

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Raiany Sarah Vitor Sant'ana

EFICÁCIA DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL

São Paulo
2023

Raiany Sarah Vitor Sant'ana - RA: SPGR011377

EFICÁCIA DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Denise Barcelos como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Sant'ana, Raiany Sarah Vitor

Eficácia de análogos de GLP-1 na redução de peso corporal / Raiany Sarah Vitor Sant'ana. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

44 p.

Orientação de Denise Barcelos.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Obesidade 2. Peptídeo 1 semelhante ao glucagon 3. Redução de peso 4. Uso off-Label I. Barcelos, Denise II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.398

Raiany Sarah Vitor Sant'ana - RA: SPGR011377

EFICÁCIA DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA REDUÇÃO DE PESO CORPORAL

Profª Denise Barcelos

Nome do professor da banca

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal. Ela é diagnosticada com base na relação entre o peso e a estatura do indivíduo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), e está associada a um maior risco de desenvolver comorbidades. Para perda e controle do peso corporal é de extrema importância a adoção de mudanças no estilo de vida, reeducação alimentar, prática de exercícios físicos e acompanhamento nutricional, entre outros cuidados, dependendo das comorbidades do indivíduo. O tratamento farmacológico é frequentemente introduzido para obter melhores resultados no combate à obesidade. Os análogos de GLP-1 destacaram-se pois com seus efeitos, como o aumento da secreção de insulina, redução na secreção do glucagon, desaceleração do esvaziamento gástrico e diminuição do apetite tem como consequência a redução do consumo de alimentos e a perda de peso corporal. Inicialmente desenvolvidos para tratar a diabetes mellitus tipo 2, esses análogos passaram a ser prescritos como *off label* para o tratamento da obesidade devido aos seus benefícios atrativos. No entanto, é importante ressaltar que os efeitos colaterais a longo prazo desses medicamentos ainda não são amplamente conhecidos devido à sua novidade no mercado para essa finalidade, o que limita a pesquisa científica.

Palavras-chaves: Obesidade; Análogos de GLP-1; Perda de peso; Uso off label de GLP-1.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease characterized by excess body fat. It is diagnosed based on the relationship between an individual's weight and height, according to the World Health Organization (WHO), and is associated with a higher risk of developing comorbidities. For weight loss and body weight control, it is of utmost importance to adopt lifestyle changes, dietary reeducation, physical exercise, and nutritional guidance, among other measures, depending on the individual's comorbidities. Pharmacological treatment is often introduced to achieve better results in combating obesity. GLP-1 analogs have stood out because their effects, such as increased insulin secretion, reduced glucagon secretion, slowed gastric emptying, and decreased appetite, result in reduced food intake and body weight loss. Initially developed to treat type 2 diabetes mellitus, these analogs have been prescribed off label for obesity treatment due to their attractive benefits. However, it is important to note that the long-term side effects of these medications are not yet widely known due to their novelty in the market for this purpose, limiting scientific research in this area.

Keywords: Obesity; GLP-1 analogs; Weight loss; Off label use of GLP-1.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem representativa de complicações por causa da obesidade.....	19
Figura 2 - Vias de transdução de sinal GLP-1 na célula beta pancreática.	24
Figura 3 - Funções fisiológicas do GLP-1 endógeno.....	26
Figura 4 - Ações Farmacológicas Diretas dos Agonistas do GLP-1R.....	28
Figura 5 - Efeitos farmacológicos indiretos dos agonistas do GLP-1R.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Adenosina monofosfato cíclica
ATP	Adenosina trifosfato
DPP-4	Enzima dipeptidil peptidase 4
DM2	Diabetes tipo 2
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide (Polipeptídeo Inibitório Gástrico)
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
IMC	Índice de massa corporal
INSR	Receptor de insulina
LEPR	Receptor de leptina
MC4R	Receptor de melanocortina 4
OMS	Organização Mundial da Saúde
POMC	Pró-opiomelanocortina
PKA	Proteína cinase A
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivos Gerais	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	METODOLOGIA.....	14
4	DESENVOLVIMENTO.....	15
4.1	Fatores genéticos.....	16
4.2	Comorbidades relacionadas ao excesso de peso	19
4.3	Fatores psicológicos	21
4.4	Incretinas.....	22
4.4.1	Mecanismo de ação de GLP-1	23
4.5	Análogos de GLP-1	26
4.5.1	Liraglutida	29
4.5.2	Semaglutida	32
4.6	Dosagem e efeitos colaterais	33
4.7	Contra indicações	34
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
2.	REFERÊNCIAS	39

1 INTRODUÇÃO

O sobrepeso emergiu como uma crise global, apresentando uma natureza multifatorial que abrange predisposição genética, hábitos alimentares inadequados e um estilo de vida sedentário. Essa condição acarreta sérias comorbidades e impacta negativamente a qualidade de vida de forma abrangente (NOGUEIRA WANDERLEY; FERREIRA, 2007).

O diagnóstico da obesidade é feito clinicamente, seguindo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde, que se baseiam na avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é calculado como o peso corporal dividido pelo quadrado da estatura. Em adultos, os valores entre 25 a 29,99 kg/m² indicam sobrepeso, enquanto valores iguais ou superiores a 30 kg/m² são indicativos de obesidade. Além das comorbidades associadas ao excesso de peso e obesidade, há evidências de que um IMC elevado está ligado a taxas mais altas de mortalidade (LOPES *et al.*, 2020).

A OMS projeta que até 2025, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos em todo o mundo estarão com excesso de peso. No Brasil, a obesidade aumentou significativamente, registrando um aumento de 72% nos últimos treze anos (“Mapa da obesidade”, [s.d.]).

É fundamental ressaltar que os efeitos da obesidade vão além da estética, podendo resultar no acúmulo de gordura no fígado, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. Portanto, a recomendação de perda de peso é crucial para pacientes com comorbidades relacionadas à obesidade, uma vez que a redução do peso corporal oferece benefícios significativos na redução do risco de complicações associadas e na melhoria da qualidade de vida (COSTA; VICTORA, 2006).

O tratamento da obesidade, baseado apenas em mudanças no estilo de vida e atividade física, muitas vezes se mostra ineficaz para a maioria dos pacientes. Portanto, frequentemente é necessário complementar essas abordagens com o uso de medicamentos, que podem desempenhar um papel auxiliar no processo de perda

de peso, visando a manutenção de resultados positivos a longo prazo (MARTINS, 2018).

No mercado farmacêutico, a Food and Drug Administration, órgão governamental dos Estados Unidos da América, aprovou quatro medicamentos para a redução de peso: Qsymia (fentermina-topiramato), Xenical (orlistat), Contrave (naltrexona-bupropiona) e dois agonistas de receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon, a Saxenda (liraglutida), e em 2021, a FDA também aprovou Wegovy, que pertence à mesma classe dos GLP-1 RA (CALDEIRA, 2014; SINGH; KRAUTHAMER; BIALME-EVANS, 2021).

O uso de análogos de GLP-1 tem demonstrado um melhor controle da alimentação, pois esses medicamentos sintéticos mimetizam a ação do hormônio incretina.

Entre as incretinas, o GLP-1, um dos principais hormônios do grupo das incretinas, é um peptídeo secretado no trato gastrointestinal que age como um hormônio anorexígeno. As incretinas constituem um grupo de hormônios em constante evolução, desempenhando um papel essencial na regulação do apetite, o que resulta na redução da sensação de fome e na diminuição da ingestão calórica. Esses hormônios são produzidos e liberados pelo trato digestivo em resposta à estimulação causada pelos nutrientes na parede intestinal. Portanto, o uso de análogos do GLP-1 tem demonstrado eficácia no controle da alimentação, uma vez que esses medicamentos sintéticos imitam a ação das incretinas (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

As incretinas e seus análogos estimulam a secreção de insulina através da ligação aos receptores específicos de GLP-1, ativando a via da proteína G, que, por sua vez, estimula a adenilil ciclase a produzir a adenosina monofosfato cíclica a partir da adenosina trifosfato. O AMPc ativa a proteína cinase A, que fosforila proteínas, resultando na liberação dos grânulos de insulina.

