



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**

**JOANNA LARA CASTELO RODRIGUES**

**USO DE ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**BARREIRAS-BA  
2022**

JOANNA LARA CASTELO RODRIGUES

**USO DE ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Universidade Federal do Oeste da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Pablinny Moreira Galdino de Carvalho.

BARREIRAS - BA  
2022

## FICHA CATALOGRÁFICA

---

R696 Rodrigues, Joanna Lara Castelo.

Uso de Análogos do GLP-1 no tratamento da Obesidade: uma revisão integrativa da literatura. / Joanna Lara Castelo Rodrigues. – 2022.

39f.

Orientador: Prof. Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Fármacos Antiobesidade. 2. Incretinas. 3. Manejo da Obesidade. I. Carvalho, Pablinny Moreira Galdino de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

---

**Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB**




**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA  
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
CURSO DE MEDICINA**




**ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Aos 07 dias do mês de dezembro de 2022, às 9:30 horas, em sessão pública na sala virtual do google meet (<https://meet.google.com/bof-qfdk-wzh>), na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Dra Pablinny Moreira Galdino de Carvalho e composta pelos examinadores: Professor Dr. Eduardo Fernandes Barbosa e Professora Dra Camila Almenara Cruz Pereira, a estudante JOANNA LARA CASTELO RDORIGUES apresentou o projeto do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: “USO DE ANÁLOGOS DO GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE” como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho. Eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente  
 PABLINNY MOREIRA GALDINO DE CARVALHO  
Data: 07/12/2022 11:06:56-0300  
Verifique em <https://verificador.itl.br>

---

**Presidente da Banca Examinadora**

Documento assinado digitalmente  
 Eduardo Fernandes Barbosa  
Data: 07/12/2022 11:21:25-0300  
Verifique em <https://verificador.itl.br>

---

**Examinador 01**

Documento assinado digitalmente  
 CAMILA ALMENARA CRUZ PEREIRA  
Data: 07/12/2022 11:11:31-0300  
Verifique em <https://verificador.itl.br>

---

**Examinador 02**

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, à Deus e Nossa Senhora Aparecida, por serem os sustentadores da minha vida, por toda bondade, proteção e por me capacitarem na realização desse trabalho.

Aos meus pais, Maria Cecy e Humberto, por todo amor incondicional, incentivo e não pouparem esforços para me ajudarem a alcançar todos os meus sonhos, vocês são minha base e porto seguro.

À minha avó Fátima, a qual está sempre na torcida e rezando para que eu alcance todos os meus objetivos e para que Deus me proteja.

Às minhas irmãs, Amanda e Lorena, por todo amor, cuidado e cumplicidade em todos os momentos.

Ao meu namorado e melhor amigo, Lucas, por todo amor, carinho, conversas diárias, apoio e sempre incentivar o meu melhor.

Aos meus amigos (família) de Barreiras, em especial ao meu Quarteto, composto por Amanda Almeida, Roberta e Luis Damazio, por todo companheirismo e ajudarem a amenizar o vazio deixado pela saudade de casa, a jornada com vocês se torna muito mais leve.

À minha querida orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho, pela maestria e paciência em me ensinar, ajudar e instruir na elaboração desse trabalho.

## RESUMO

A Obesidade é uma doença crônica que se tornou um problema mundial de saúde pública. Os análogos do peptídeo 1 semelhante a glucagon (GLP-1) são agentes farmacológicos promissores para o tratamento da obesidade, visto que reduzem o apetite, aumentam a saciedade, auxiliam no controle da glicemia e retardam o esvaziamento gástrico. O objetivo desse trabalho foi sistematizar estudos sobre a eficácia dos fármacos análogos de GLP-1 utilizados para o tratamento da obesidade em pacientes não diabéticos. Para tanto, foi realizada uma revisão integrativa de literatura científica, mediante o método descritivo, buscando por artigos eletrônicos que abordem o uso dos análogos de GLP-1 para o tratamento da obesidade em pacientes não diabéticos nas bases de dados PubMed, ScieLO e LILACS, após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Os artigos demonstraram que os análogos de GLP-1 foram eficientes na perda de peso (maiores que 5%) em comparação com os grupos placebos, mesmo que em dosagens mais baixas que as convencionais e também que podem ser boas alternativas à cirurgia bariátrica, possuindo em sua maioria com efeitos adversos leves e relacionados ao sistema gastrointestinal. Dessa forma, percebe-se que os análogos de GLP-1 são eficazes adjuvantes no tratamento da obesidade em pacientes não diabéticos, visto que corroboram para uma perda de peso maior que 5% do peso corporal, e geralmente possuem efeitos adversos leves e toleráveis.

**Palavras-chave:** Fármacos Antiobesidade; Incretinas; Manejo da Obesidade.

## **ABSTRACT**

Obesity is a chronic disease that has become a worldwide public health problem. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues are promising pharmacological agents for the treatment of obesity, as they reduce appetite, increase satiety, help control blood glucose and delay gastric emptying. The objective of this work was to systematize studies on the efficacy of GLP-1 analogue drugs used for the treatment of obesity in non-diabetic patients. Therefore, an integrative review of the scientific literature was carried out, using the descriptive method, searching for electronic articles that address the use of GLP-1 analogues for the treatment of obesity in non-diabetic patients in PubMed, ScieLO and LILACS databases, after applying pre-established inclusion and exclusion criteria. The articles demonstrated that the GLP-1 analogues were efficient in weight loss (greater than 5%) in comparison with the placebo groups, even if in lower dosages than the conventional ones and also that they can be good alternatives to bariatric surgery, having mostly mild adverse effects related to the gastrointestinal system. Thus, it is clear that GLP-1 analogues are effective adjuvants in the treatment of obesity in non-diabetic patients, as they contribute to a weight loss greater than 5% of body weight, and generally have mild and tolerable adverse effects.

**Keywords:** Anti-Obesity Agents; Incretins; Obesity Management.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
2.1 ASPECTOS GERAIS SOBRE OBESIDADE.....	10
2.2 FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE.....	11
2.3 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO.....	13
2.4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	14
2.5 TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	15
2.6 GLP-1.....	15
2.7 POSSÍVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE.....	17
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>18</b>
<b>4 OBJETIVO.....</b>	<b>19</b>
4.1 OBJETIVO GERAL.....	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO.....	20
5.2 LEVANTAMENTO DOS ARTIGOS PARA REVISÃO.....	20
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	21
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Obesidade é uma doença crônica que se tornou um problema mundial de saúde pública. Ela apresenta diversas formas de tratamento, os quais variam desde abordagens não medicamentosas (dieta e exercício físico), terapia medicamentosa, até mesmo à abordagem cirúrgica. Ainda assim, a obesidade persiste pela dificuldade de se encontrar um tratamento eficiente e duradouro (ABESO, 2016a). Tendo em vista a cirurgia bariátrica ser um tratamento invasivo para os pacientes, podendo ocasionar diversas complicações e demandar um pós operatório minucioso com reposições de vitaminas e suplementos, o tratamento medicamentoso é uma alternativa relevante a ser amplamente testada anteriormente a se indicar a cirurgia (ABESO, 2016b).

Os análogos do GLP-1 e agonistas do receptor de GLP-1 são agentes farmacológicos que simulam as funções do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) (FRIAS *et al.*, 2007). Dentre os diversos efeitos do GLP-1, e por consequência, também dos análogos do GLP-1, está a regulação do apetite e da ingestão de alimentos, além disso é um retardante do esvaziamento estomacal e promove o controle da glicemia. Os principais fármacos dessa classe são: a albiglutida, a dulaglutida, a exenatida, a liraglutida e a semaglutida (BROWN E, CUTHBERTSON DJ, WILDING JP, 2018).

Dessa forma, dentro da terapia medicamentosa, os fármacos análogos de GLP-1, a princípio apenas antidiabéticos, são promissores para o tratamento da obesidade.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Aspectos gerais sobre obesidade

De acordo com a World Health Organization (WHO), a obesidade pode ser caracterizada como a doença em que o excesso de gordura corporal acumula ao ponto em que afeta negativamente a saúde do indivíduo. Tal doença possui caráter multifatorial e é resultante de um balanço energético positivo, o qual é sucedido por um acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo (WHO, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em primeiro lugar, deve-se observar que não há um parâmetro perfeito para a avaliação do sobrepeso e da obesidade, visto que eles variam de acordo com fatores étnicos e genéticos. Todavia, há índices utilizados a fim de se avaliar clinicamente o paciente. Nesse sentido, o diagnóstico da obesidade e a avaliação da distribuição de gordura corporal são realizados de forma quantitativa, pelo uso do Índice de Massa Corporal (IMC), e qualitativa, ao avaliar a circunferência abdominal (CA) e a relação cintura-quadril (RCQ) do paciente e realização de exames de imagem, como tomografia e ressonância magnética (KASPER, et al., 2017; ABESO, 2016a).

