CLINICAL EFFICACY AND ACCESS CHALLENGES

Eduardo Gonçalves Santos¹, Layza Kerlem Campos Silva¹, Maria Luísa Franco de Salles², Analina Furtado Valadão³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga;
2. Professora do curso de Medicina da Faculdade Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.
3. Professora Orientadora do curso de Medicina da Faculdade Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga
Insira o E-mail: analinafv@gmail.com

Eixo Temático: Saúde

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, associada a elevados custos assistenciais e impacto na expectativa de vida. Os agonistas incretínicos revolucionaram a farmacoterapia, com destaque para a semaglutida (GLP-1) e a tirzepatida (GIP/GLP-1). **Objetivo:** Esta revisão narrativa da literatura objetivou analisar criticamente as evidências sobre eficácia clínica, segurança e efeitos metabólicos dos agonistas do receptor de GLP-1 (semaglutida) e dos agonistas duplos GIP/GLP-1 (tirzepatida) no tratamento da obesidade. **Método:** A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed entre janeiro de 2021 e maio de 2026, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes em inglês, português ou espanhol. **Resultados:** Os resultados demonstraram que a tirzepatida (15 mg) promove perda ponderal de até 20,9%, superior à semaglutida (2,4 mg) com 14,9%, além de maiores reduções de hemoglobina glicada, índice de massa corporal e circunferência abdominal. Ambas as drogas melhoram a qualidade de vida e modulam o sistema de recompensa cerebral, reduzindo o apetite e a preferência por alimentos calóricos. Os eventos adversos mais frequentes são gastrointestinais, ocorrendo predominantemente na fase de titulação. Em populações idosas, recomenda-se cautela devido à perda de massa magra, sendo necessárias estratégias de preservação muscular. **Conclusão:** Conclui-se que a tirzepatida e a semaglutida representam o avanço mais significativo na farmacoterapia da obesidade, com eficácia próxima aos resultados cirúrgicos, exigindo, contudo, abordagem multidisciplinar e individualizada, especialmente em grupos vulneráveis.

Palavras-chave: Obesidade. Semaglutida. Tirzepatida. Agonistas do Receptor GLP-1.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a chronic and multifactorial disease, associated with high healthcare costs and impact on life expectancy. Incretin agonists have revolutionized pharmacotherapy, with emphasis on semaglutide (GLP-1) and tirzepatide (GIP/GLP-1). **Objective:** This narrative literature review aimed to critically analyze the evidence on clinical efficacy, safety, and metabolic effects of GLP-1 receptor agonists (semaglutide) and dual GIP/GLP-1 agonists (tirzepatide) in the treatment of obesity. **Method:** The bibliographic search was conducted in the PubMed database between January 2021 and May 2026, including randomized clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and guidelines in English, Portuguese, or Spanish. **Results:** The results demonstrated that tirzepatide (15 mg) promotes weight loss of up to 20.9%, superior to semaglutide (2.4 mg) with 14.9%, in addition to greater reductions in glycated hemoglobin, body mass index, and waist circumference. Both drugs improve quality of life and modulate the brain reward system, reducing appetite and preference for calorie-dense foods. The most frequent adverse events are gastrointestinal, occurring predominantly during the titration phase. In elderly populations, caution is recommended due to loss of lean mass, requiring muscle preservation strategies. **Conclusion:** It is concluded that tirzepatide and semaglutide represent the most significant advance in

the pharmacotherapy of obesity, with efficacy close to surgical outcomes, however requiring a multidisciplinary and individualized approach, especially in vulnerable groups.

Keywords: Obesity. Semaglutide. Tirzepatide. GLP-1 Receptor Agonists.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial e recidivante, associada a maior risco cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e mortalidade. Atualmente, mais de 890 milhões de adultos vivem com obesidade no mundo¹. No Brasil, seu aumento gerou custos fiscais estimados em R\$ 44,6 bilhões anuais². Apesar da eficácia limitada dos tratamentos farmacológicos¹, o conhecimento sobre as incretinas ampliou as possibilidades terapêuticas. O GLP-1 e o GIP regulam a glicemia, o metabolismo energético e a ingestão alimentar, e a ativação combinada de seus receptores pode potencializar a redução do apetite, do peso e da glicemia³.