O GLP-1 possui uma relação proporcional com a secreção de insulina dependente da glicose, inibindo a liberação de glucagon, retardando o esvaziamento

gástrico e reduzindo o apetite, devido à ativação de seus receptores (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

Inicialmente desenvolvidos para tratar o DM2, os análogos de GLP-1 têm sido prescritos off label para o tratamento da obesidade, devido aos resultados promissores (BARBOSA; REIS; MARQUEZ, 2022).

O termo off label refere-se ao uso de medicamentos em situações não explicitamente aprovadas na bula ou por agências reguladoras, quando o medicamento não possui registro específico para essa finalidade. Essa decisão é tomada com base na avaliação clínica do médico, que considera a indicação clínica específica e avalia cuidadosamente os riscos e benefícios, com o objetivo de garantir a segurança do paciente e minimizar riscos desnecessários (RODRIGUES *et al.*, 2018).

As vantagens do uso são atrativas. No entanto, devido à novidade do medicamento no mercado para essa finalidade, há uma falta substancial de conhecimento sobre os potenciais efeitos colaterais a longo prazo, o que limita a pesquisa científica nessa área (ABIMBOLA FARINDE, 2021).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

Elaborar uma dissertação sobre a obesidade e avaliar as informações mais recentes sobre a eficácia do tratamento de perda de peso com o uso de análogos de GLP-1.

2.2 Objetivos Específicos

Investigação dos análogos de GLP-1 e seu uso off label e ainda, realizar uma comparação desses medicamentos utilizados na redução de peso corporal.

3 METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica e um levantamento de dados entre o período de 2002 e 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foi utilizado banco de dados digitais como PubMed, Scielo e Google Scholar.

Para a pesquisa foram utilizados os seguintes tópicos de interesse: análogos de GLP-1, obesidade, perda de peso, uso off label de GLP-1, tratamento para perda de peso e saúde pública.

4 DESENVOLVIMENTO

A obesidade é uma grave questão de saúde pública, caracterizada por sua complexidade multifatorial, que envolve fatores biológicos como disfunções neuroendócrinas, predisposição genética e fatores ambientais, sendo o mais falado o estilo de vida sedentário e fatores psicológicos (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

De acordo com a OMS, projeções indicam que, até 2025, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos em todo o mundo enfrentarão o excesso de peso. No contexto brasileiro, a prevalência da obesidade aumentou significativamente, registrando um aumento de 72% nos últimos treze anos (ABESO, “Mapa da obesidade”, [s.d.]).

O diagnóstico da obesidade é feito clinicamente, conforme estabelecido pela OMS, por meio de uma avaliação do IMC, o qual se vê o equilíbrio entre o peso corporal e a estatura (ao quadrado) dos indivíduos. Valores acima de 24,99 kg/m², para adultos, sinalizam sobrepeso e valores iguais ou maiores a 30 kg/m² designam obesidade. Além das comorbidades que o excesso de peso e a obesidade causam, existem evidências que o IMC elevado está relacionado às altas taxas de mortalidade (LOPES *et al.*, 2020).

O sedentarismo é uma realidade atual que contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas. O progresso tecnológico e o aumento da conectividade à internet, promovem uma preferência por um estilo de vida sedentário em detrimento de um estilo de vida saudável, com prática de atividades físicas e boa alimentação. Além disso, a intensa demanda no ambiente de trabalho leva algumas pessoas a priorizarem produtos ultraprocessados devido à sua acessibilidade e conveniência, frequentemente resultando em ganho de peso e possivelmente levando a obesidade (GUALANO, B.; TINUCCI, T, 2011).

Em contrapartida, a sociedade também enfrenta pressões sociais relacionadas a padrões de beleza inatingíveis. Como resultado, esses fatores influenciam a escolha de medicamentos para perda de peso em vez da prática de atividades físicas como uma solução para atender a esses padrões.

No mercado farmacêutico, a Food and Drug Administration, órgão governamental dos Estados Unidos da América, aprovou quatro medicamentos para a redução de peso: Qsymia (fentermina-topiramato), Xenical (orlistat), Contrave (naltrexona-bupropiona) e dois agonistas de receptor peptídeo-1 semelhante ao glucagon, a Saxenda (liraglutida), e em 2021, a FDA também aprovou Wegovy, que pertence à mesma classe dos GLP-1 RA (CALDEIRA, 2014; SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2021).

A terapia farmacológica para a redução de peso acarreta diversos eventos adversos, portanto, é crucial realizar uma análise embasada em evidências científicas atualizadas acerca do uso desses medicamentos. Nesse sentido, é fundamental enfatizar a necessidade de supervisão médica para prevenir a utilização indiscriminada dessas substâncias (DE; JULIANO KÁCIO ZORZAL; SIMONE, 2022).

A indústria frequentemente promove produtos e regimes alimentares carentes de respaldo científico, contribuindo assim para a disseminação da desinformação. Considerando esse cenário, a educação, a regulamentação apropriada e a promoção de estilos de vida equilibrados surgem como elementos de importância inestimável para abordar esses desafios contemporâneos.

É essencial destacar que as consequências da obesidade não se limitam à estética, podendo incluir o acúmulo de gordura no fígado, transtornos psicológicos, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares e DM2, como mostra na figura 1. Portanto, a recomendação de perda de peso é de extrema importância para pacientes que enfrentam comorbidades relacionadas à obesidade, uma vez que a redução do peso corporal oferece benefícios significativos na diminuição do risco de complicações associadas e na melhoria da qualidade de vida (BARBOSA; REIS; MARQUEZ, 2022).

4.1 Fatores genéticos

Uma perspectiva frequentemente abordada é a influência dos fatores genéticos na predisposição à obesidade. A predisposição genética pode afetar a regulação do

armazenamento de gordura, o metabolismo e até mesmo os sinais de fome e saciedade.

Os genes podem participar da regulação de vias eferentes, como as envolvendo leptina, nutrientes e sinais nervosos. Além disso, também influenciam mecanismos centrais, como neurotransmissores hipotalâmicos, e vias aferentes, tais como insulina, catecolaminas e o sistema nervoso autônomo (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

Um exemplo notável dessa influência genética é a leptina, uma proteína que desempenha um papel fundamental na comunicação da saciedade ao cérebro e na regulação do início da metabolização das calorias ingeridas. A leptina interage especificamente com receptores no sistema nervoso central, desencadeando um sinal de saciedade que reflete a quantidade de energia armazenada no corpo em forma de tecido adiposo (ROMERO; ZANESCO, 2006).

No entanto, algumas variações genéticas podem levar à resistência à leptina, resultando na incapacidade do cérebro de responder adequadamente aos sinais de saciedade. Isso inclui mutações nos genes LEPR, POMC e MC4R, que desempenham funções essenciais na regulação do apetite e são responsáveis por cerca de 1 a 2% dos casos de obesidade mórbida precoce (RODRIGUES; SUPLICY; RADOMINSKI, 2003).

Os genes também desempenham um papel importante nas vias aferentes, como as relacionadas à insulina, um hormônio crucial na regulação do metabolismo da glicose. Mutações em genes envolvidos na produção de insulina, como o gene INS, podem resultar em uma produção insuficiente de insulina, levando a níveis elevados de açúcar no sangue. Mutações em genes relacionados aos receptores de insulina, como o gene INSR, podem levar à resistência à insulina, onde as células não respondem adequadamente à insulina.