O IMC é um parâmetro internacional para avaliar o grau de obesidade e foi estipulado pela Organização Mundial da Saúde (2000), além disso, pode ser utilizado sozinho para o rastreamento inicial da obesidade. É obtido a partir da razão entre peso corporal (kg) e estatura (m)<sup>2</sup> do indivíduo. Nesse sentido, estabelece-se como obesos todos os indivíduos cujo IMC é superior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>. Além disso, de acordo com a magnitude do IMC, classifica-se os graus de obesidade em 3: grau 1 (IMC 30 a 34,99 kg/m<sup>2</sup>); grau 2 (IMC 35 a 39,99 kg/m<sup>2</sup>) e grau 3 (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) (Quadro 1) (ABESO, 2016a; WHO, 2000).

QUADRO 1- CLASSIFICAÇÃO DE SOBREPESO E OBESIDADE ATRAVÉS DO IMC.

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Classificação
<18,5	Abaixo do peso
18,5 a 24,99	Eutrófico
25 a 29,99	Sobrepeso
30 a 34,99	Obesidade Grau 1
35 a 39,99	Obesidade Grau II
≥ 40	Obesidade Grau III

Fonte: Adaptada de WHO (2000).

Mundialmente, ocorreram alterações significativas nos padrões de consumo de alimentos: aumento dos alimentos densos em energia e, em sua maioria, prejudiciais à saúde, como os ultraprocessados, e os com alto teor de gorduras e açúcares, juntamente com a redução de alimentos nutritivos, saudáveis e tradicionais. Simultaneamente a esse fenômeno, ocorre a diminuição da prática de atividade física. Essas mudanças ocorrem a partir de determinantes importantes como o processo de urbanização e aspectos demográficos e socioeconômicos atuais, os quais favorecem uma vida de sedentarismo e estresse, que de formas indireta e direta influenciam na forma dos indivíduos se alimentarem (SHEKAR, POPKIN, 2020; DE SOUZA, 2019).

Atualmente, vive-se uma epidemia global de Obesidade, a qual possui uma prevalência crescente (WHO, 2000). No mundo em 2016, mais de 2 bilhões de adultos (aproximadamente 44% dos adultos) estavam com sobrepeso ou obesos (SHEKAR, POPKIN, 2020). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no que tange ao Brasil, em 2019, o excesso de peso atingiu 60,3% e a obesidade atingiu 25,9% da população maior de 18 anos, ambos números maiores que os anos anteriores.

## **2.2 Fisiopatologia da obesidade**

A obesidade é uma desordem metabólica multicausal, decorrente de fatores genéticos, ambientais, emocionais e de estilo de vida, os quais agem juntos na determinação clínica da patologia (ABESO, 2016a).

A etiologia dessa desordem está essencialmente associada à herança genética. A obesidade pode ocorrer como sintoma de outras disfunções e como consequência de distúrbios genéticos específicos. Nesse sentido, a obesidade pode ser categorizada em 3 subgrupos: Monogênica, Síndrômica e Poligênica ou Obesidade Comum. O primeiro tipo é decorrente das mutações na via da leptina/melanocortina do sistema nervoso central, substâncias elementares na regulação da homeostase energética corporal. O segundo subgrupo é quando a obesidade ocorre de defeitos genéticos e anormalidades cromossômicas em diversos genes, podendo ser autossômica ou ligada ao X, como por exemplo a Síndrome de Prader-Willi e a Síndrome do X Frágil. O terceiro tipo decorre da presença de variações simultâneas de DNA em diversos genes, os quais estão envolvidos em diversas funções biológicas (RAO; LAL; GIRIDHARAN, 2014).

Desse modo, a relação entre energia ingerida e energia despendida, ou seja, o balanço energético corporal, pode estar cerca de 40% relacionada a herança genética, influenciando tanto o apetite como o gasto energético. Essa associação ocorre a partir do envolvimento genético no controle de vias eferentes (leptinas, nutrientes, sinais nervosos e outros), vias aferentes (insulina, catecolaminas e sistema nervoso autônomo) e mecanismos centrais (neurotransmissores hipotalâmicos). No geral, presume-se que 40% a 70% da variação do fenótipo associado a obesidade possui natureza hereditária (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). De acordo com Bree, Eaves e Dwyer (1999), ainda que 60-85% da variabilidade nos padrões alimentares esteja associada a fatores ambientais, influências genéticas também foram aparentes. Cerca de 30 genes já são comprovadamente relacionados à obesidade, dentre eles estão o gene da leptina (LEP) e do receptor de leptina (LEPR), os genes de moléculas envolvidas na diferenciação dos adipócitos e no transporte de lipídios (PPAR, aP2), os genes associados com metabolismo como o gene da fosfatase ácida (ACP1), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e de neuropeptídios hipotalâmicos e seus receptores, como os receptores 3,4 e 5 de melanocortina (MCR3, MCR4 e MCR5), o pró-opiomelanocortina (POMC), o neuropeptídeo Y (NPY) e dos receptores beta 2 adrenérgicos (ADRB2) e receptores beta3 adrenérgico (ADRB3) (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

Entre os fatores ambientais e comportamentais, temos o consumo de alimentos e atividade física. A ingestão de alimentos com alta densidade energética e o sedentarismo gera um balanço energético positivo, o qual culmina em um ganho de peso. Esse fato decorre do armazenamento do excesso de energia em forma de triglicerídeos no interior dos adipócitos (GOLDMAN; AUSIELLO, 2012).

O tecido adiposo não é apenas um local de armazenamento de triglicérides, mas sim também reconhecido como um órgão endócrino, visto que produz diversas substâncias, como a adiponectina, angiotensina e a leptina. A leptina é uma proteína que atua nas células neuronais do hipotálamo, tornando-se responsável por diversas funções como controle da ingestão alimentar, aumento do gasto energético, regulação da função neuroendócrina e metabolismo da glicose e de gorduras (ROMERO; ZANESCO, 2006; AHIMA; FLIER, 2000). Assim, a leptina atua como uma redutora do apetite a partir da formação de neuropeptídios relacionados ao apetite e do aumento da expressão de neuropeptídios anorexígenos (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Nesse sentido, seria esperado que indivíduos obesos possuíssem baixos níveis de leptina, o

que na verdade não ocorre, pois sujeitos obesos possuem altos níveis plasmáticos de leptina. Acredita-se que esse fenômeno acontece por indivíduos obesos desenvolverem uma resistência à leptina (CONSIDINE et al., 1996).

Outros hormônios produzidos pelo corpo também possuem ações no mecanismo da fome e saciedade. A grelina, produzida principalmente pelo estômago e intestino, possui diversas funções, dentre elas, regula a atividade orexígena juntamente com o controle de gasto energético, sendo maior no jejum e diminuindo ao período pós-prandial. Em obesos, a grelina encontra-se em concentrações menores devido a alta ingestão alimentar, pois indivíduos obesos demonstram ser mais sensíveis à grelina e possuem um mecanismo que diminui sua produção a partir do ganho de peso (GUALILLO *et al*, 2001; VILANDE JÚNIOR *et al.*, 2012). Entretanto, em um estudo comparativo realizado com crianças obesas e eutróficas, notou-se que após uma refeição as crianças obesas atingiram seus níveis plasmáticos de grelina correspondentes ao jejum mais rapidamente que as do grupo controle (SÁNCHEZ-MUNIZ; ESPÁRRAGO; BASTIDA, 2005), e que a grelina pós-prandial é suprimida de forma proporcional à quantidade e calorias das refeições em indivíduos eutróficos, mas tal fato não ocorre em obesos, sugerindo que a sua alimentação não suprime a grelina (MAGER et al, 2008).

Alguns outros hormônios derivados do trato gastrointestinal também modulam o apetite, dentre eles temos a insulina, produzida pelo pâncreas e o peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), produzido pelo intestino delgado, e o qual será abordado nesse trabalho (GOLDMAN; AUSIELLO, 2012).

A insulina é um hormônio anabólico, que desempenha diversas funções, dentre elas, realiza o controle da glicemia. Esse hormônio capta o excesso de glicose plasmática e reabastece o glicogênio muscular e após ocorrer o transbordamento do glicogênio muscular, o excesso de glicose é armazenado no tecido adiposo (PAULA, 2013).

Já o glucagon é um hormônio catabólico, o qual também realiza múltiplas funções e o controle da glicemia (NELSON; COX; LEHNINGER, 2019).

### **2.3 Tratamento não medicamentoso**

O tratamento não medicamentoso da obesidade está relacionado com mudanças de estilo de vida, tais como a prática de exercícios físicos e o controle

alimentar e outras formas de tratamento como terapia cognitivo comportamental e terapias heterodoxas (aromaterapia, acupuntura, fitoterapia e suplementos nutricionais) (ABESO, 2016a).