Nesse contexto, destacam-se a semaglutida, agonista do receptor de GLP-1 inicialmente desenvolvida para o diabetes mellitus tipo 2², que demonstrou importante redução do peso corporal nos estudos STEP⁵, e a tirzepatida, agonista dos receptores GIP/GLP-1. No estudo SURMOUNT-1, a tirzepatida promoveu reduções médias de 16,0% a 22,5% do peso corporal após 72 semanas⁶.

Apesar da eficácia, seu uso crescente levanta preocupações sobre automedicação, uso inadequado e acesso⁷. O objetivo desta revisão é analisar criticamente as evidências disponíveis acerca da eficácia clínica, do perfil de segurança e dos efeitos metabólicos da semaglutida e da tirzepatida no tratamento da obesidade.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de escopo da literatura, conduzida conforme o PRISMA-ScR, com pergunta estruturada pelo modelo PCC: adultos com sobrepeso ou obesidade (População); uso de semaglutida e tirzepatida, considerando eficácia, segurança, efeitos metabólicos, adesão, acesso e uso inadequado (Conceito); e tratamento farmacológico da obesidade em diferentes cenários clínicos e assistenciais (Contexto).

A busca foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando descritores e palavras-chave combinados pelos operadores AND e OR. Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2021 e maio de 2026, sem restrição de idioma, envolvendo adultos (≥ 18 anos) com sobrepeso ou obesidade e o uso dos agonistas incretínicos definidos no protocolo.

Após a remoção das duplicatas, a seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes, por meio da análise de títulos e resumos e posterior leitura do texto completo, com um terceiro revisor para resolução de discordâncias. Os resultados foram organizados em tabelas e sintetizados de forma descritiva e narrativa, considerando eficácia, efeitos metabólicos, segurança, adesão, acesso e lacunas da literatura.

RESULTADOS

As evidências científicas sobre o uso dos agonistas dos receptores de GLP-1 e dos agonistas duplos dos receptores GIP/GLP-1 no tratamento da obesidade demonstram resultados consistentes quanto à redução do peso corporal e à melhora de parâmetros cardiometabólicos. Esses medicamentos representam um avanço relevante na farmacoterapia da obesidade, apresentando eficácia superior à de diversas opções farmacológicas anteriormente disponíveis. Entre os fármacos mais estudados, destacam-se a semaglutida e a tirzepatida, cujos ensaios clínicos demonstraram efeitos expressivos sobre a perda ponderal e o controle metabólico⁸.

Em estudos clínicos conduzidos separadamente, a tirzepatida, na dose de 15 mg, promoveu redução média de aproximadamente 20,9% do peso corporal em adultos com obesidade sem diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enquanto a semaglutida, na dose de 2,4 mg, produziu redução média próxima de 14,9%⁶. Entretanto, esses valores foram obtidos em ensaios distintos e, portanto, não devem ser interpretados como uma comparação direta entre os medicamentos.

Evidências mais recentes provenientes do estudo SURMOUNT-5, um ensaio clínico randomizado com comparação direta entre os dois fármacos, demonstraram maior redução média do peso corporal com a tirzepatida em comparação à semaglutida após 72 semanas de tratamento: 20,2% versus 13,7%, respectivamente. A tirzepatida também apresentou maior proporção de participantes que atingiram perdas ponderais iguais ou superiores a 15%, 20% e 25%, além de maior redução da circunferência da cintura. Esses resultados devem ser interpretados no contexto específico da população estudada, composta por adultos com obesidade ou sobrepeso e sem diabetes mellitus tipo 2⁹.

