

## **AGONISTA ORAL DE GLP-1 (ORFORGLIPRON) NO MANEJO DA OBESIDADE E DO DIABETES TIPO 2**

**ORAL GLP-1 RECEPTOR AGONIST (ORFORGLIPRON) IN THE  
MANAGEMENT OF OBESITY AND TYPE 2 DIABETES**

**AGONISTA ORAL DE GLP-1 (ORFORGLIPRON) EN EL TRATAMIENTO DE LA  
OBESIDAD Y LA DIABETES TIPO 2**



10.56238/MedCientifica-090

**Valéria Goulart Viana**

Médica

Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá

E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

**Enzo Goulart Viana**

Medicina

Instituição: Universidade Paulista

E-mail: enzogoulartviana@outlook.com

**Viviane Lara Leal**

Médica

Instituição: Universidade Estácio de Sá

E-mail: vivileal360@gmail.com

**Gustavo Ceccatto Andrade**

Médico

Instituição: Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR)

E-mail: gustavoceccatto0@gmail.com

**Adrieli Tavares Polate**

Médica

Instituição: FAMINAS

E-mail: atavarespolate@gmail.com

**Luan Caimar Fuchs**

Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

E-mail: drluanfuchs@gmail.com

**Maurício Cavalcante Paixão**

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas

E-mail: mpaixao210720@gmail.com



**André Falcão Silva**

Pós-graduação em Medicina de Família e Comunidade

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Universidade Federal do Ceará (UFC)

E-mail: andre.f.silva@hotmail.com

**Edermeson Roque Malheiro Brandão**

Médico

Instituição: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - Campus Jequié

E-mail: edermesonbrandao@gmail.com

**Luiz Eduardo Xavier Queiroz**

Medicina

Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: eduardoqueiroz-@hotmail.com

**Juliano Correia Portela**

Médico

Instituição: Universidad del Valle (UNIVALLE), Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)

E-mail: juliano.portela@hotmail.com

**Nayeli Eliana Valles Romani**

Medicina

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas

E-mail: nayeliromani17@gmail.com

**Angelo Coutinho Mazolini**

Medicina

Instituição: Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC)

E-mail: acmazolini@hotmail.com

**Guilherme Diniz Marcelino**

Médico

Instituição: Universidad María Auxiliadora (UMAX) - Paraguai

E-mail: guidiniz12@gmail.com

**Isadora Francisco Medeiros**

Medicina

Instituição: Universidade Internacional Três Fronteiras

E-mail: isadorafmed@gmail.com

**Bruno Borges Porto Garcia**

Medicina

Instituição: Centro Universitário IMEPAC

E-mail: brunoborges\_pso@hotmail.com



**Sérgio Santos Sell**

Medicina

Instituição: Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC)

E-mail: sergiosellmed@gmail.com

**Lívia Francino Oliveira**

Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas)

E-mail: liviafrancino07@gmail.com

**Lia Amaral de Sousa**

Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA)

E-mail: lia.amaralsousa@gmail.com

**Valmari Felix de Souza**

Médico – Estratégia de Saúde da Família

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

E-mail: felixfarmed@gmail.com

**Isabela Said Araújo**

Médica

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

E-mail: contato.isabelasaid@gmail.com

**Alancaster Silvério de Assis André**

Médico

Instituição: Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS)

E-mail: dralancastersilverio@gmail.com

**Allan Jacques Garcia**

Medicina

Instituição: Afya / UNIGRANRIO

E-mail: allanjacquesmedico@gmail.com

**Felipe Dias Gonçalves**

Bacharelado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)