#### **2.4 Tratamento medicamentoso**

O tratamento farmacológico da obesidade já foi considerado controverso e ainda é criticado, fato que se deve a diversos motivos, tais quais erros no uso racional dos fármacos disponíveis, generalização da prescrição, abusos na comercialização de cápsulas manipuladas, desvalorização da orientação do tratamento não medicamentoso (controle alimentar e exercícios físicos). Atualmente, o tratamento medicamentoso está passando por uma reconsideração, visto que são poderosos sinérgicos ao tratamento não medicamentoso (MANCINI; HALPERN, 2002; ABESO, 2016a).

O tratamento farmacológico pode ser indicado para pacientes com IMC >30 kg/m<sup>2</sup> e para aqueles de IMC entre 27 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades associadas que não alcançaram as metas em 6 meses com as modificações comportamentais. O critério mínimo de sucesso é uma perda de 5% de peso, pois essa porcentagem leva a uma melhora das doenças associadas (ABESO, 2016a).

Os diversos medicamentos anti-obesidade podem ser distribuídos em três grupos: os que diminuem a fome ou promovem saciedade, os que diminuem a digestão e a absorção de nutrientes e os que aumentam o gasto energético. (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006).

Os medicamentos que modificam a ingestão de alimentos aumentam a disponibilidade de neurotransmissores no sistema nervoso central. Um destes, amplamente utilizado, é a Sibutramina, inibidor da receptação de serotonina, noradrenalina e dopamina (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006). Dos medicamentos que reduzem a digestão ou absorção de nutrientes, o mais importante é o Orlistate, antiabsortivo derivado da lipstatina, cujo mecanismo de ação é reduzir a ação da lipase lipoprotéica pancreática, diminuindo a digestão de triglicerídeos (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006; MANCINI; HALPERN, 2002).

Além da Sibutramina e do Orlistate, apenas mais um medicamento é aprovado para o tratamento da obesidade: a Liraglutida, a qual é um fármaco análogo do peptídeo semelhante a glucagon 1 (ABESO, 2016a).

Quando um paciente obeso ainda possui falha de tratamento ao se utilizar das terapias não medicamentosas e medicamentosas, IMC acima de 35kg/m e alguma comorbidades associada ou IMC acima de 40kg/m<sup>2</sup> com ou sem comorbidades, é indicado a cirurgia bariátrica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

## **2.5 Tratamento cirúrgico**

Segundo a ABESO (2016a), pacientes possuem indicação para a cirurgia bariátrica quando possuem idade entre 18 e 65 anos, IMC maior que 40 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau 3) ou 35 kg/m<sup>2</sup> com uma ou mais comorbidades graves relacionadas com a obesidade e comprovação de que os pacientes não conseguiram perder peso ou manter a perda de peso apesar de uma terapia eficaz há pelo menos dois anos, os quais incluem dieta, psicoterapia, tratamento farmacológico e atividade física.









As técnicas cirúrgicas de cirurgia bariátrica podem ser realizadas por laparotomia ou laparoscopia e incluem cirurgias restritivas (Bandagem Gástrica ajustável e Gastroplastia Vertical com Bandagem), cirurgias mistas (Derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal com ou sem preservação gástrica distal e derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação pilórica) e predominantemente restritivas (derivações gástricas em Y de Roux, com ou sem anel de contenção) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA, 2006).

## **2.6 GLP-1**

As funções do GLP-1 mais importantes estão associadas ao metabolismo da glicose, aumentando a secreção de insulina das células beta pancreáticas (de maneira dependente da glicose) e inibindo a produção de glicose hepática por meio da redução da secreção de glucagon pelas células alfa (NAUCK *et al.*, 1986). No que diz respeito a outros efeitos do GLP-1, ele realiza a inibição do esvaziamento gástrico, possui efeitos cardioprotetores provavelmente em decorrência de efeitos benéficos na frequência cardíaca, na resposta hemodinâmica cardíaca e na pressão arterial, reduz os níveis pós-prandiais de triglicerídeos e de ácidos graxos livres, potencializa a diurese e natriurese e causa diminuição da atividade simpática (Figura 1) (BROWN E, CUTHBERTSON DJ, WILDING JP, 2018). Entretanto, o GLP-1 fisiológico é rapidamente degradado pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), possuindo uma

meia vida plasmática de cerca de 2 minutos, fato que torna sua ação limitada (GUPTA *et al.*, 2013).

**Figura 1- Efeitos sistêmicos do GLP-1 e Análogos do GLP-1**

Efeitos sistêmicos do GLP-1 e dos Análogos do GLP-1	
<b>Efeito incretínico e metabolismo</b>	
Secreção de insulina ↑	
Secreção de glucagon ↓	
Sobrevivência de células β ↑	
Produção hepática de glicose ↓	
Armazenamento de glicogênio ↑	
Absorção de glicose ↑	
Lipólise ↓	
Absorção de glicose ↑	
<b>Apetite e efeitos gastrointestinais</b>	
Apetite ↓	
Saciedade ↑	
Esvaziamento gástrico ↓	
Motilidade gastrointestinal ↓	
<b>Efeitos cardiovasculares e renais</b>	
Pressão sanguínea ↓	
Frequência cardíaca ↑	
Contratilidade miocárdica ↑	
Vasodilatação dependente do endotélio ↑	
Cardioproteção ↑	
Diurese/Natriurese ↑	

Fonte: Adaptado de Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP, 2018.

Alguns dos fármacos análogos de GLP-1 mais conhecidos são a liraglutida, a albiglutida, a dulaglutida, a semaglutida, a exenatida, a exenatida LAR (do inglês, long-acting release) e a lixisenatida. Tais fármacos são classificados em curta ou longa duração, de acordo com a sua farmacocinética (Quadro 2). Os de curta duração possuem maior capacidade em diminuição do esvaziamento gástrico, tendo maior efeito na glicose pós-prandial, enquanto os de longa duração possuem maior efeito

na diminuição sustentada de glicose e menos no esvaziamento gástrico (BROWN E, CUTHBERTSON DJ, WILDING JP, 2018).

QUADRO 2- CLASSIFICAÇÃO DA DURAÇÃO DO EFEITO DOS ANÁLOGOS DE GLP-1.

Curta duração	Longa duração
Exenatida	Liraglutida
Lixisenatida	Albiglutida
	Dulaglutida
	Exenatida LAR
	Semaglutida

Fonte: Adaptado de Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP, 2018

Tendo em vista o fato que o GLP-1 fisiológico é rapidamente degradado, alguns fármacos foram criados para se tornar resistente a DPP-4, prolongando sua meia-vida e, dessa forma, ampliando a sua eficiência. Estes são a Exenatida, Exenatida LAR, a Lixisenatida e a Albiglutida (GUPTA *et al.*, 2013).

## **2.7 Possíveis mecanismos de ação dos análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade**

Pela intrínseca relação entre obesidade e diabetes mellitus tipo 2, visto ambas serem distúrbios metabólicos, alguns medicamentos utilizados como antidiabéticos, como os análogos de GLP-1, passaram a ser analisados a fim de tratar a obesidade.

O GLP-1 atua reduzindo a secreção de glucagon e estimulando a secreção de insulina, auxiliando no controle da glicemia. Esse hormônio também reduz o apetite, aumenta a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico (BROWN E, CUTHBERTSON DJ, WILDING JP, 2018). Além disso, de acordo com Van Bloemendaal *et al.* (2015), a ativação do receptor de GLP-1 revelou diminuir a recompensa que recebemos ao se alimentar, fato que pode evitar desejos e que o paciente continue se alimentando quando já satisfeito.

Diante do exposto, espera-se que os fármacos análogos de GLP-1, consigam, através desses mecanismos, serem eficientes na terapia para a obesidade.

### 3 JUSTIFICATIVA

No Brasil, ocorreu uma mudança epidemiológica: doenças e agravos não transmissíveis estão crescendo e já são a principal causa de óbitos em adultos, sendo a obesidade um dos relevantes fatores de risco para esse grupo. A obesidade não é apenas um fator de risco importante para outras doenças, como também interfere na duração e qualidade de vida e possui consequências negativas na aceitação desses indivíduos pela sociedade, que estabelece um padrão estético a ser seguido (SCHMIDT et al., 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

As comorbidades causadas pela obesidade incluem doença cardíaca coronária, hipertensão e acidente vascular cerebral, alguns tipos de câncer, diabetes mellitus tipo 2, doença da vesícula biliar, dislipidemia, osteoartrite e gota e doenças pulmonares, incluindo apneia do sono. Além disso, podem influenciar fatores psicológicos, podendo acarretar diminuição da autoestima e a depressão (WHO, 2000).

Além dos impactos na saúde, a obesidade traz diversas consequências à economia, visto ser uma doença onerosa. Em 2018 no Brasil, apenas os custos diretos da obesidade (hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos em adultos), isto é, sem considerar as outras doenças que a obesidade predispõe, custou ao governo brasileiro por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), cerca de 371.689.215,03 reais (NILSON *et al.*, 2020).