A sinalização intracelular desempenha um papel fundamental na resposta à insulina, e genes envolvidos nessa sinalização, como o gene IRS1, podem afetar a eficácia da insulina na regulação da glicose (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). Portanto, a genética desempenha um papel importante na predisposição a distúrbios

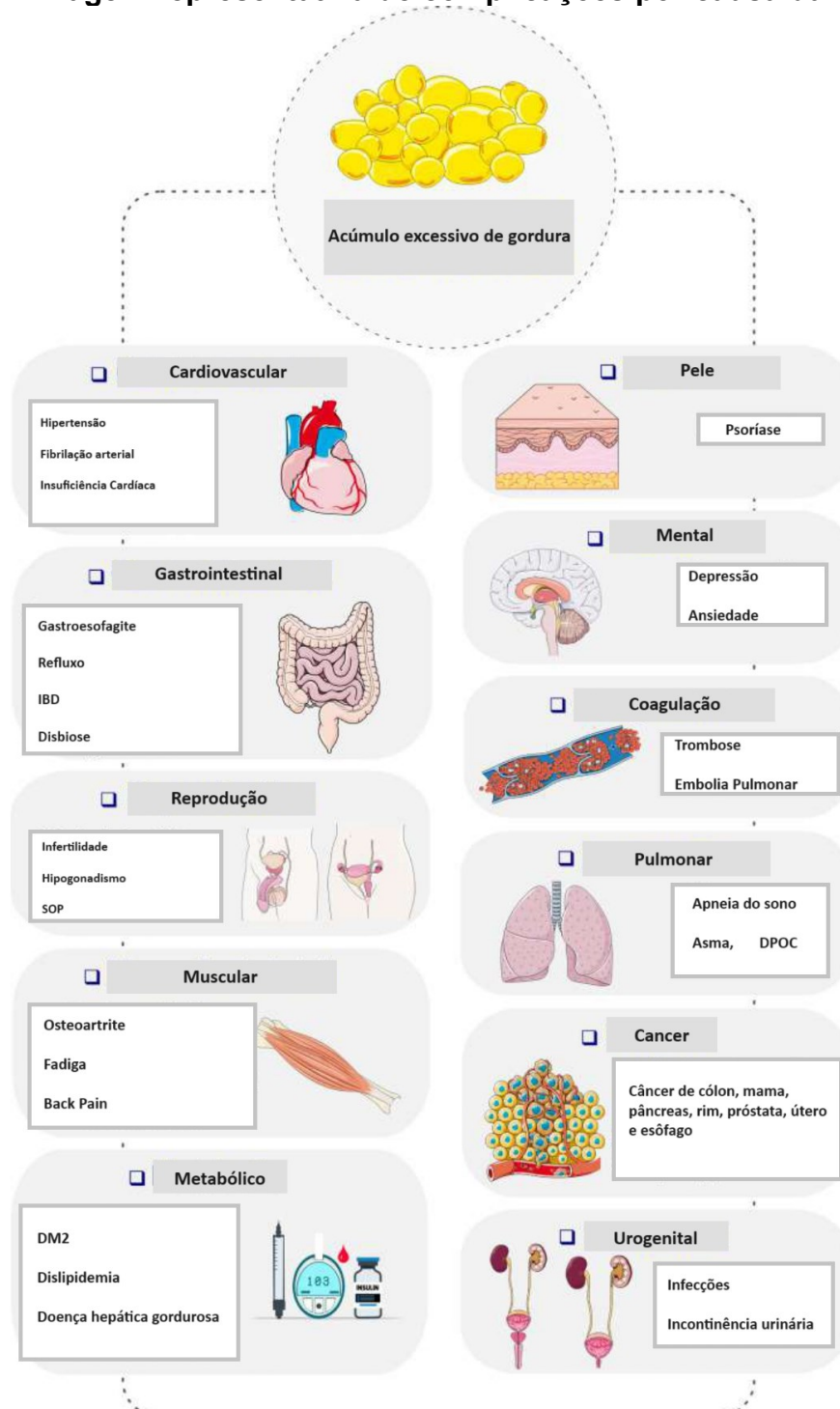
metabólicos e a interação entre fatores genéticos e ambientais é relevante na expressão desses genes e no desenvolvimento desses distúrbios.

Embora a genética desempenhe um papel importante na predisposição a distúrbios metabólicos, é crucial enfatizar que não é o único fator determinante. O ambiente em que a pessoa vive, seus hábitos alimentares, o nível de atividade física e outros fatores também desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento da obesidade. A interação complexa entre fatores genéticos e ambientais significa que nem todas as pessoas com predisposição genética para obesidade necessariamente desenvolverão a condição (NOGUEIRA WANDERLEY; FERREIRA, 2007).

Em resumo, a regulação do processo de obesidade envolve uma interação complexa de diversos fatores biológicos, incluindo influências genéticas nas vias eferentes e aferentes, bem como fatores orgânicos como hormônios, enzimas e receptores (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004).

4.2 Comorbidades relacionadas ao excesso de peso

Figura 1 - Imagem representativa de complicações por causa da obesidade.



Fonte: Adaptado de TAN *et al.*, 2022. Complicações da obesidade. DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DMII, doença inflamatória intestinal; SOP, síndrome dos ovários policísticos; DM2, diabetes tipo 2.

A obesidade está associada a diversas comorbidades, e entre elas, a doença arterial coronariana. Esta condição pode resultar de múltiplos fatores, incluindo pressão alta, níveis elevados de colesterol, falta de atividade física e aumento dos triglicerídeos. A hipertensão arterial é comum em indivíduos obesos e pode ser causada por diversos mecanismos, como aumento do volume sanguíneo, vasoconstrição, redução da dilatação vascular e maior débito cardíaco, possivelmente influenciados pela hiperinsulinêmica, que aumenta a reabsorção renal de sódio e o volume circulante (GOMES *et al.*, 2010; ABESO, 2016).

Adicionalmente, a obesidade pode levar à dislipidemia devido à resistência à insulina, contribuindo significativamente para o aumento de diabetes e o risco cardiovascular em indivíduos com obesidade. Níveis elevados de triglicerídeos podem contribuir para pancreatite ou endurecimento das artérias, consequentemente contribuindo para o risco de complicações no coração (GRILLO *et al.*, 2005).

A obesidade também está relacionada a comorbidades gastrointestinais, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa. Estudos indicam que a obesidade não apenas aumenta o risco de desenvolver essas doenças inflamatórias intestinais, mas também amplifica sua gravidade e progressão, resultando em complicações mais frequentes e severas em indivíduos com excesso de peso. (SANTOS; SILVA; SANTANA, 2014).

Indivíduos com excesso de peso ou obesidade também demonstram uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) em comparação àqueles que mantêm um IMC saudável. A conexão entre a obesidade e a SOP se estabelece através da influência do excesso de tecido adiposo sobre os processos hormonais e metabólicos. A obesidade pode induzir alterações hormonais que desempenham um papel significativo no surgimento da SOP, contribuindo para manifestações clínicas como irregularidades menstruais e dificuldades relacionadas à fertilidade. É crucial ressaltar que a relação entre essas duas condições é intrincada e sujeita a variações individuais (LORDELO *et al.*, 2007).

No âmbito das doenças reumáticas, destaca-se a osteoartrite, uma condição crônica caracterizada pela degeneração da cartilagem articular, que se manifesta com

dor e rigidez durante os movimentos. Pessoas com obesidade estão sujeitas a uma pressão adicional nas articulações de carga, como os joelhos e os quadris, devido ao excesso de peso, o que leva ao desgaste prematuro e à inflamação das articulações (SARTORI-CINTRA; AIKAWA; CINTRA, 2014).