E-mail: felipe\_dias96@hotmail.com

---

**RESUMO**

O Orforglipron (LY3502970) é o primeiro agonista oral do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) desenvolvido na forma não peptídica de molécula pequena, destinado ao tratamento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas publicadas entre 2015 e 2025 sobre a farmacologia, eficácia



clínica, segurança e aplicabilidade terapêutica do fármaco. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e ClinicalTrials.gov, utilizando descritores controlados dos vocabulários DeCS e MeSH. Foram incluídos 19 estudos, entre ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises, que demonstraram reduções médias de hemoglobina glicada (HbA1c) entre 1,3% e 1,6% e perda ponderal de 10% a 15%, com perfil de segurança favorável e efeitos gastrointestinais leves a moderados. Além disso, observou-se melhora de parâmetros cardiometabólicos, como pressão arterial, colesterol LDL e proteína C-reativa ultrassensível, indicando possível efeito cardioprotetor indireto. Conclui-se que o Orforglipron representa uma inovação relevante na terapêutica metabólica, ao combinar eficácia clínica, conveniência posológica e potencial benefício cardiovascular. No entanto, sua consolidação clínica dependerá da conclusão dos ensaios multicêntricos de fase 3, que deverão confirmar seus efeitos em desfechos clínicos de longo prazo.

**Palavras-chave:** Orforglipron. GLP-1. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidade. Terapêutica Metabólica.

## ABSTRACT

Orforglipron (LY3502970) is the first small-molecule, non-peptidic oral agonist of the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor, developed for the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). This study conducted a narrative literature review, of a descriptive and qualitative nature, aiming to compile and critically analyze scientific evidence published between 2015 and 2025 regarding the pharmacology, clinical efficacy, safety, and therapeutic applicability of this agent. The literature search was performed in PubMed, SciELO, ScienceDirect, and ClinicalTrials.gov, using controlled descriptors from the DeCS and MeSH vocabularies. A total of 19 studies, including randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses, were included. Findings demonstrated mean reductions in glycated hemoglobin (HbA1c) of 1.3–1.6% and body weight loss of 10–15%, with a favorable safety profile and mild to moderate gastrointestinal effects. Additionally, improvements were observed in cardiometabolic parameters, such as blood pressure, LDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein, suggesting a possible indirect cardioprotective effect. In conclusion, Orforglipron represents a significant innovation in metabolic therapy, combining clinical efficacy, dosing convenience, and potential cardiovascular benefit. However, its clinical consolidation will depend on the completion of ongoing phase 3 multicenter trials, which are expected to confirm its effects on long-term clinical outcomes.

**Keywords:** Orforglipron. GLP-1. Type 2 Diabetes Mellitus. Obesity. Metabolic Therapy.

## RESUMEN

Orforglipron (LY3502970) es el primer agonista oral del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) desarrollado en forma de molécula pequeña no peptídica, indicado para el tratamiento de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este estudio consistió en una revisión bibliográfica narrativa, descriptiva y cualitativa, cuyo objetivo fue recopilar y analizar críticamente la evidencia científica publicada entre 2015 y 2025 sobre la farmacología, la eficacia clínica, la seguridad y la aplicabilidad terapéutica del fármaco. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect y ClinicalTrials.gov, utilizando descritores controlados de los vocabularios DeCS y MeSH. Se incluyeron diecinueve estudios, que abarcaban ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, que demostraron reducciones medias de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) de entre el 1,3 % y el 1,6 % y una pérdida de peso del 10 % al 15 %, con un perfil de seguridad favorable y efectos gastrointestinales de leves a moderados. Además, se observaron mejoras en parámetros cardiometabólicos como la presión arterial, el colesterol LDL y la proteína C reactiva de alta sensibilidad, lo que indica un posible efecto cardioprotector indirecto. Se concluye que Orforglipron representa una innovación relevante en la terapia metabólica, que combina eficacia clínica, conveniencia de dosificación y un posible beneficio cardiovascular. Sin embargo, su



consolidación clínica dependerá de la finalización de ensayos multicéntricos de fase 3, que deberían confirmar sus efectos en los resultados clínicos a largo plazo.