Nesse sentido, torna-se imprescindível esclarecer todas e quaisquer inovações que possam tratar essa doença crônica a fim de reduzir suas implicações na saúde da população mundial e os gastos governamentais.

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 Objetivo Geral**

Sistematizar estudos sobre a eficácia dos fármacos análogos de GLP-1 utilizados para o tratamento da obesidade em pacientes não diabéticos.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Descrever a eficácia dos análogos de GLP-1 na obesidade de acordo com a mudança acima de 5% no peso corporal dos pacientes.
- Listar os efeitos colaterais do uso dos análogos de GLP-1.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 Tipo de Estudo**

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura científica, por meio do método descritivo, buscando por artigos eletrônicos que abordem o uso dos fármacos análogos de GLP-1 para o tratamento da obesidade em pacientes não diabéticos.

Na revisão de literatura trabalha-se com a análise da produção bibliográfica em determinado tema com um recorte de tempo, resultando em uma visão geral ou relatório detalhado sobre um tópico específico ao evidenciar novas ideias, métodos e subtemas com maior importância (NORONHA E FERREIRA, 2000).

### **5.2 Levantamento dos artigos para revisão**

Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas para obtenção dos artigos: MedLine/PubMed: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), SciELO: (<http://www.SciELO.org/php/index.php>) e LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>). Os artigos foram pesquisados em cada base selecionada, em setembro de 2022, por meio dos descritores combinados, em inglês e em português, encontrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Heading), a fim de padronizar os estudos.

Assim, foram utilizados os seguintes descritores: “Obesidade”, “Manejo da Obesidade”, “Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1”, “Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon”, “Fármacos Antiobesidade”, “Obesity Management”, “Obesity”, “Anti-Obesity Agents”, “Glucagon-Like Peptide 1”, “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor”.

A combinação entre os termos foi feita com auxílio de operador booleano “AND” e “OR”. O recorte temporal que adotado compreendeu os anos entre 2017 e 2022. Dessa forma, a estratégia de busca utilizada em todas as bases foi: ((((((Obesity) OR (Obesity Management)) OR (Anti-Obesity Agents)) OR (Obesidade)) OR (Manejo da Obesidade)) OR (Farmacos Antiobesidade)) AND (((Glucagon-Like Peptide 1 Receptor) OR (Glucagon-Like Peptide 1)) OR (Receptor do Peptideo Semelhante a Glucagon 1)) OR (Peptideo 1 Semelhante ao Glucagon)).

### **5.3 Critérios de inclusão e exclusão**

#### **Critérios de inclusão:**

- Ensaio clínico e Estudos Comparativos e Observacionais;
- Estudos publicados nos últimos cinco anos (2017-2022);
- Artigos publicados em português ou inglês.

#### **Critérios de exclusão:**

Foram selecionados critérios a fim de se evitar possíveis vieses de amostragem.

- Artigos duplicados;
- Pacientes que já realizaram cirurgia bariátrica;
- Pacientes diabéticos;
- Pacientes com Síndrome do Ovário Policístico;
- Associação de outras medicações antiobesidade;
- Associação de insulina;
- Associação de medicamentos psiquiátricos que estão associados a alteração de peso;
- Pacientes da faixa pediátrica (<18 anos);
- Estudos com pacientes psiquiátricos;
- Estudos com animais;
- Pacientes com esteatose hepática;
- Pacientes com Síndrome de Prader-Willi;
- Pacientes com Síndrome de Beckwith-Wiedemann;
- Títulos que não expressam o uso do medicamento para diminuição do peso ou tratamento da obesidade;
- Pacientes com tumores supraselares;
- Agonistas duplos do receptor de GLP-1 e glucagon;
- Pacientes com sobrepeso;
- Artigos não encontrados na íntegra.

## 6 RESULTADOS

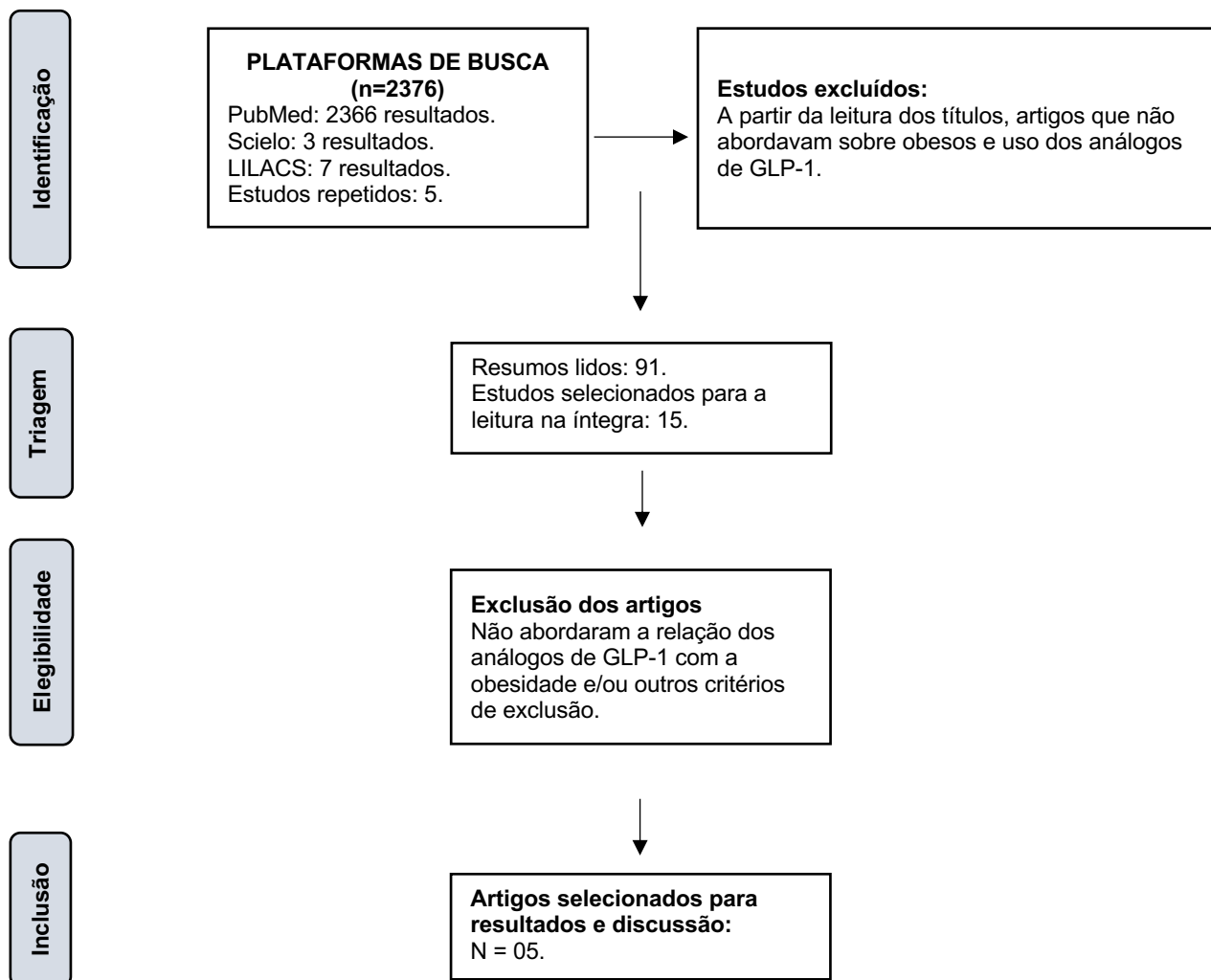
Através da estratégia de busca, 2376 artigos foram encontrados no Pubmed (2366), LILACS (7) e Scielo (3). Foram utilizados os descritores “Obesidade”, “Manejo da Obesidade”, “Receptor do Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1”, “Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon”, “Fármacos Antiobesidade”, “Obesity Management”, “Obesity”, “Anti-Obesity Agents”, “Glucagon-Like Peptide 1”, “Glucagon-Like Peptide-1 Receptor” e aplicados os seguintes filtros: “últimos 5 anos” e “língua portuguesa” e língua inglesa”. Esses descritores foram utilizados nas bases de dados PubMed, LILACS e Scielo.

Na base de dados do PubMed foram encontrados 2366 artigos, dos quais 91 foram selecionados, a partir da leitura dos títulos que contemplavam a temática, já aplicando os critérios de exclusão, para a leitura posterior de seus resumos. Na busca pelo Scielo, foram aplicados os mesmos critérios de seleção, apenas 3 artigos foram encontrados. Contudo, 2 desses já haviam aparecido na PubMed, e o outro foi excluído a partir da leitura do título. Por fim, na LILACS, foram encontrados 7 artigos, excluídos 3 artigos repetidos e os outros 4 foram excluídos a partir da leitura do título. A amostra de artigos selecionada foi organizada em portfólios eletrônicos, sendo um portfólio para cada plataforma digital, a fim de armazenar os artigos resultantes da pesquisa.