Ainda, indivíduos com obesidade severa enfrentam sérios distúrbios respiratórios. O aumento na massa do tórax e redução da eficiência muscular devido à diminuição da relação massa muscular com a massa corporal, resultam em um esforço respiratório ampliado. Isso pode levar ao estreitamento das vias aéreas, o que torna mais propenso a interrupções repetidas da respiração durante o sono, conhecidas como apneia, e na redução dos níveis de oxigênio no sangue. A apneia do sono é uma condição crônica e grave que pode ter impactos adversos na saúde a longo prazo, incluindo fadiga durante o dia, aumento do risco de doenças cardiovasculares. (POYARES; MORAES, 2007).

Por fim, a obesidade pode desencadear questões emocionais, tais como depressão, ansiedade, angústia, fobias, comportamentos compulsivos, muitas vezes em resposta a sentimentos de satisfação, punição ou frustração. Esses problemas emocionais, juntamente com a baixa autoestima, podem impactar negativamente a vida social e, em casos extremos, levar a comportamentos de risco e isolamento social, e até mesmo aumentar o risco de suicídio. Nesse contexto, a avaliação psicológica desempenha um papel essencial no acompanhamento de pacientes com obesidade grave (CATANEO; CARVALHO; GALINDO, 2005).

4.3 Fatores psicológicos

A relação entre obesidade e problemas psicológicos é uma interação bidirecional. A obesidade pode causar sofrimento psicológico e social aos portadores, como mencionado anteriormente (NOGUEIRA WANDERLEY; FERREIRA, 2007). A obesidade tem o potencial de desencadear problemas psicológicos, tais como depressão, baixa autoestima, transtornos alimentares e ansiedade, frequentemente como resultado da estigmatização social e das preocupações relacionadas à imagem

corporal. Por outro lado, essas condições psicológicas, como a depressão, podem contribuir significativamente para o desenvolvimento e agravamento da obesidade, uma vez que podem levar a comportamentos alimentares inadequados, como a ingestão excessiva de alimentos calóricos e a falta de atividade física.

A pressão exercida pela sociedade para alcançar um corpo considerado perfeito pode levar algumas pessoas a desenvolverem distúrbios psicológicos, devido à falta de conformidade com as altas expectativas de padrões inatingíveis. A relação entre a imagem corporal, a saúde mental e a sociedade é uma questão bastante complexa (RODRIGUES *et al.*, 2008).

Embora muitas pessoas com obesidade enfrentem desafios psicológicos, a maneira como cada indivíduo lida com a situação pode variar com o apoio de profissionais da psicologia e psiquiatria. Esse suporte pode desempenhar um papel crucial para ajudar as pessoas a desenvolverem uma relação mais saudável com seus corpos e a enfrentarem os aspectos emocionais envolvidos. O apoio profissional pode auxiliar no fortalecimento da autoestima e no gerenciamento de transtornos psicológicos associados (CATANEO; CARVALHO; GALINDO, 2005).

4.4 Incretinas

As incretinas são hormônios produzidos no trato gastrointestinal em resposta à ingestão de alimentos, desempenhando um papel crítico em várias funções corporais, incluindo a regulação da secreção de insulina, o controle dos níveis de glicose, o metabolismo de gorduras, a motilidade intestinal, a regulação do apetite, o peso corporal e a função imunológica (HOLST, 2019, LOPES *et al.*, 2020).

Dentre as principais incretinas, destacam-se o GLP-1 e o polipeptídeo gastrointestinal insulínico. Esses hormônios estimulam a liberação de insulina pelo pâncreas em resposta ao aumento dos níveis de glicose após a alimentação, além de inibir a liberação de glucagon, um hormônio que eleva os níveis de glicose no sangue (CAMPBELL; DRUCKER, 2013).

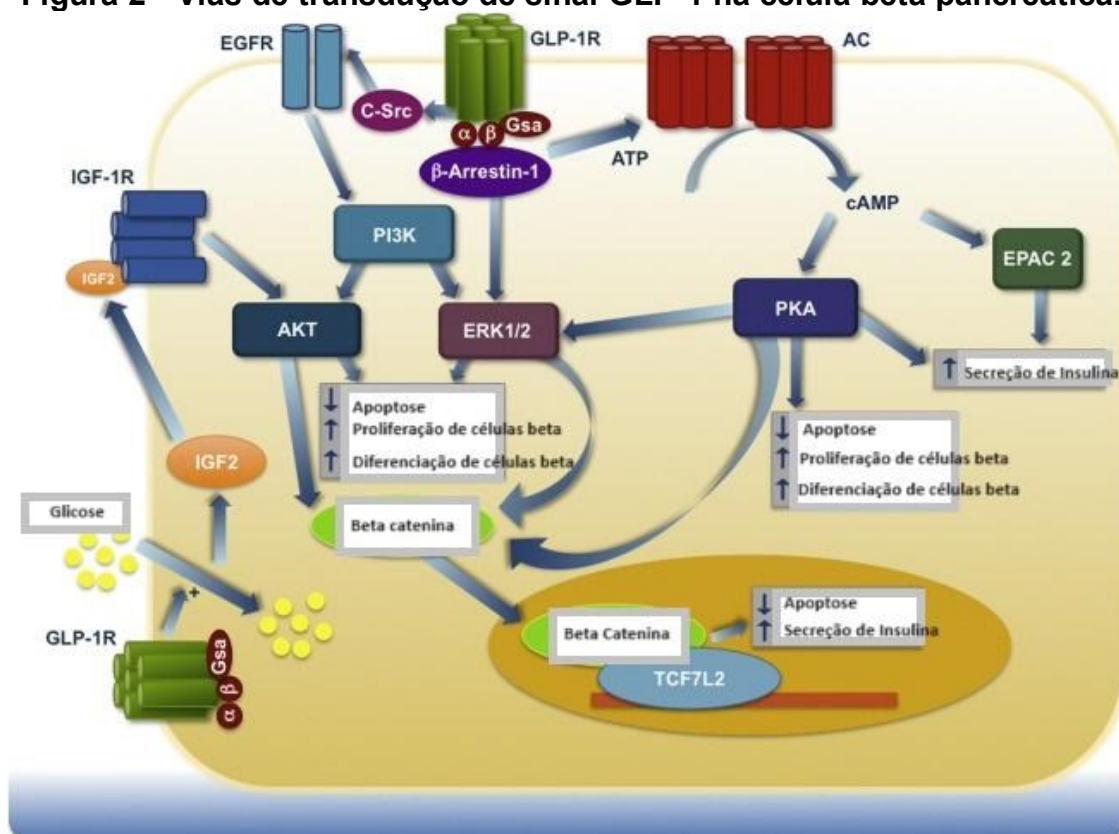
O GLP-1 é produzido pelas células alfa das ilhotas pancreáticas e por células conhecidas como células L no revestimento do intestino delgado e grosso. Quando entra na corrente sanguínea, sua meia-vida é de apenas alguns minutos, devido à rápida ação da enzima dipeptidil peptidase 4. Essa enzima regula os níveis de açúcar no sangue ao inativar hormônios incretinas, que estimulam a liberação de insulina. A DPP-4 quebra as incretinas, limitando sua ação e, conseqüentemente, reduzindo a resposta à insulina (DIAKOIANNAKI; GRIBBLE; REIMANN, 2012 DRUCKER, 2006). Além disso, o GLP-1 também é produzido no sistema nervoso central, principalmente no tronco cerebral.

A partir desse ponto, o GLP-1 se espalha por todo o cérebro, onde desencadeia efeitos benéficos para o metabolismo, coração e proteção do sistema nervoso. As células L liberam GLP-1 de maneira constante, mas essa liberação aumenta rapidamente quando ingerimos alimentos, como carboidratos, gorduras e proteínas, iluminando a atividade do intestino (ESCALADA, 2014).