**Palabras clave:** Orforglipron. GLP-1. Diabetes Mellitus Tipo 2. Obesidad. Terapia Metabólica.





## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e de alta prevalência mundial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e associada a alterações metabólicas e inflamatórias significativas. Essa condição é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (DCV). A literatura científica reconhece que o excesso de gordura corporal, especialmente visceral, contribui para um estado inflamatório crônico de baixo grau, resistência à insulina e aumento da rigidez vascular, fatores diretamente implicados na gênese e progressão de complicações cardiometabólicas (ALFARIS et al., 2024; NACHAWI; RAO; MAKIN, 2022).

Nas últimas décadas, o manejo farmacológico da obesidade e do DM2 evoluiu com o desenvolvimento de terapias baseadas em incretinas, particularmente os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1RAs). Esses agentes demonstraram eficácia expressiva na melhora do controle glicêmico, na redução do peso corporal e na proteção cardiovascular, tornando-se pilares do tratamento moderno dessas doenças (MAHAPATRA; KARUPPASAMY; SAHOO, 2022; GOGINENI et al., 2024). Entretanto, a maioria das formulações de GLP-1RAs disponíveis até recentemente requer administração subcutânea, o que pode impactar negativamente a adesão terapêutica e a aceitabilidade entre os pacientes (MA et al., 2024).

Diante dessa limitação, surgiram formulações orais inovadoras, como o **Orforglipron**, um agonista não peptídico do receptor GLP-1 desenvolvido para administração oral uma vez ao dia. O fármaco apresenta alta biodisponibilidade (cerca de 79%) e não requer jejum ou restrições alimentares, diferindo das formulações peptídicas como a semaglutida oral (MORSE et al., 2025; MA et al., 2024). Ensaios clínicos de fase 2 e 3 evidenciam que o orforglipron promove reduções médias de 1,3 a 1,6% nos níveis de HbA1c e perda de peso de até 15% em 36 semanas, com perfil de segurança comparável aos agonistas injetáveis e efeitos adversos predominantemente gastrointestinais leves (IDRIS, 2023; DUTTA et al., 2024).

Além dos benefícios glicêmicos e ponderais, estudos recentes indicam que o orforglipron pode exercer efeitos cardioprotetores indiretos, com melhora significativa em marcadores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial, colesterol LDL, triglicerídeos e proteína C-reativa de alta sensibilidade (WHARTON et al., 2025). Esses resultados reforçam o potencial do orforglipron como uma alternativa eficaz e conveniente para o manejo integrado da síndrome metabólica, unindo benefícios metabólicos, cardiovasculares e de adesão terapêutica. Ainda assim, a literatura atual sobre o uso clínico do orforglipron permanece limitada, sendo escassas as revisões que reúnem e analisem criticamente as evidências sobre sua eficácia e segurança em comparação a outros agonistas de GLP-1 (GOGINENI et al., 2024).



Dessa forma, o presente estudo justifica-se pela necessidade de sistematizar e discutir criticamente o conhecimento científico disponível sobre o **agonista oral de GLP-1 Orforglipron** no manejo da obesidade e do diabetes tipo 2, identificando convergências, divergências e lacunas na literatura contemporânea. O objetivo deste trabalho é **analisar, descrever e sintetizar as evidências científicas publicadas entre 2015 e 2025** sobre a eficácia, segurança e aplicabilidade clínica do orforglipron, contribuindo para o aprimoramento da prática clínica e para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos baseados em evidências.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura narrativa, de caráter descritivo e analítico, que teve como objetivo reunir, analisar e discutir criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso do agonista oral do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (Orforglipron) no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

A revisão narrativa caracteriza-se por permitir uma análise ampla e interpretativa do estado atual do conhecimento sobre determinado tema, possibilitando a identificação de lacunas, avanços e perspectivas futuras no campo de estudo (ROTHER, 2007). Optou-se por esse tipo de revisão em razão da natureza emergente do tema, uma vez que o Orforglipron é um fármaco em desenvolvimento clínico recente, com publicações concentradas nos últimos anos.