Assim, após a etapa de busca, exclusão das duplicatas e triagem pelo título dos estudos, resultaram 91 artigos, os quais seguiram para a etapa que contemplava a leitura do resumo. Nessa etapa, buscou-se estudos que abordassem medicações agonistas do GLP-1 para o tratamento da obesidade. Assim, resumos que não atenderam a esses critérios foram excluídos e 15 foram selecionados para sua leitura na íntegra.

A partir da leitura dos 15 estudos, 5 foram selecionados para serem apresentados nos resultados e discussão. A exclusão dos outros 10 artigos foi realizada a partir da análise dos estudos que utilizavam pacientes pré-diabéticos, com sobrepeso ou que não tratavam diretamente da perda de peso com os análogos de GLP-1.

Figura 1: Fluxograma da coleta dos dados.



Fonte: Elaborada pela própria autora.

O quadro 3 representa a sumarização dos 5 artigos selecionados. Estes abrangeram 1510 pacientes e foram publicados entre 2018 e 2020. Os estudos compreenderam ensaio clínico randomizado (01, 02, 03), estudo comparativo (04) e estudo observacional (5).

QUADRO 3- SUMARIZAÇÃO DOS ESTUDOS RELACIONADOS.

<b>Número</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra do estudo</b>	<b>Medicação</b>
<b>01</b>	Effects of Dietary Self-Monitoring, Physical Activity, Liraglutide 3.0 mg, and Placebo on Weight Loss in the SCALE IBT Trial	TRONIERI, Jena <i>et al.</i> , 2020	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	282	Liraglutida (3,0mg)
<b>02</b>	Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomized, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial	O'NEIL, Patrick <i>et al.</i> , 2018	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-cego	957	Semaglutida (0,05mg, 0,1mg, 0,2mg, 0,3mg ou 0,4mg) e Liraglutida (3,0mg)
<b>03</b>	Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial	WADDEN, Thomas <i>et al.</i> , 2019	Ensaio Clínico Randomizado	150	Liraglutida (3,0mg)
<b>04</b>	Intensive lifestyle modifications with or without liraglutide 3mg vs. sleeve gastrectomy: A three-arm non-randomised, controlled, pilot study	CAPRISTO, E <i>et al.</i> , 2018	Estudo comparativo	75	Liraglutida (3,0mg)
<b>05</b>	Evaluation of the efficacy of low-dose liraglutide in weight control among Taiwanese non-diabetes patients	CHOU <i>et al.</i> , 2020	Observacional	46	Liraglutida (0.6mg ou 1.2mg)
<b>Total</b>				1510	

Fonte: Elaborado pela autora.

No quadro 4 são apresentados os principais resultados e conclusões de cada estudo. No artigo 1, os resultados demonstraram por meio de regressão que pacientes que aderiram completamente à somente Liraglutida obtiveram uma variação de peso de -6,5% (IC 95% -10,2 a -2,9;  $p = 0,0005$ ) em relação aos indivíduos que não aderiram ao regime medicamentoso, diferente do grupo somente com placebo, o qual não teve um efeito estatisticamente significativo ( $p=0,33$ ) na perda de peso quando comparado à não adesão do regime medicamentoso. Nesse sentido, o tratamento correspondeu a uma perda de peso estatisticamente significativa, subtraída do placebo, de 4,6% (IC 95% -6,5 a -2,8;  $p < 0,0001$ ) para pacientes totalmente aderentes ao regime medicamentoso. Outra análise que o estudo traz é a comparação dos grupos que aderiram aos três componentes analisados no estudo (automonitoramento dietético, prática de exercícios físico e o esquema medicamentoso): no grupo em que continha a Liraglutida, os indivíduos perderiam 11,1% do peso e no grupo em que continha o placebo 6.5%. Em relação aos efeitos adversos, o artigo não apresentou tais informações. A conclusão foi a de que o uso da liraglutida teve um impacto significativo no peso dos indivíduos.

No artigo 2, analisaram-se 957 pacientes com o intuito de observar a eficácia da Semaglutida em diferentes doses para perda de peso, comparando-os com um grupo controle placebo e um grupo controle com Liraglutida. Concluiu-se que a Semaglutida combinada com dieta e a prática de exercícios resultou em perdas de peso clinicamente relevantes dependentes da dose ao longo de 52 semanas, as quais foram significativamente maiores do que o placebo em todas as doses testadas e maiores do que a liraglutida 3,0 mg por dia nas doses de 0,2 mg por dia ou mais. O estudo também traz a análise de que 54–83% dos participantes que receberam semaglutida 0,05–0,4 mg por dia nos grupos de escalonamento de 4 semanas tiveram uma perda de peso estimada de 5% ou mais na semana 52, em comparação com 23% que receberam placebo e 66% recebendo liraglutida ( $p < 0,0001$  para todos os grupos de dose de semaglutida *versus* placebo), e que entre os participantes ainda recebendo semaglutida na semana 52 com o escalonamento semanal da dose, 60-91% tiveram uma perda de peso de 5% ou mais *versus* 23% recebendo placebo e 72% recebendo liraglutida. Quanto à efeitos colaterais, os mais comuns foram de origem gastrointestinal, principalmente náuseas.

No artigo 3, os participantes foram divididos em 3 grupos: grupo com somente Terapia Comportamental Intensiva (TCI), grupo TCI-liraglutida e o grupo de multicomponentes (TCI-liraglutida associado à dieta de substituição de refeição de 1.000 a 1.200 kcal por dia). As perdas médias de peso foram respectivamente de  $6,1 \pm 1,3\%$ ,  $11,5 \pm 1,3\%$  e  $11,8 \pm 1,3\%$  de peso inicial. Os grupos tratados com liraglutida tiveram perda de peso superior ao grupo que utilizava apenas TCI. Casos de efeitos adversos foram maiores em 10% ou mais em ambos os grupos tratados com liraglutida. Esses efeitos colaterais foram náuseas, constipação, infecção respiratória superior e gastroenterite. Houve ainda um total de 6 eventos adversos graves como asma, cálculos no ducto biliar, gastroenterite, pneumonia e infecção de feridas.

No artigo 4, foram comparados um grupo com modificações intensas do estilo de vida e grupo com liraglutida associado a modificações do estilo de vidas com um grupo que realizou gastrectomia vertical. Os grupos reduziram o IMC aproximadamente em 14%, 24% e 32%, respectivamente. A perda de peso foi de 43kg com Gastrectomia Vertical, 26kg com modificações intensas do estilo de vida +liraglutida e 15kg com modificações intensas do estilo de vida sozinha. As reduções de massa corporal magra foram de -11,6kg com Gastrectomia Vertical, -6,3kg com modificações intensas do estilo de vida e -8,3kg com modificações intensas do estilo de vida + liraglutida. No que tange a efeitos adversos, dois pacientes no grupo TCI+ Liraglutida apresentaram náuseas e vômitos e dois apresentaram constipação, no grupo da gastrectomia vertical, três pacientes apresentaram anemia ferropriva.

O artigo 5 é um estudo retrospectivo, o qual analisa subdoses de Liraglutida de 0,6mg e 1,2 mg. Com 12 semanas de uso da medicação, ambos os grupos apresentaram redução de peso estatisticamente significativa, com -6,4% para liraglutida de 0,6 mg e de -5,4% para a liraglutida de 1,2 mg. Apesar de pacientes com liraglutida de 0,6mg apresentarem eficácia mais alta que o grupo usando liraglutida 1,2, a diferença foi estatisticamente insignificante (-6,4 vs -5,6%,  $p= 0,770$ ). Além disso, mais pacientes com a liraglutida 1,2 mg que pacientes com a liraglutida 0.6mg (32,1% para liraglutida 0,6 mg e 44,4% para liraglutida 1,2 mg) apresentaram redução de peso significativa, porém com diferença também não estatisticamente significativa ( $p=0,474$ ). Esse artigo não traz informações acerca de efeitos colaterais. Concluiu-se que a Liraglutida em baixa dose ainda tem alta eficácia na redução de peso na população de Taiwan.

QUADRO 4: PRINCIPAIS RESULTADOS E CONCLUSÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.