4.4.1 Mecanismo de ação de GLP-1

O receptor do GLP-1 corresponde a um receptor acoplado à proteína G, especificamente à subunidade G alpha S. Essa interação desencadeia a produção de AMPc e a ativação subsequente da PKA. A ação sinérgica entre o AMPc e a sinalização glicêmica ocorre nas células beta, resultando na despolarização celular mediante a inibição dos canais de potássio sensíveis ao ATP e na abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem. Esse processo resulta na estimulação da secreção de insulina por meio de exocitose. Na ausência da sinalização do AMPc, a glicose exerce uma influência mínima ou nula na secreção de insulina, e vice-versa. Esse fenômeno é conhecido como efeito de competência da glicose (CAMPBELL; DRUCKER, 2013).

Figura 2 - Vias de transdução de sinal GLP-1 na célula beta pancreática.



Fonte: Adaptado de (CAMPBELL; DRUCKER, 2013). Imagem representativa do mecanismo de ação de GLP-1.

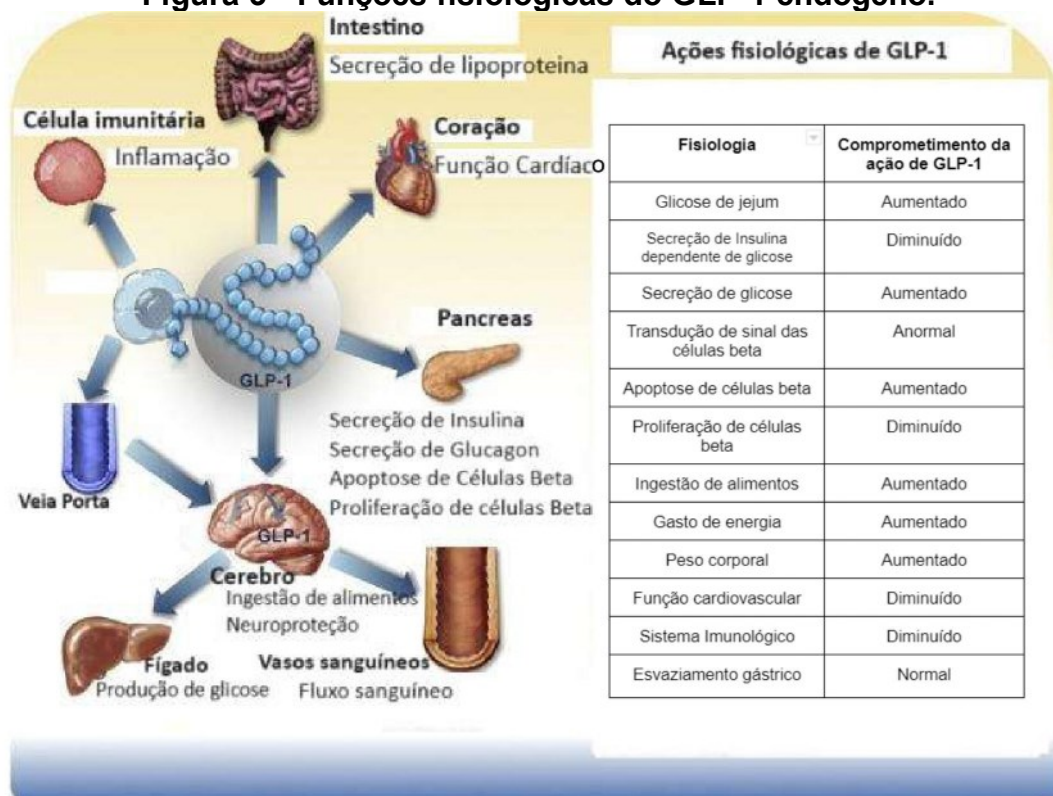
O GLP-1 exerce uma variedade de efeitos que refletem a distribuição dos seus receptores nas células beta e alfa do pâncreas, bem como no sistema nervoso, estômago, intestino, coração, rins e pulmões (CAMPBELL; DRUCKER, 2013; HOLST, 2019). A liberação de insulina pelas células beta, como resposta à presença do GLP-1, está diretamente relacionada com os níveis de glicose no plasma. Conseqüentemente, a secreção de insulina aumenta quando ocorre hiperglicemia e diminui quando a glicemia está dentro da faixa normoglicêmica.

O GLP-1 atua de forma insulínica, estimulando tanto a secreção quanto a síntese de insulina. Além disso, ele desempenha um papel no crescimento e sobrevivência das células beta (HOLST, 2019). Essa característica resulta da ativação da cinase pró-proliferativa PKA e da cinase pró-sobrevivência Akt, a proteína cinase B, contribuindo assim para a proliferação e proteção das células beta. Essa propriedade singular o distingue de outros agentes estimuladores da insulina.

Esse hormônio exerce ação de supressão na secreção de glucagon pelas células alfa, inibindo a liberação de glicose pelo fígado. Além disso, ele atua no estômago e no duodeno, retardando o esvaziamento gástrico. Isso resulta na atenuação das variações nos níveis de glicose após as refeições e proporciona uma sensação de saciedade. O GLP-1 também pode apresentar uma ação anorexígena central, uma vez que seus receptores estão situados na região hipotalâmica relacionada com a saciedade.

Esses efeitos fisiológicos das incretinas, representados na figura 3, têm sido explorados no desenvolvimento de terapias para o tratamento de condições como diabetes tipo 2 e obesidade. Terapias baseadas em incretinas, como análogos de GLP-1, têm demonstrado eficácia no controle glicêmico e na promoção da perda de peso (RODRIGUES *et al.*, 2018; CAMPBELL; DRUCKER, 2013).

Figura 3 - Funções fisiológicas do GLP-1 endógeno.



Fonte: Adaptado de CAMPBELL; DRUCKER, 2013. As ações biológicas do GLP-1

4.5 Análogos de GLP-1

Os análogos de GLP-1, são uma classe de medicamentos para tratar a diabetes tipo 2 que tem ganhado popularidade como opções de tratamento para perda de peso, chamando-os de off label.

O termo off label é empregado para descrever a utilização de um medicamento em circunstâncias em que sua indicação não está explicitamente descrita na bula e em que o medicamento não possui registro aprovado pela ANVISA ou por entidades reguladoras equivalentes em outras jurisdições. A decisão de adotar essa abordagem está fundamentada na avaliação clínica do médico, que deve conduzir uma análise cuidadosa da indicação clínica específica e realizar uma avaliação minuciosa do balanço de riscos e benefícios, com o objetivo de garantir a segurança do paciente e evitar a exposição a riscos desnecessários.

Os análogos de GLP-1 têm ganhado popularidade devido aos efeitos secundários observados em estudos clínicos, onde os pacientes que receberam esses análogos frequentemente também experimentaram perda de peso significativa. Além disso, houve uma crescente conscientização sobre a obesidade como um problema de saúde, o que levou algumas pessoas a buscarem alternativas para auxiliar na perda de peso, como o uso desses medicamentos.