A busca bibliográfica foi realizada entre novembro e dezembro de 2025, nas seguintes bases de dados científicas reconhecidas: PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect e ClinicalTrials.gov. A última busca foi concluída em 20 de dezembro de 2025. Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), combinados por meio de operadores booleanos AND e OR, com as seguintes expressões de busca: ("Orforglipron" OR "LY3502970") AND ("GLP-1 receptor agonist" OR "glucagon-like peptide-1") AND ("obesity" OR "type 2 diabetes" OR "T2DM") AND ("oral" OR "small molecule").

Os critérios de inclusão compreenderam: artigos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis em texto completo, redigidos em inglês, português ou espanhol, e que abordassem diretamente a farmacologia, eficácia clínica, segurança, farmacocinética ou desfechos cardiovasculares relacionados ao Orforglipron. Foram considerados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e revisões narrativas de relevância científica comprovada.

Foram excluídos estudos com modelos animais, pesquisas *in vitro*, relatos de caso, resumos de congresso sem publicação completa e artigos duplicados entre bases. O processo de seleção dos estudos foi conduzido em três etapas: (1) leitura dos títulos e resumos para triagem inicial; (2) leitura integral dos textos selecionados; e (3) avaliação de elegibilidade conforme os critérios definidos.



Foram inicialmente identificados 87 artigos nas bases de dados pesquisadas. Após a triagem dos títulos e resumos, 49 artigos foram considerados potencialmente relevantes. Destes, 30 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, resultando em 19 estudos selecionados para compor a amostra final analisada nesta revisão.

Os dados obtidos foram sistematizados em uma planilha elaborada no Microsoft Excel® 365, contemplando as seguintes variáveis: autores, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, tamanho e perfil da amostra, intervenções avaliadas, principais resultados e conclusões. A análise foi conduzida de forma crítica e integrativa, permitindo a identificação de padrões, divergências e lacunas entre os estudos quanto à eficácia terapêutica, perfil de segurança e aplicabilidade clínica do Orforglipron no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2.

Os resultados foram organizados em quadros e tabelas comparativas, que sintetizam as principais evidências encontradas e facilitam a compreensão global do panorama científico atual. Essa abordagem permitiu uma discussão estruturada e interpretativa das informações, favorecendo a análise das tendências e limitações observadas nos estudos incluídos.

Por tratar-se de uma pesquisa documental de base bibliográfica, elaborada a partir de estudos científicos já publicados em bases indexadas, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme estabelece a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que dispensa esse tipo de estudo da apreciação ética.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a escassez de publicações disponíveis sobre o Orforglipron, uma vez que se trata de um fármaco em fase avançada de desenvolvimento clínico. Além disso, a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, com diferentes desenhos e populações amostrais, pode limitar a comparação direta dos resultados. Tais fatores devem ser considerados na interpretação das evidências apresentadas.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos 19 estudos incluídos nesta revisão demonstrou um crescente interesse científico no desenvolvimento de agonistas orais do receptor de GLP-1, especialmente após os avanços obtidos com o Orforglipron, o primeiro composto não peptídico dessa classe. A maioria das publicações concentrou-se entre 2023 e 2025, período correspondente aos ensaios clínicos de fase 2 e 3 conduzidos pela Eli Lilly and Company. Esses estudos abordaram de forma abrangente os aspectos farmacológicos, eficácia clínica, segurança, farmacocinética e impacto cardiometabólico do Orforglipron, evidenciando seu potencial como uma das principais inovações terapêuticas no manejo da obesidade e do diabetes tipo 2 (DUTTA et al., 2024; MA et al., 2024; WHARTON et al., 2025).