(Continua)

Artigo	Resultados	Conclusão
01	<p>Com a regressão, previu-se que os participantes que aderiram à administração de liraglutida 3,0 mg em todas as 56 semanas alcançariam uma variação de peso média adicional de -6,5% (IC 95% -10,2 a -2,9; <math>p = 0,0005</math>) quando comparados a 0 semanas de adesão. Para os participantes tratados com placebo, a adesão não resultou em uma perda de peso significativamente maior (contribuição média de -1,9% [IC 95% -5,6 a 1,9]; <math>p = 0,33</math>) quando comparado à não adesão. Esses efeitos do tratamento corresponderam a uma perda de peso estatisticamente significativa, subtraída do placebo, de 4,6% (IC 95% -6,5 a -2,8; <math>p &lt; 0,0001</math>) para pacientes totalmente aderentes ao regime medicamentoso.</p>	<p>A Liraglutida gerou uma perda de peso de -6,5% em relação aos indivíduos que não aderiram à medicamentos.</p>
02	<p>A perda de peso média estimada foi de -2,3% para o grupo placebo versus -6,0% (0,05 mg), -8,6% (0,1 mg), -11,6% (0,2 mg), -11,2% (0,3 mg) e -13,8% (0,4 mg) para os grupos semaglutida.</p> <p>As reduções médias de peso corporal para 0,2 mg ou mais de semaglutida versus liraglutida foram todas significativas (-13,8% a -11,2% vs -7,8%).</p> <p>Todas as doses de semaglutida foram geralmente bem toleradas, sem novas preocupações de segurança. Os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais relacionados à dose, principalmente náusea, conforme observado anteriormente com agonistas do receptor de GLP-1.</p>	<p>Em combinação com aconselhamento dietético e de atividade física, a Semaglutida foi bem tolerada ao longo de 52 semanas e mostrou perda de peso clinicamente relevante em comparação com placebo em todas as doses e maior do que a liraglutida 3,0 mg por dia nas doses de 0,2 mg por dia ou mais.</p>
03	<p>As perdas médias para somente Terapia Comportamental Intensiva (TCI), TCI-liraglutida e participantes de multicomponentes (TCI-liraglutida associado à dieta de substituição de refeição de 1.000 a 1.200 kcal/d) foram de <math>6,1 \pm 1,3\%</math>, <math>11,5 \pm 1,3\%</math> e <math>11,8 \pm 1,3\%</math> de peso inicial, respectivamente.</p> <p>44,0%, 70,0% e 74,0% desses participantes perderam <math>\geq 5\%</math> do peso, respectivamente. Os grupos tratados com liraglutida foram superiores ao TCI sozinhos em ambos os resultados.</p>	<p>Os grupos tratados com liraglutida foram superiores a Terapia Comportamental Intensiva sozinho em ambos os resultados.</p>

QUADRO 4: PRINCIPAIS RESULTADOS E CONCLUSÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS.

(Conclusão)

<p><b>04</b></p>	<p>A Gastrectomia Vertical reduziu o IMC em 32%, enquanto modificações intensas do estilo de vida + liraglutida e modificações intensas do estilo de vida levaram a reduções de IMC de aproximadamente 24% e 14%, respectivamente. A perda de peso foi de 43kg com Gastrectomia Vertical, 26kg com modificações intensas do estilo de vida +liraglutida e 15kg com modificações intensas do estilo de vida sozinha. As reduções de massa corporal magra foram -11,6kg com Gastrectomia Vertical, -6,3kg com modificações intensas do estilo de vida e -8,3kg com modificações intensas do estilo de vida +liraglutida.</p>	<p>Pelo menos em curto prazo, liraglutida 3,0mg uma vez ao dia associada à restrição calórica drástica e atividade física intensa promoveu uma perda de peso de 24%, que foi quase duas vezes maior que modificações intensas do estilo de vida isoladamente e apenas cerca de 25% menor que com gastrectomia vertical, preservando a massa corporal magra.</p>
<p><b>05</b></p>	<p>Com 12 semanas de uso da medicação, ambos os grupos apresentaram redução de peso estatística, com -6,4% para liraglutida de 0,6mg e de -5,4% para a liraglutida de 1,2 mg.</p>	<p>Liraglutida em baixa dose ainda tem alta eficácia na redução de peso na população de Taiwan.</p>

Fonte: Elaborado pela autora.

No quadro 5 conseguimos observar a relação entre a perda de peso e o uso de análogos do GLP-1 e o grupo controle. Em todos os artigos nós tivemos que a perda de peso com análogos de GLP-1 foi significativa e estatisticamente significativa. Teve-se que 4 artigos tiveram comparativo com um grupo controle, sendo a perda de peso no grupo controle significativa e estatisticamente significativa apenas nos artigos 2, 3 e 4, mas essa perda de peso foi menor que a do uso de análogos de GLP-1. Houve relato de efeitos adversos em 3 artigos nos grupos tratados com GLP-1, assim como no grupo controle. Apenas 1 artigo (artigo 2) evidenciou a desistência de pacientes devido a efeitos adversos.

QUADRO 5: RELAÇÃO ENTRE A PERDA DE PESO E O USO DE ANÁLOGO DO GLP-1.

(Continua)

Perguntas	Sim	Não	Observações
O estudo teve comparativo com grupo controle/placebo?	1, 2, 3, 4.	5.	Não se aplica.

QUADRO 5: Relação entre a perda de peso e o uso de análogo do GLP-1. (Conclusão)

A perda de peso ao uso de Análogos de GLP-1 foi significativa (>5%) e estatisticamente significante?	1, 2, 3, 4, 5.	-	Não se aplica.
A perda de peso no grupo controle/placebo foi significativa (>5%) e estatisticamente significante?	2, 3 e 4,	1.	Sim: Mesmo significativa, foi menor.
Houve relato de efeitos adversos no grupo tratado com análogos do GLP-1?	2, 3 e 4.	1, 5.	Não se aplica.
Houve relato de efeitos adversos no grupo controle?	2, 3, 4.	1.	Não se aplica.
Houve relato de desistência de pacientes devido aos efeitos adversos?	2.	1, 3, 4.	Não se aplica.

Fonte: Elaborado pela autora.

## 7 DISCUSSÃO

### Perda de peso

No artigo 1, ao analisar a perda de peso no grupo que recebeu a liraglutida contra um grupo que não aderiu à nenhuma outra recomendação não medicamentosa de perda de peso, obtivemos um resultado positivo de perda de peso para este fármaco, visto que foi estatisticamente significativa e os indivíduos com o seu uso alcançariam uma perda de 6,5 % do peso corporal. No artigo 2 também temos um resultado favorável para a semaglutida, visto que a perda de peso foi clinicamente relevante em comparação com placebo em todas as doses e maior do que a liraglutida 3,0 mg por dia nas doses de 0,2 mg por dia ou mais, além de a menor dosagem já induzir uma perda de 6% do peso, chegando a atingir uma perda de 13,8% do peso em maiores dosagens, e a liraglutida uma perda de 7,8%.

Ao comparar outras drogas em suas doses clinicamente aprovadas, observa-se que a sibutramina (15mg por dia) atinge uma perda de peso de cerca de 7,4% (BRAY *et al.*, 1999), que o Orlistat (360mg/dia) alcança uma perda de peso de 5% (MCNEELY; BENFIELD, 1998), que a fentermina/topiramato (7,5/46mg) gera uma perda de peso de 9,3% (GARVEY *et al.*, 2011) e que a naltrexona-bupropiona (32/360mg) ocasiona uma perda de peso de 6,1% (GREENWAY *et al.*, 2010), ou seja, que as reduções de peso em doses mais altas de semaglutida foram numericamente maiores, assim evidenciando como alguns análogos de GLP-1 podem ser melhores que outras medicações mais antigas do mercado. Apesar disso, de acordo com Khera *et al.* (2016) em sua metanálise, a medicação fentermina/topiramato foi associada a uma maior chance de perda de peso superior a 5% em comparação com a liraglutida (odds ratio= 1,67), logo explicitando a necessidade de mais estudos de comparação entre medicações antiobesidade.

De acordo com o artigo 3, a associação de Liraglutida 3.0mg/dia à Terapia Comportamental intensiva (TCI) quase dobrou a perda de peso média em 1 ano causada apenas pelo aconselhamento comportamental (de 6,1% para 11,5% do peso inicial). Os efeitos foram maiores em 10% ou mais em ambos os grupos tratados com liraglutida. Ademais, melhorias clínicas significativamente maiores foram observadas nos grupos tratados com a liraglutida, como alteração da circunferência da cintura, colesterol HDL, proteína C reativa, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e saúde

mental. Outros artigos da literatura também evidenciam melhoras cardiometabólicas: de acordo com Mikhail (2019), mortes por causas cardiovasculares foram significativamente reduzidas com o uso de liraglutida, assim como eventos de nefropatia foram menores no grupo utilizando liraglutida em comparação com o grupo placebo, ao passo que a liraglutida pode ser prejudicial em pacientes com insuficiência cardíaca grave por aumentar a frequência cardíaca; segundo Jia *et al.* (2018), em sua metanálise, os análogos de GLP-1 parecem ter propriedades cardioprotetoras através da melhora em parâmetros metabólicos, como a perda de peso, o controle glicêmico e a melhora da pressão arterial.