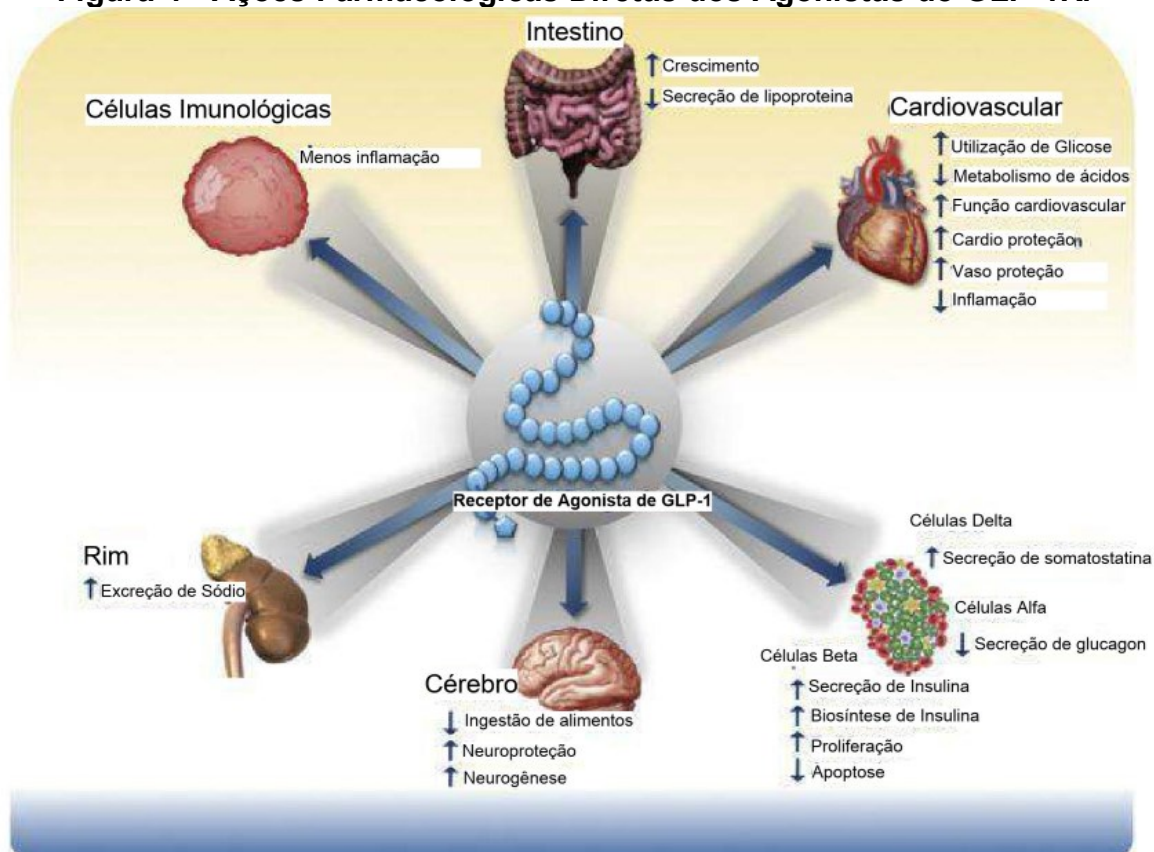
A ascensão e a crescente eficácia de terapias baseadas em incretinas para tratar diabetes tipo 2 e reduzir o peso corporal são ancoradas em um sólido conjunto de observações científicas que englobam experimentos pré-clínicos em animais e ensaios clínicos em seres humanos (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Saxenda e Wegovy são medicamentos aprovados pela FDA para tratar a obesidade. Ambos são agonistas do receptor GLP-1, que reduzem o apetite e promovem a perda de peso. Eles são usados em conjunto com mudanças no estilo de vida, mas devem ser prescritos e monitorados por um profissional de saúde devido a possíveis efeitos colaterais (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2021; TAN *et al.*, 2022).

Os análogos de GLP-1 são administrados por injeção e atuam estimulando a liberação de insulina, inibindo a liberação de glucagon e desacelerando o esvaziamento do estômago, o que resulta em uma diminuição dos níveis de glicose após as refeições. Além disso, eles também podem causar uma sensação de saciedade, contribuindo para a perda de peso (RODRIGUES *et al.*, 2018).

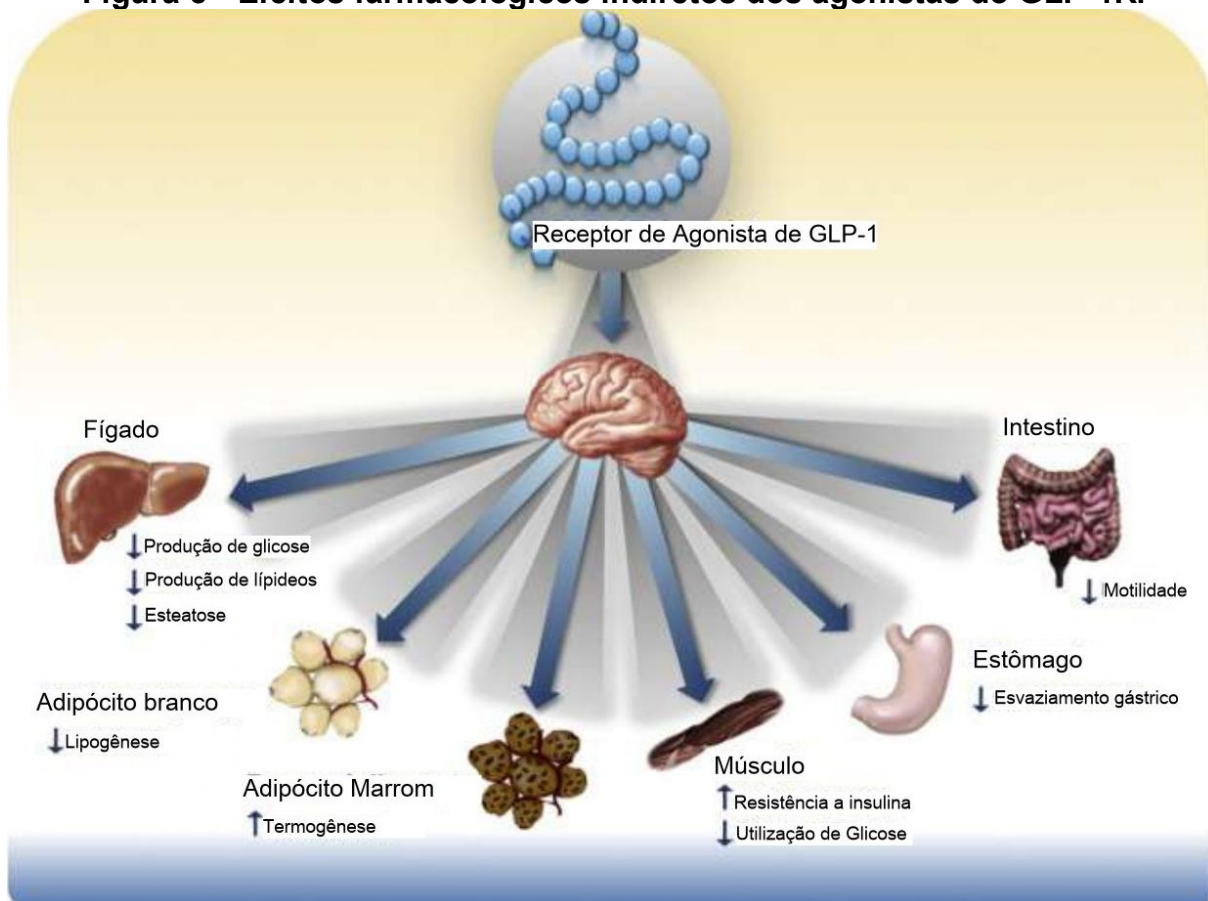
Nas figuras 4 e 5 mostram as ações farmacológicas de GLP-1.

Figura 4 - Ações Farmacológicas Diretas dos Agonistas do GLP-1R.



Fonte: Adaptado de Campbell e Drucker, 2013. Os agonistas do GLP-1R atuam diretamente através do GLP-1R nas ilhotas pancreáticas, coração, intestino, subpopulações de células imunológicas, rins e cérebro.

Figura 5 - Efeitos farmacológicos indiretos dos agonistas do GLP-1R.



Fonte: Adaptado de Campbell e Drucker, 2013. A ativação das vias de sinalização do GLP-1R no cérebro leva a ações biológicas no fígado, no tecido adiposo e no trato gastrointestinal.