Os ensaios clínicos randomizados revisados indicaram que o Orforglipron promoveu redução média da hemoglobina glicada (HbA1c) entre 1,3% e 1,6% e perda de peso corporal entre 10% e 15%



após 36 a 48 semanas de tratamento. Esses resultados são comparáveis ou superiores aos observados com a semaglutida oral (10–12%) e liraglutida subcutânea (8–10%), ambas amplamente utilizadas na prática clínica (IDRIS, 2023; DUTTA et al., 2024; GOGINENI et al., 2024). A eficácia foi demonstrada tanto em indivíduos com diabetes tipo 2 quanto em pessoas com obesidade sem diabetes, reforçando o papel fisiopatológico do GLP-1 na regulação metabólica e na homeostase energética.

Do ponto de vista farmacológico, o Orforglipron destaca-se por ser o primeiro agonista de GLP-1 de molécula pequena e não peptídica desenvolvido para uso oral, eliminando a necessidade de injeções subcutâneas. Estudos de farmacocinética apontaram biodisponibilidade média de 79% e meia-vida de 24 horas, o que permite administração única diária sem restrições alimentares, em contraste com a semaglutida oral, que requer jejum prolongado (MA et al., 2024; MORSE et al., 2025). Essas características representam um avanço importante em termos de adesão e conveniência terapêutica, sobretudo para pacientes com aversão a injetáveis ou que apresentam baixa adesão a regimes complexos.

Em relação ao perfil de segurança, os eventos adversos mais frequentes foram náusea, diarreia e redução do apetite, geralmente leves e autolimitados. A incidência desses efeitos foi semelhante à de outros agonistas de GLP-1, e não houve relatos de eventos graves atribuídos ao uso do Orforglipron (IDRIS, 2023; DUTTA et al., 2024). Estudos de segurança cardiovascular intermediária também não identificaram aumento de risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), como infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral (WHARTON et al., 2025).

Do ponto de vista cardiométrabólico, observou-se redução significativa em pressão arterial sistólica (média de -5,6 mmHg), colesterol LDL (-10,4%) e proteína C-reativa ultrassensível (-18%), sugerindo efeito cardioprotetor indireto (WHARTON et al., 2025). Esses achados são consistentes com os benefícios já consolidados para agonistas de GLP-1 injetáveis, como liraglutida e semaglutida, reforçando que o Orforglipron pode replicar tais efeitos com maior praticidade de uso (DUTTA et al., 2024; GOGINENI et al., 2024).

No tocante à tolerabilidade e adesão, os estudos apontaram taxas médias de adesão superiores a 85%, um valor expressivamente maior que o relatado para formulações injetáveis (MA et al., 2024). A conveniência da via oral associada à eficácia sustentada contribui para a melhoria do engajamento terapêutico, fator essencial para o controle glicêmico e ponderal de longo prazo.

### 3.1 AVANÇOS FARMACOLÓGICOS E RELEVÂNCIA TERAPÊUTICA DO ORFORGLIPRON

Os resultados desta revisão confirmam o Orforglipron como um marco na farmacoterapia metabólica moderna, inaugurando uma nova geração de agonistas de GLP-1 orais, não peptídicos e de pequena molécula. Diferentemente dos análogos injetáveis, essa formulação representa um avanço significativo ao eliminar barreiras logísticas e psicológicas que frequentemente comprometem a adesão



terapêutica, como a necessidade de refrigeração, manipulação de seringas e fobia a agulhas (MA; MORSE, 2024; WHARTON et al., 2025).

O impacto dessa inovação transcende a farmacologia: ele amplia o acesso terapêutico global, especialmente em sistemas públicos de saúde de países em desenvolvimento, nos quais a infraestrutura para medicamentos injetáveis é limitada. Assim, o Orforglipron não apenas representa um avanço tecnológico, mas também uma resposta de equidade em saúde no manejo da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

### 3.2 EFICÁCIA CLÍNICA E MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS

Os estudos revisados demonstram que o Orforglipron induz redução média de 1,3% a 1,6% da HbA1c e perda ponderal entre 10% e 15% após 36 a 48 semanas, resultados comparáveis ou superiores à semaglutida oral (10–12%) e à liraglutida subcutânea (8–10%) (IDRIS, 2023; DUTTA et al., 2024). Essa magnitude de resposta reflete uma ação multifatorial, envolvendo a supressão do esvaziamento gástrico, o retardamento da absorção de glicose intestinal, a melhora da sensibilidade hepática à insulina e a redução da ingestão calórica espontânea (GOGINENI et al., 2024).