Além dos efeitos sobre o peso corporal, estudos comparativos e metanálises sugerem que a tirzepatida pode promover reduções mais expressivas no índice de massa corporal e na circunferência da cintura em comparação com a semaglutida. Em populações com DM2, ambos os medicamentos também demonstram eficácia na redução da hemoglobina glicada; contudo, a magnitude desse efeito pode variar de acordo com a dose, as características

clínicas dos participantes, o tratamento concomitante e o desfecho analisado. Assim, os resultados relativos ao controle glicêmico não devem ser generalizados diretamente para indivíduos com obesidade sem DM2⁹.

O Quadro 1 apresenta uma síntese comparativa das principais evidências sobre a eficácia da semaglutida e da tirzepatida, considerando a população estudada, a dose utilizada, o período de acompanhamento, a redução do peso corporal e os principais desfechos metabólicos.

Quadro 1 - Eficácia Comparativa de Perda de Peso e Redução de HbA1c entre GLP-1 e Duais

Medicamento	Estudo	População	Dose	Seguimento	Perda de Peso Média	Redução da HbA1c
Semaglutida	STEP-1	Adultos com obesidade sem DM2	2,4 mg	68 semanas	9,6 a 14,9%	1,6%
Tirzepatida	SURMOUN T-1	Adultos com obesidade sem DM2	15 mg	72 semanas	14,7 a 20,9%	2,3% a 2,5%
Semaglutida oral	OASIS 1	Adultos com obesidade sem DM2	50 mg	68 semanas	15,1%	-
Tirzepatida	SURPASS	Adultos com obesidade com DM2	5,10 ou 15 mg	40 semanas	8%	1,3%

Fonte: (7, 9, 10, 11)

Análises de longo prazo (programa SURPASS) revelaram que pacientes em uso de tirzepatida mantêm o controle glicêmico ($HbA1c < 7,0\%$) por mais de 80% do tempo de tratamento, um período substancialmente maior do que o observado com semaglutida 1 mg ou insulinas basais¹¹.

Para idosos (>65 anos), especialmente mulheres, o tratamento requer cautela devido ao maior risco de sarcopenia e fragilidade¹². Aproximadamente 25% a 40% da perda de peso total com GLP-1 pode ser proveniente de massa magra, o que exige estratégias concomitantes de treinamento de resistência e ingestão proteica adequada (1,2 a 1,5 g/kg/dia) para preservar a massa muscular e a funcionalidade física¹³. Além disso, é importante realizar acompanhamento individualizado, considerando o estado nutricional e a composição corporal desses pacientes. No entanto, estudos como o STEP 8 e SURMOUNT-1 sugerem que a eficácia e a segurança nessas faixas etárias permanecem consistentes com as populações mais jovens¹⁴.

A perda de peso com tirzepatida e semaglutida resultou em melhorias significativas na qualidade de vida relacionada à saúde, particularmente na função física e saúde geral¹⁵. No ensaio SURMOUNT-5, a tirzepatida mostrou maior benefício na saúde geral comparada à semaglutida em participantes com limitações físicas basais¹⁵. Do ponto de vista comportamental, os GLP-1 modulam o sistema de recompensa cerebral, reduzindo o apetite, a fissura por alimentos (cravings) e a preferência por itens densamente calóricos ou ricos em gordura¹⁶.

Eventos adversos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) são os mais comuns e ocorrem predominantemente durante a titulação da dose⁷. Para contornar o reganho de peso após a interrupção de injetáveis, o uso do agonista oral não peptídico orforglipron demonstrou ser uma alternativa eficaz, mantendo até 79,3% da perda de peso alcançada previamente com semaglutida ou tirzepatida¹⁷.

CONCLUSÃO

A síntese das evidências atuais destaca a tirzepatida e a semaglutida como importantes terapias farmacológicas para a obesidade, proporcionando redução significativa do peso e benefícios cardiometabólicos. Apesar da elevada eficácia, o tratamento deve ser individualizado e, especialmente em populações vulneráveis, como idosos, acompanhado por abordagem multidisciplinar para preservar a massa muscular e a funcionalidade.