O estudo 4 traz uma importante reflexão ao comparar a cirurgia bariátrica por gastrectomia vertical ao uso de Liraglutida, visto que, segundo Ponce *et al.* (2016), ao analisar cirurgias bariátricas em 2015 nos Estados Unidos, apenas 1% dos pacientes clinicamente elegíveis optam por se submeter ao tratamento cirúrgico para bariátrica, visto não estarem dispostos ou aptos a submeter-se à operação. Dessa forma, evidencia-se como outras opções devem ser investigadas anteriormente à indicação cirúrgica, como os análogos de GLP-1. Assim, o estudo avaliou os efeitos após 1 ano no IMC da modificação de estilo de vida com ou sem 3.0mg de Liraglutida em comparação com a gastrectomia vertical.

É importante ressaltar ainda que, como demonstrado também no artigo 4, os pacientes submetidos à gastrectomia vertical perderam em média 11,6kg de massa magra devido à baixa ingestão proteica, rápida perda de peso e falta de exercícios físicos, em contraposição com os outros dois grupos, os quais apresentaram diminuição de 6,3kg no grupo da TCI e de 8,3kg no grupo TCI+ Liraglutida, os quais seguiram uma dieta rica em proteínas e atividade física intensa. Nesse sentido, é importante evidenciar que a perda de massa magra foi menor nos pacientes tratados não cirurgicamente e no grupo em uso de liraglutida, sendo um fator positivo para o uso de análogos de GLP-1 em relação à cirurgia bariátrica, tendo em vista que, segundo Wannamethee *et al.* (2015), a presença de baixa massa muscular é um risco fator por si só para o aumento da mortalidade em idosos e, segundo Melo *et al.* (2008), o gasto energético de repouso é maior quanto maior for a quantidade de massa magra corporal. Ademais, de acordo com Neeland *et al.* (2021), a liraglutida associada a mudanças dos hábitos de vida diminuiu o tecido adiposo visceral, o qual pode ser responsável pelos benefícios cardiovasculares que os análogos de GLP-1 ocasionam.

No artigo 5, evidenciou-se que mesmo doses baixas de Liraglutida para o tratamento da obesidade, ou seja, abaixo de 3,0mg, tiveram resultados favoráveis para a redução de peso. O artigo ainda traz a informação que pacientes mais jovens possuem uma chance maior de atingir uma redução de peso evidente (odds ratio= 0,941, IC 95% 0,888-0,996, p = 0,037). Isso pode dever-se à diminuição de massa magra com o envelhecimento e que pacientes mais jovens possuem uma melhor taxa metabólica (CHUMLEA *et al.*, 2002). Conforme Kelly *et al.* (2020), por exemplo, em um ensaio clínico randomizado duplo cego que avalia o uso da liraglutida para adolescentes com obesidade, o uso da liraglutida nessa população associada à mudança do estilo de vida levou a uma significativa redução do IMC. Essas informações salientam a importância de mais estudos que analisem a eficácia e efeitos adversos de medicamentos análogos do GLP-1 para ao tratamento da obesidade na faixa etária pediátrica.

### **Efeitos adversos**

No artigo 2, por exemplo, os eventos adversos mais comuns relatados são os gastrointestinais, principalmente náuseas. Assim, ainda segundo o artigo 2, são efeitos adversos de intensidade leve são a maioria: intensidade leve (69%) ou moderada (28%); os eventos de intensidade grave foram incomuns e não mostraram qualquer associação com o tratamento ativo ou com a dose de semaglutida.

Em relação as descontinuações em virtude dos efeitos adversos, o artigo 2 mostra que foram geralmente baixas, mas maiores para grupos com altas doses de Semaglutida, assim como foram maiores nos grupos de tratamento ativo que no grupo placebo. De acordo com Khera *et al.* (2016), ao comparar a chance de descontinuação da medicação por eventos adversos, a chance foi maior no grupo com a liraglutida em comparação com todas as medicações estudadas (naltrexona-bupropiona, lorcaserina, orlistat, fentermina/topiramato, sendo apenas esta última não estatisticamente significativa), ressaltando a importância de se explicar os efeitos adversos da medicação aos pacientes e realizar um acompanhamento frequente.

Outro ponto importante de acordo com o artigo 2 é que os únicos outros tipos de evento adversos que pareceram ter associação com a dose de Semaglutida foram distúrbios da vesícula biliar, como colelitíase e colecistite (aumentaram de 2 a 7% nos grupos com Semaglutida, vs nenhum no grupo da liraglutida e 4% no grupo placebo).

Tal fato pode ser justificado pela rápida e eficiente perda de peso promovida pela Semaglutida, visto que, segundo Weinsier *et al.* (1993), a redução rápida de peso pode aumentar a incidência de cálculos biliares por mecanismos como estase biliar, devido à ingestão calórica reduzida e aumento da saturação biliar secundário ao aumento da mobilização do colesterol.

Segundo o artigo 2, no que tange a outros efeitos colaterais, como pancreatite, eventos adversos hepáticos, tireoidianos ou renais, reações alérgicas ou no local da injeção, eventos cardiovasculares, saúde mental ou neoplasias confirmadas, não houve relação observada com o tratamento ativo e nem a Semaglutida. Houve poucos episódios de hipoglicemia relatados em qualquer grupo de tratamento e nenhum foi classificado como grave. Em comparação com o placebo, a atividade da amilase e da lipase aumentou ligeiramente com o aumento da dose de semaglutida, a qual também foi observada com a liraglutida. Nenhuma preocupação de segurança foi observada para alterações nos parâmetros bioquímicos ou hematológicos, incluindo calcitonina, e nenhum participante desenvolveu anticorpos anti-semaglutida durante o estudo.

Dentre os efeitos colaterais relatados no artigo 3, os leves eram náuseas, constipação, infecção respiratória superior e gastroenterite. Já dentre os efeitos graves teve-se asma, cálculos no ducto biliar, gastroenterite, pneumonia e infecção de feridas.

Já em relação aos efeitos adversos explicitados no artigo 4: dois pacientes no grupo TCI+ Liraglutida apresentaram náuseas e vômitos e dois apresentaram constipação, já no grupo da gastrectomia vertical três pacientes apresentaram anemia ferropriva. A cirurgia bariátrica possui múltiplas possíveis complicações as quais incluem Síndrome de Dumping, úlceras gastrojejunais, colelitíase, nefrolitíase, depressão, hérnias internas, obstrução do intestino delgado, intussuscepção, síndrome do intestino curto, estenose de trato gastrointestinal alto, dor abdominal não explicada e muitas outras (ELLSMERE, 2022). Além disso, ainda existem diversos cuidados necessários pós bariátrica a curto e a longo termo, como uma dieta específica, acompanhamento multidisciplinar, suplementação de vitaminas lipossolúveis, como as vitaminas A, D, E e K, vitaminas hidrossolúveis como vitamina B1, B12 e C e outras suplementações como folato, ferro, zinco, cobre, selênio e cálcio (KUSHNER; HERRON; HERRINGTON, 2022). No que tange aos efeitos adversos de análogos de GLP-1 temos principalmente (>10%) efeitos gastrointestinais leves, fadiga

e dor de cabeça, em cerca de 1% a 10% há hipotensão, tontura, alopecia, hipoglicemia, retinopatia diabética e outros sintomas gastrointestinais como colelitíase, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, já em cerca de <1% pode surgir pancreatite aguda, disgeusia e desconforto no local da injeção (WEGOVY, 2022; SAXENDA, 2022). Nesse sentido, ao se analisar os efeitos adversos percebe-se que existem efeitos adversos mais leves no tratamento com os análogos de GLP-1, além de ser um tratamento menos invasivo, com menos cuidados necessários após o término do seu uso e com resultados também positivos.

## **8 CONCLUSÃO**

Em suma, percebe-se que os análogos de GLP-1 são eficazes adjuvantes no tratamento da obesidade (visto que não se podem deixar de lado alterações de estilo de vida como prática de exercícios físicos e dieta saudável e equilibrada) em pacientes não diabéticos, visto que corroboram para uma perda de peso maior que 5% do peso corporal.

Os efeitos adversos são leves, logo o uso desses análogos é bem tolerado, apresentando um risco-benefício atraente. Em contraponto, se faz necessária maior quantidade de estudos na área para investigar doses ideais, novos medicamentos análogos de GLP-1 e novas associações medicamentosas com estes.

## REFERÊNCIAS

AHIMA, Rexford s; FLIER, Jeffery s. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 11, n. 8, p. 327-332, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5).

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade. 4.ed. São Paulo, 2016a.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). Vitaminas e suplementos no pós operatório de Cirurgia Bariátrica. Será mesmo Necessário?. São Paulo, 2016b. Disponível em: <https://abeso.org.br/vitaminas-e-suplementos-no-pos-operatorio-de-cirurgia-bariatrica-sera-mesmo-necessario/>. Acesso em 24 de novembro de 2021.