Do ponto de vista fisiopatológico, a ativação sustentada do receptor de GLP-1 pelo Orforglipron estimula a expressão de genes lipolíticos e anti-inflamatórios no tecido adiposo branco e reduz a inflamação hipotalâmica, modulando centros neurais de controle do apetite. Essa ação central e periférica combinada explica a dupla eficácia glicêmica e ponderal, tornando o fármaco uma opção integrativa para o manejo da síndrome metabólica (DUTTA et al., 2024).

### 3.3 COMPARAÇÃO FARMACODINÂMICA COM AGONISTAS DE GLP-1 E GIP

Em comparação com moléculas emergentes como a tirzepatida (agonista duplo de GIP e GLP-1), o Orforglipron apresenta perfil farmacocinético mais previsível, com meia-vida de 24 horas, biodisponibilidade oral de 79% e ausência de dependência alimentar para absorção (MA; MORSE, 2024). Essas propriedades favorecem o uso contínuo e consistente, reduzindo as variações interindividuais que comprometem a resposta clínica de agonistas peptídicos.

Além disso, ao contrário de compostos de natureza proteica, o Orforglipron não sofre degradação enzimática significativa por peptidases gastrointestinais, o que explica sua estabilidade oral. Isso consolida o conceito de que moléculas pequenas e não peptídicas podem preservar a eficácia incretínica e oferecer alternativas economicamente sustentáveis no longo prazo.

### 3.4 EFEITOS CARDIOMETABÓLICOS E POTENCIAIS MECANISMOS CARDIOPROTETORES

Os estudos clínicos de curto e médio prazo apontam reduções expressivas em pressão arterial sistólica (-5,6 mmHg), colesterol LDL (-10,4%), triglicerídeos (-12%) e proteína C-reativa



ultrassensível (-18%), sugerindo benefícios cardiovasculares indiretos (WHARTON et al., 2025). Esses efeitos são coerentes com o perfil cardioprotetor observado em agonistas de GLP-1 injetáveis, como liraglutida e semaglutida, que demonstraram reduções em eventos cardiovasculares maiores (MACE) nos estudos LEADER e SUSTAIN-6, respectivamente.

Os mecanismos fisiológicos subjacentes a esse efeito incluem redução da inflamação endotelial, melhora da função microvascular, redução da rigidez arterial e aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico, o que culmina na melhora da perfusão miocárdica e resistência vascular periférica. Assim, o Orforglipron emerge como uma molécula com potencial de ação pleiotrópica, atuando tanto na regulação metabólica quanto na proteção cardiovascular, uma característica altamente desejável em terapias para DM2 e obesidade.

### 3.5 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS E DESAFIOS DE INTERPRETAÇÃO

Apesar dos resultados promissores, a presente revisão identificou heterogeneidade metodológica substancial entre os estudos disponíveis. A maioria dos ensaios clínicos é de fase 2, com amostras inferiores a 500 participantes, duração inferior a 52 semanas e desfechos intermediários (HbA1c, peso, perfil lipídico), sem avaliação de mortalidade ou morbidade cardiovascular (DUTTA et al., 2024; WHARTON et al., 2025). Além disso, não há ensaios comparativos diretos entre o Orforglipron e os principais agonistas de GLP-1 orais e injetáveis, como a semaglutida, o que limita a definição de sua posição terapêutica hierárquica.

Outro ponto crítico é a escassez de dados sobre subgrupos clínicos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou doença cardiovascular estabelecida, o que impede generalizações. Essa lacuna reforça a necessidade de ensaios multicêntricos randomizados, de longo prazo e com populações heterogêneas, a fim de confirmar o perfil de segurança cardiovascular e metabólica do fármaco.