4.5.1 Liraglutida

A liraglutida é um análogo do GLP-1 disponível no mercado sob as marcas Saxenda® e Victoza®. Victoza® é uma injeção subcutânea diária que contém 1,8 mg de liraglutida e obteve a aprovação inicial da FDA em 2010 como uma terapia coadjuvante à dieta e ao exercício no tratamento do diabetes tipo 2 (MEHTA; NEELAND, 2016).

Em Dezembro de 2014, foi divulgado pelo FDA a aprovação da liraglutida como um agente para redução de peso (IMPORT, 2016). O Saxenda®, que consiste em uma injeção subcutânea diária com 3,0 mg de liraglutida, é o medicamento mais recentemente autorizado pela FDA para o controle crônico de peso em indivíduos com

obesidade ou excesso de peso com IMC ≥ 27 kg/m² que apresentam comorbidades como hipertensão, diabetes tipo 2 ou níveis elevados de colesterol.

A meia-vida da liraglutida varia entre 10 a 14 horas, devido a uma alteração na enzima DPP-4 por meio da substituição de aminoácidos. A liraglutida foi projetada com modificações estruturais específicas para melhorar seus efeitos farmacocinéticos, a substituição da arginina por lisina na posição 34 e a adição da cadeia de ácido palmítico com um espaçador de ácido glutâmico na posição 26 ajudam a prolongar a meia-vida da liraglutida no organismo, permitindo que ela seja administrada em doses mais espaçadas. Isso contribui para um controle mais eficaz dos níveis de glicose no sangue e auxilia na perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 e obesidade (MEHTA; NEELAND, 2016).

Este medicamento passou por estudos amplos que revelaram melhorias no controle glicêmico e uma notável perda de peso na população analisada, com efeitos colaterais limitados. Estudos posteriores de longo prazo se concentraram na segurança e na tolerância, sendo a perda de peso sustentada um objetivo secundário (LOPES *et al.*, 2020).

Os estudos envolveram o tratamento da obesidade e sobrepeso, com restrição calórica e aumento da atividade física. Eles incluíram pacientes com obesidade, sobrepeso, diabetes tipo 2, apneia obstrutiva do sono e mulheres com SOP. O período dos estudos variou de 32 a 56 semanas e comparou os efeitos de doses diferentes de liraglutida, sendo 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg e 3,0 mg (MEHTA; NEELAND, 2016, LOPES *et al.*, 2020).

Em um dos estudos de 56 semanas, realizado em adultos com excesso de peso ou obesidade e portadores de diabetes tipo 2, participantes foram divididos em grupos que receberam doses de 1,8mg, a dose atualmente aprovada para tratamento de diabetes, dose de 3,0mg, dose atualmente aprovada para perda de peso e placebo. Os critérios de inclusão incluíram IMC de 27 kg/m² ou maior, idade acima de 18 anos e uso de até 3 agentes antidiabéticos orais. A liraglutida foi administrada subcutaneamente uma vez ao dia, acompanhada de uma dieta com restrição calórica.

Os participantes que completaram 56 semanas de tratamento foram mais numerosos nos grupos de liraglutida em comparação com o grupo de placebo. A perda de peso foi significativamente maior nos grupos de liraglutida, a partir de uma média de peso corporal inicial de 105,7 kg para liraglutida 3,0 mg, 105,8 kg para liraglutida 1,8 mg e 106,5 kg para placebo, a média de perda de peso foi de 6,0% (6,4 kg), 4,7% (5,0 kg) e 2,0% (2,2 kg), respectivamente, com melhorias nos níveis de colesterol, triglicérides e outros parâmetros.

O estudo revelou que ambas as doses de liraglutida reduziram a ingestão de energia de forma equivalente. Isso foi acompanhado por um aumento nas sensações de saciedade e plenitude após as refeições, juntamente com uma diminuição na sensação de fome. A conclusão a partir desses resultados foi que o mecanismo subjacente à perda de peso induzida pelo liraglutida se deveu a uma redução duradoura no apetite e na ingestão de alimentos, em vez de afetar o gasto energético (LOPES *et al.*, 2020).

As avaliações dos resultados mostram que a liraglutida 3,0 mg é geralmente bem tolerada a longo prazo para perda de peso. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, hipoglicemia, diarreia, constipação, vômitos, dor de cabeça, dispepsia, fadiga, tontura, dor abdominal e aumento da lipase. Algumas vezes, a intolerância gastrointestinal, como náuseas e vômitos, pode levar à interrupção do tratamento. A conclusão geral indicou que o medicamento foi bem tolerado durante tratamentos prolongados, demonstrando eficácia na manutenção da perda de peso.

Portanto, foi comprovado que a liraglutida, um agonista do receptor GLP-1, reduz a ingestão de alimentos, promove a perda de peso e aprimora os índices de função metabólica. Esses efeitos estão associados principalmente às ações do GLP-1 nas vias periféricas (vagais) e centrais, que influenciam a ingestão de alimentos e da ativação hipotalâmica. Além disso, o GLP-1 afeta áreas cerebrais ligadas aos processos de motivação e recompensa.

4.5.2 Semaglutida

A semaglutida é o princípio ativo dos medicamentos Ozempic, Rybelsus e Wegovy, desenvolvidos pela empresa farmacêutica Novo Nordisk. O medicamento Ozempic é registrado junto à ANVISA com a indicação para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, devido à capacidade da semaglutida em atuar como um agonista análogo do GLP-1, estimulando a secreção de insulina e promovendo a redução da glicose no sangue (PINHEIRO, 2022; RIBEIRO, 2021; DOS SANTOS RIOS; SILVA DE SOUZA, 2023).

Em Junho de 2021, a FDA aprovou o Wegovy, que contém 2,4 mg de semaglutida administrado por via subcutânea, uma vez por semana, independentemente das refeições. É um medicamento destinado ao tratamento da obesidade, pertencente à classe dos incretinomiméticos e é um análogo sintético da incretina GLP-1, que atua estimulando a produção de insulina e reduzindo os níveis de glucagon no corpo.

Wegovy é indicada em associação com dieta e atividade física para pacientes com um IMC de 30 kg/m² ou superior, ou para aqueles com IMC de 27 kg/m² ou superior que possuam comorbidades relacionadas ao peso, como hipertensão, dislipidemias e diabetes tipo 2 (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2021; TAN *et al.*, 2022).

A aprovação da dose de 2,4 mg baseou-se em estudos que variaram de 26 a 68 semanas. Um desses estudos para avaliar a eficácia da semaglutida no tratamento da obesidade, foi realizado em 1961 adultos não diabéticos com um IMC superior a 30. Os participantes foram divididos em dois grupos, com um grupo recebendo 2,4 mg de semaglutida ao longo de 68 semanas e o outro grupo recebendo placebo. Ambos os grupos implementaram mudanças no estilo de vida e atividade física (SINGH; KRAUTHAMER; BJALME-EVANS, 2021; WILDING *et al.*, 2021).

O resultado revelou uma redução de cerca de 14,9% no grupo que utilizou semaglutida, em comparação com 2,4% no grupo placebo. Além disso, os pacientes que receberam o medicamento mostraram melhoria nos fatores de risco

cardiometabólico, embora alguns experimentassem náuseas, vômitos e 4,5% interrompessem o tratamento devido a eventos gastrointestinais (WILDING *et al.*, 2021).

Para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais, é sugerido um esquema de escalonamento, começando com 0,25 mg, aumentando para 5 mg, 1,7 mg e, finalmente, 2,4 mg. A semaglutida está disponível em canetas pré-preenchidas em doses únicas de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg e 2,4 mg. A administração subcutânea de semaglutida é conduzida mediante o emprego de uma caneta pré-preenchida que está equipada com uma agulha de apenas 4 mm de extensão e um calibre 32, o que a torna uma escolha conveniente e de uso simplificado para os pacientes (PINHEIRO, 2022).