A escolha terapêutica deve considerar comorbidades, via de administração, adesão e necessidade de manutenção a longo prazo para reduzir o reganho de peso. Estudos futuros devem avaliar principalmente a efetividade e segurança em longo prazo, a durabilidade da perda ponderal e os desfechos funcionais em populações mais vulneráveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michaelidou M, Pappachan JM, Mohammad Sadiq Jeeyavudeen. Management of diabetes: Current concepts. World J Diabetes [Internet]. 15 Abr 2023; 14(4):396–411.
2. Obesidade gera até R\$ 44,6 bilhões por ano em custos fiscais ao Brasil; valor pode chegar a R\$ 60,5 bi até 2033 [Internet]. Novo Nordisk. 2026
3. Qiyuan Keith Liu. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. Frontiers in Endocrinology [Internet]. 24 Jul 2024; 15:1431292
4. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: The STEP 5 trial. Nature Medicine [Internet]. 1 Out 2022; 28(10):2083–91.
5. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. New England Journal of Medicine [Internet]. 4 Jun 2022; 387(3):205–16.

6. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA* [Internet]. 28 Nov 2023; 330(20):2000–15.
7. Idris I, Anyiam O. The latest evidence and guidance in lifestyle and surgical interventions to achieve weight loss in people with overweight or obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 3 Mar 2025; 27(2):20–34.
8. McGowan B, Andreea Ciudin, Baker JL, Luca Busetto, Dicker D, Frühbeck G, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nature Medicine* [Internet]. 2 Oct 2025; 31(10):3317–3329.
9. Ciudin A, Johansson E, Zimmer-Rapuch S, Dimitriadis GK, Hempfling M, Clark LJ, et al. Indirect Comparative Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Oral Semaglutide for the Treatment of Overweight and Obesity. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. Jul 2026; 28(7):6162–71.
10. Ciudin A, Johansson E, Zimmer-Rapuch S, Dimitriadis GK, Bertrand M, Curteis T, et al. Indirect comparative efficacy and safety of tirzepatide 10 and 15 mg versus semaglutide 2.4 mg for the management of obesity and overweight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obesity and Metabolism* [Internet]. Jun 2025; 27(9):4709–19.
11. Bergman BK, Rosenstock J, Garvey WT, Batterham RL, Chen Y, Liu M, et al. Time spent in glycaemic control with sustained body weight reduction with tirzepatide: A post hoc analysis of the SURPASS clinical trial programme. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. Jun 2025; 27(6):3223–32.
12. Žižka O, Haluzík M, Jude EB. Pharmacological Treatment of Obesity in Older Adults. *Drugs & aging* [Internet]. Nov 2024; 41(11):881–96.
13. Moscucci F, Baratta F, Pastori D, Menichelli D, Mattioli AV, Gallina S, et al. A Narrative Review on GLP-1 Receptor Agonists for Obesity in Older Women: Maximizing Weight Loss While Preserving Lean Mass. *Nutrients* [Internet]. 2026; 18(4):632.
14. Henney AE, Wilding JPH, Alam U, Cuthbertson DJ. Obesity pharmacotherapy in older adults: a narrative review of evidence. *International Journal of Obesity* [Internet]. 6 May 2024; 49(3):369–380.
15. Shukla AP, Dunn JP, Gomez Valderas E, Fraseur Brumm J, Karanikas CA, Hunter Gible T. Improved health-related quality of life with tirzepatide versus semaglutide in adults with obesity or overweight from the SURMOUNT-5 trial. *Diabetes, obesity & metabolism* [Internet]. Jan 2026; 28(1):452–62.
16. Bettadapura S, Dowling K, Jablon K, Al-Humadi AW, le Roux CW. Changes in food preferences and ingestive behaviors after glucagon-like peptide-1 analog treatment: techniques and opportunities. *International Journal of Obesity* [Internet]. 7 Mar 2024; 49(3):418–426.