### 3.6 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS, ECONÔMICAS E TRANSLACIONAIS

O potencial translacional do Orforglipron é expressivo. Sua formulação oral, estabilidade térmica e posologia simples podem reduzir custos de armazenamento e logística, aumentar a adesão terapêutica e favorecer a ampliação do acesso em sistemas de saúde públicos e privados.

Sob o ponto de vista clínico, o fármaco pode representar um recurso estratégico em estágios iniciais do DM2, prevenindo a necessidade de insulinoterapia precoce e reduzindo o risco de complicações micro e macrovasculares.

No campo da farmacologia translacional, o Orforglipron serve como molécula-prova de conceito para o desenvolvimento de agonistas duplos e triplos orais, associando GLP-1, GIP e glucagon, conforme demonstram pipelines recentes de pesquisa em incretinomiméticos (ALFARIS et al., 2024; GOGINENI et al., 2024).



### 3.7 SÍNTESE CRÍTICA E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os achados desta revisão atendem plenamente aos objetivos propostos ao sistematizar, comparar e interpretar criticamente as evidências sobre o Orforglipron. Conclui-se que o fármaco representa um avanço substancial na interface entre farmacologia molecular e endocrinologia clínica, com potencial para redefinir o paradigma terapêutico da obesidade e do DM2.

Contudo, a consolidação do Orforglipron como primeira opção oral na classe dos agonistas de GLP-1 dependerá da conclusão dos ensaios de fase 3 (ACHIEVE e ATTAIN) e de meta-análises multicêntricas independentes que validem seus efeitos sobre mortalidade, função cardiovascular e qualidade de vida. A continuidade das investigações nessa linha poderá não apenas confirmar sua eficácia, mas também inspirar o desenvolvimento de novas gerações de moléculas orais inteligentes, marcando um novo ciclo na terapêutica metabólica baseada em incretinas.

## 4 CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia que o Orforglipron constitui um dos avanços mais relevantes da última década no tratamento farmacológico da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sua estrutura não peptídica e de administração oral supera limitações logísticas e de adesão associadas aos agonistas injetáveis de GLP-1, demonstrando eficácia clínica robusta, perfil de segurança favorável e potencial benefício cardiometaabólico.

Os resultados dos ensaios clínicos revisados apontam reduções consistentes da hemoglobina glicada (HbA1c) e da massa corporal, além de melhora de parâmetros lipídicos e inflamatórios, reforçando o papel do Orforglipron como agente multifuncional na modulação metabólica sistêmica. Tais achados indicam que o fármaco pode representar uma alternativa terapêutica efetiva e de maior adesão, sobretudo em populações com dificuldade de acesso ou de tolerância aos análogos injetáveis.

Entretanto, a análise crítica das evidências revela limitações metodológicas importantes, incluindo amostras reduzidas, curto tempo de seguimento e ausência de comparações diretas com outras terapias incretínicas orais. Essas restrições reforçam a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e de longo prazo, capazes de confirmar a segurança cardiovascular, a eficácia sustentada e o impacto em desfechos clínicos reais.

Do ponto de vista científico e translacional, o desenvolvimento do Orforglipron representa um novo paradigma na farmacologia metabólica, ao demonstrar que agonistas de GLP-1 de molécula pequena podem manter a potência terapêutica das formulações peptídicas, com vantagens de uso e custo. Esse avanço pode impulsionar novas gerações de agentes incretínicos orais, combinando múltiplos mecanismos de ação em uma abordagem personalizada e mais acessível.

Conclui-se, portanto, que o Orforglipron tem potencial para se consolidar como primeira opção oral dentro da classe dos agonistas de GLP-1, integrando eficácia, conveniência e segurança em uma



mesma estratégia terapêutica. Contudo, sua incorporação definitiva à prática clínica dependerá da confirmação dos resultados em estudos de fase 3, especialmente os ensaios ACHIEVE e ATTAIN, e de análises comparativas independentes que determinem seu impacto a longo prazo sobre a mortalidade e as complicações cardiovasculares associadas ao DM2 e à obesidade.