BRAY, George A. *et al.* Sibutramine Produces Dose-Related Weight Loss. **Obesity Research**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 189-198, mar. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1999.tb00701.x>.

BROWN E, CUTHBERTSON DJ, WILDING JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*. v. 100, p. 61-67, 2018.

CAPRISTO, E. *et al.* Intensive lifestyle modifications with or without liraglutide 3 mg vs. sleeve gastrectomy: a three-arm non-randomised, controlled, pilot study. **Diabetes & Metabolism**, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 235-242, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.12.007>.

CONSIDINE, Robert V. *et al.* Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 334, n. 5, p. 292-295, fev. 1996. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199602013340503>.

CHOU, Chien-An *et al.* Evaluation of the efficacy of low-dose liraglutide in weight control among Taiwanese non-diabetes patients. **Journal Of Diabetes Investigation**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 1524-1531, 17 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13314>.

CHUMLEA, Wc *et al.* Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. **International Journal Of Obesity**, [S.L.], v. 26, n. 12, p. 1596-1609, dez. 2002. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0802167>.

DE SOUZA, Nathália Paula. **Hipertensão arterial no estado de Pernambuco: análise dos determinantes à luz da transição alimentar e nutricional em um contexto de desenvolvimento e desigualdade**. 2019. Tese (doutorado em saúde pública) – Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2019.

ELLSMERE, James. Late complications of bariatric surgical operations. 2022. *UpToDate*.

FRIAS, Juan P *et al.* Incretins and their role in the management of diabetes. **Current Opinion In Endocrinology, Diabetes & Obesity**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 269-276, ago. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/med.0b013e32825ea2ba>.

FRIEDMAN, Jeffrey M.; HALAAS, Jeffrey L.. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, [S.L.], v. 395, n. 6704, p. 763-770, out. 1998. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/27376>.

GARVEY, W Timothy *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 95, n. 2, p. 297-308, 7 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.024927>.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. Cecil Medicina Interna. 24. ed. Saunders-Elsevier, 2012.

GREENWAY, Frank L *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 376, n. 9741, p. 595-605, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60888-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60888-4).

GUALILLO, O. *et al.* Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 142(2):788-794, 2001.

GUPTA, Vishal *et al.* Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. **Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 413, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2230-8210.111625>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde: 2019. Antropometria-pessoas de 18 anos ou mais de idade com excesso de peso ou obesidade, por sexo, grupo de idade [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/8168>. Acesso em: outubro, 2021.

JIA, Xiaoming *et al.* GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a meta-analysis of recent cardiac outcome trials. **Cardiovascular Drugs And Therapy**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 65-72, fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-018-6773-2>.

KASPER, Dennis L. *et al.* Medicina interna de **Harrison**. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.

KELLY, Aaron S. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 22,

p. 2117-2128, 28 maio 2020. Massachusetts Medical Society.  
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1916038>.

KHERA, Rohan *et al.* Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events. **Jama**, [S.L.], v. 315, n. 22, p. 2424, 14 jun. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.

KUSHNER, HERRON, HERRINGTON (2022). Bariatric Surgery: Postoperative nutritional management. 2022. *UpToDate*.

MAGER, T. U. et al. Variations in the ghrelin receptor gene associate with obesity and glucose metabolism in individuals with impaired glucose tolerance. *PLoS One*, v. 3, n. 8, article e2941, 2008.

MANCINI, Marcio C.; HALPERN, Alfredo. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 497-512, out. 2002. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302002000500003>.

MARQUES-LOPES, Iva; MARTI, Amelia; MORENO-ALIAGA, María Jesús; MARTÍNEZ, Alfredo. Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 327-338, set. 2004. FapUNIFESP (SciELO).  
<http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732004000300006>.

MCNEELY, Wendy; BENFIELD, Paul. Orlistat. **Drugs**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 241-249, 1998. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199856020-00007>.

MELO, Camila Maria de *et al.* Gasto energético corporal: conceitos, formas de avaliação e sua relação com a obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 452-464, abr. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000300005>.

MIKHAIL, Nasser. Cardiovascular Effects of Liraglutide. **Current Hypertension Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 64-69, 29 jan. 2019. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1573402114666180507152620>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Endocrinologia e nefrologia [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 26 p.: il. (Protocolos de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada; v. 1). Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolos\\_AB\\_vol1\\_Endocrinologia\\_Nefrologia.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/protocolos_AB_vol1_Endocrinologia_Nefrologia.pdf) . Acesso em 08 de novembro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Obesidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. (**Cadernos de Atenção Básica**, n. 38). 2014. 212 p. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno\\_38.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_38.pdf)

NAUCK, M. *et al.* Reduced incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. **Diabetologia**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 46-52, jan. 1986. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02427280>.

NEELAND, Ian J *et al.* Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 595-605, set. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00179-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00179-0).

NELSON, David L.; COX, Michael M.; LEHNINGER - **Princípios de Bioquímica**. 7ª ed. São Paulo: Savier, 2019.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes; ANDRADE, Rafaella da Costa Santin; BRITO, Daniela Aquino de; DE, Oliveira Michele Lessa. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.L.], v. 44, p. 1, 10 abr. 2020. Pan American Health Organization. <http://dx.doi.org/10.26633/rpsp.2020.32>.

NONINO-BORGES, Carla B.; BORGES, Ricardo M.; SANTOS, José Ernesto. TRATAMENTO CLÍNICO DA OBESIDADE. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 246, 30 jun. 2006. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p246-252>.

NORONHA, Daisy Pires; FERREIRA, Sueli Mara S. P. Revisões de literatura. In: CAMPELLO, Bernadete Santos; CONDÓN, Beatriz Valadares; KREMER, Jeannette Marguerite (orgs.) Fontes de informação para pesquisadores e profissionais. Belo Horizonte: UFMG, 2000.

O'NEIL, Patrick M *et al.* Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 392, n. 10148, p. 637-649, ago. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31773-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31773-2).

PAULA, Marckson da Silva. A relação da leptina, grelina e insulina com a obesidade. **Efdeportes.Com**, Buenos Aires, v. 184, n. 18, p. 1-1, set. 2013. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd184/a-relacao-da-leptina-grelina-e-obesidade.htm>. Acesso em: 20 nov. 2021.

PONCE, Jaime *et al.* American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in 2015 and surgeon workforce in the United States. **Surgery For Obesity And Related Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 1637-1639, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2016.08.488>.

RAO, K. Rajender; LAL, Nirupama; GIRIDHARAN, N.V.. Genetic & epigenetic approach to human obesity. **Indian Journal Of Medical Research**, Hyderabad, India, p. 589-603, nov. 2014. Disponível em:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311311/?report=reader#\\_\\_ffn\\_section](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311311/?report=reader#__ffn_section). Acesso em: 19 de novembro de 2021.

ROMERO, Carla Eduarda Machado; ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 85-91, fev. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-52732006000100009>.

SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J.; ESPÁRRAGO, M.; BASTIDA, S. Nutrición en la infancia e prevención en el adulto. *Nutrición Hospitalaria*, v. 20, supp.1, pp. 59-83, 2005.

SCHMIDT M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*, [S.I.], v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, June 2011.

SAXENDA (liraglutide) injection, for subcutaneous use. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/206321s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/206321s011lbl.pdf) (Acessado em 8 de novembro 2022).

SHEKAR, Meera; POPKIN, Barry. 2020. Obesity: Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge. *Human Development Perspectives*; Washington, DC: World Bank. © World Bank. <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/32383> License: CC BY 3.0 IGO.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA. Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade; 2006.

TRONIERI, Jena S. *et al.* Effects of Dietary Self-Monitoring, Physical Activity, Liraglutide 3.0 mg, and Placebo on Weight Loss in the SCALE IBT Trial. **Obesity Facts**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 572-583, 2020. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000511130>.

VAN BLOEMENDAAL, L. *et al.* Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 878-886, 22 jul. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12506>.

VILANDE JÚNIOR, Adelino Vieira *et al.* A GRELINA E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2. **Revista Conhecimento Online**, [s. /], v. 2, n. 4, p. 1-8, set. 2012.

WADDEN, Thomas A. *et al.* Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. **Obesity**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 75-86, 13 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22359>.

WANNAMETHEE, S. Goya *et al.* Muscle loss and obesity: the health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. **Proceedings of The Nutrition Society**, [S.L.],

v. 74, n. 4, p. 405-412, 27 abr. 2015. Cambridge University Press (CUP).  
<http://dx.doi.org/10.1017/s002966511500169x>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894).

WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised June 2021. Disponível em:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf#page=26](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf#page=26) (Acessado em 8 de novembro 2022).

WEINSIER, Roland L. *et al.* Gallstone Formation and Weight Loss. **Obesity Research**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 51-56, jan. 1993. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1993.tb00008.x>.