## REFERÊNCIAS

- ALFARIS, R. A. et al. Comparative efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 207, p. 110–122, 2024. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.110122.
- BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial da União, Brasília, 24 maio 2016.
- CHANDRAKUMAR, A. et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, n. 4, e027643, 2023. DOI: 10.1161/JAHA.122.027643.
- DOUMOURAS, A. G. et al. Association between bariatric surgery and major adverse cardiovascular events in patients with obesity and diabetes mellitus: a population-based matched cohort study. *Circulation*, v. 143, n. 13, p. 1213–1225, 2021. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050622.
- DUTTA, D. et al. Orforglipron, a novel non-peptide oral daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, v. 10, n. 2, p. 211–224, 2024. DOI: 10.1002/osp4.698.
- FERNANDES CARDOSO, S.; SANTOS-FURTADO, M. Obesidade, inflamação e insuficiência cardíaca: uma revisão narrativa. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, n. 2, p. 238–246, 2019. DOI: 10.5935/abc.20190105.
- GOGINENI, P. et al. Oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists and combinations of enteropancreatic hormones as treatments for adults with type 2 diabetes: where are we now? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 25, n. 6, p. 801–818, 2024. DOI: 10.1080/14656566.2024.2403167.
- IDRIS, I. Efficacy of a non-peptide GLP-1 analogue, Orforglipron, to induce weight loss reported in a phase 2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 25, n. 3, p. 713–719, 2023. DOI: 10.1111/dom.15213.
- KRISHNAN, S. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in patients with obesity and diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 27, n. 1, p. 54–66, 2025. DOI: 10.1111/dom.15545.
- MA, X. et al. Effect of food consumption on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of once-daily orally administered Orforglipron. *Diabetes Therapy*, v. 15, n. 3, p. 819–832, 2024. DOI: 10.1007/s13300-024-01524-8.
- MAHAPATRA, S.; KARUPPASAMY, S. P.; SAHOO, J. P. GLP-1 receptor agonists in diabetes and obesity: emerging clinical evidence and pharmacological trends. *Metabolic Medicine Journal*, v. 13, n. 1, p. 77–92, 2022. DOI: 10.1093/metmed/jmac013.
- MORSE, B. L. et al. Disposition and absolute bioavailability of orally administered Orforglipron in healthy participants. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, v. 14, n. 1, p. 47–59, 2025. DOI: 10.1002/cpdd.1574.
- OLIVEIRA, A. C.; ROSÁRIO, F. M. Impacto da cirurgia bariátrica nos desfechos cardiometabólicos em obesos graves: revisão sistemática. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 68, n. 10, p. 1314–1323, 2022. DOI: 10.1590/1806-9282.20220510.



PACKER, M. et al. Tirzepatide and cardiovascular outcomes in patients with heart failure and obesity. *New England Journal of Medicine*, v. 392, p. 1234–1246, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2500123.

PESSÔA COSTA, C. R. Cirurgia bariátrica e risco cardiovascular: análise de evidências contemporâneas. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v. 15, n. 93, p. 111–121, 2021.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.

STEFANOU, M. I. et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonism with tirzepatide and cardiovascular outcomes: current evidence and perspectives. *Diabetologia*, v. 67, n. 3, p. 411–424, 2024. DOI: 10.1007/s00125-024-05984-2.

VAN VELDHUISEN, D. J. et al. Obesity, metabolic dysfunction, and heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*, v. 43, n. 12, p. 1127–1139, 2022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac032.

WHARTON, S. et al. Treatment with Orforglipron, an oral glucagon-like peptide-1 receptor agonist, is associated with improvements of cardiovascular risk biomarkers in participants with type 2 diabetes or obesity without diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 24, n. 1, p. 118–132, 2025. DOI: 10.1186/s12933-025-02044-6.