Embora sejam necessários estudos adicionais para avaliar a manutenção da perda de peso a longo prazo, as evidências sugerem que a semaglutida administrada semanalmente é eficaz, tornando-a uma opção promissora no tratamento da obesidade e representando um avanço significativo no desenvolvimento de medicamentos para essa condição (CHRISTOU *et al.*, 2019).

No Brasil, a semaglutida, conhecida como Ozempic, anteriormente aprovada apenas para o controle de diabetes tipo 2, tem sido utilizada indiscriminadamente para o tratamento da obesidade, muitas vezes sem prescrição médica ou orientação farmacêutica. Essa disseminação tem ocorrido principalmente através de redes sociais, onde os usuários compartilham informações sobre sua experiência com o medicamento, incluindo a quantidade de peso perdida, efeitos colaterais e indicações de doses consideradas adequadas (RIBEIRO, 2021; DOS SANTOS RIOS; SILVA DE SOUZA, 2023).

4.6 Dosagem e efeitos colaterais

É importante notar que usar análogos de GLP-1 para perda de peso sem supervisão médica e sem uma indicação clara pode ser arriscado, pois esses

medicamentos têm efeitos colaterais, e seu uso inadequado pode resultar em complicações de saúde (RIBEIRO, 2021; DOS SANTOS RIOS; SILVA DE SOUZA, 2023).

A eficácia da perda de peso está diretamente relacionada à dosagem da medicação. No entanto, é fundamental ressaltar que os efeitos colaterais estão ligados à quantidade administrada do medicamento. Para alcançar resultados favoráveis na perda de peso por meio da aplicação semanal, é necessário empregar uma dosagem semanal maior para garantir o sucesso até a próxima administração. Contudo, é essencial observar que maiores dosagens estão correlacionadas a efeitos colaterais mais intensos (RIBEIRO, 2022).

Os efeitos indesejáveis mais comuns associados à utilização de agonistas dos receptores GLP-1 estão relacionados a manifestações gastrointestinais. Dentre eles, náuseas e diarreia são amplamente relatadas, enquanto os vômitos, a constipação, a dor abdominal e a dispepsia também são relativamente frequentes. A incidência desses efeitos adversos é mais notável no início do tratamento, mas à medida que a terapia avança, os sintomas gastrointestinais tendem a diminuir. A náusea é o efeito adverso mais comum associado aos agonistas do receptor GLP-1, afetando até 50% dos pacientes.

Outras reações adversas frequentes incluem respostas no local da injeção e cefaleia. No entanto, esses efeitos raramente levam à interrupção do tratamento.

As evidências atuais indicam que os agonistas do receptor GLP-1 não têm impacto negativo no risco cardiovascular de pacientes com diabetes tipo 2. Consequentemente, os agonistas dos receptores GLP-1 apresentam um perfil de segurança favorável (FILIPPATOS; PANAGIOTOPOULOU; ELISAF, 2014).

4.7 Contra indicações

O uso de análogos de GLP-1 têm demonstrado eficácia na redução de peso e no controle do diabetes tipo 2. No entanto, é imperativo reconhecer que esses

medicamentos podem não ser adequados para todos os indivíduos, pois existem diversas contra-indicações e situações em que o uso de análogos de GLP-1 deve ser abordado com extrema cautela.

Primeiramente, é importante destacar que qualquer pessoa com alergia conhecida a qualquer componente dos análogos de GLP-1 deve evitar seu uso, uma vez que reações alérgicas podem ocorrer e ser prejudiciais à saúde.

Além disso, a presença de um histórico de pancreatite aguda ou crônica representa uma contra-indicação clara para o uso desses medicamentos, pois existe uma relação conhecida entre análogos de GLP-1 e o aumento do risco de desenvolvimento ou agravamento dessa condição.

Outra consideração importante é o histórico de câncer de tireoide ou múltiplas neoplasias endócrinas. Embora a associação entre análogos de GLP-1 e câncer de tireoide seja objeto de estudos e debates, indivíduos com essa história médica devem avaliar com cuidado, juntamente com seu médico, se o uso desses medicamentos é apropriado para sua situação (PINHEIRO, 2022).

Pacientes com insuficiência renal grave também devem ser cuidadosamente monitorados, pois os análogos de GLP-1 são excretados pelos rins. Em casos de insuficiência renal grave, pode ser necessário ajustar a dose ou considerar outras opções terapêuticas para evitar complicações (“Doença renal do diabetes”, 2021; PINHEIRO, 2022).

Por fim, no contexto de gravidez e lactação, a segurança do uso de análogos de GLP-1 não foi completamente estabelecida. Portanto, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos, geralmente não é recomendado o uso desses medicamentos para mulheres grávidas ou lactantes.

É crucial ressaltar que a decisão de iniciar ou interromper o uso de análogos de GLP-1 deve ser tomada individualmente e sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado. Os médicos levarão em consideração o histórico médico, as condições de saúde atuais e outros fatores para determinar a abordagem mais

apropriada e segura para cada paciente. Autoadministrar esses medicamentos sem orientação médica adequada não é apropriado nem seguro (PINHEIRO, 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando toda a análise realizada ao longo deste trabalho, observa-se que as evidências compiladas destacam a eficácia dos análogos de GLP-1 em induzir a perda de peso, com benefícios adicionais para a saúde dos pacientes.

Embora os resultados sejam encorajadores, é importante reconhecer a variabilidade das respostas individuais a esses análogos. Portanto, uma abordagem individualizada é crucial na prescrição desses medicamentos.

Os estudos sobre a liraglutida e a semaglutida, dois análogos de GLP-1, revelaram sua eficácia na redução de peso corporal. Ambos os medicamentos são aprovados para o tratamento da diabetes tipo 2, mas também demonstraram benefícios significativos na perda de peso em pessoas com excesso de peso ou obesidade. A liraglutida, administrada diariamente por meio de injeção, apresenta reduções consistentes no peso corporal. Sua capacidade de aumentar a saciedade e reduzir a ingestão de alimentos desempenha um papel crucial nesse processo. Em contrapartida, a semaglutida, administrada semanalmente, oferece uma abordagem conveniente que pode melhorar a adesão ao tratamento. Ambos os medicamentos apresentam perfil de segurança satisfatório, mas podem causar efeitos colaterais gastrointestinais transitórios, como náuseas. A seleção entre liraglutida e semaglutida deve levar em consideração a preferência do paciente e a frequência da administração.

Em resumo, tanto a liraglutida quanto a semaglutida são ferramentas valiosas no tratamento da obesidade, oferecendo resultados consistentes na redução de peso corporal. A escolha entre eles dependerá das necessidades individuais e da preferência do paciente, proporcionando uma abordagem eficaz para o manejo do excesso de peso e da obesidade. Vale ressaltar, mais uma vez, a importância de buscar orientação médica adequada ao considerar o uso de análogos de GLP-1, devido às questões de segurança e efeitos colaterais discutidos ao longo deste trabalho.

Diante de todos esses aspectos considerados, pode-se concluir que o uso dos análogos de GLP-1 é uma estratégia promissora para a redução de peso corporal.

1. REFERÊNCIAS

- ABIMBOLA FARINDE. **Ação farmacológica.** Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/medicamentos/farmacodin%C3%A2mica/a%C3%A7%C3%A3o-farmacol%C3%B3gica>>. Acesso em: 18 fev. 2023
- BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2131–2157, maio 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498508/>. Acesso em: 18 fev. 2023
- BARBOSA, A. M. S.; REIS, F. R. DA S.; MARQUEZ, C. O. Atenção farmacêutica no tratamento da obesidade envolvendo os análogos do Glucagon-like peptide 1 (GPL-1). **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e41011730134–e41011730134, 29 maio 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/30134/26001/345090>. Acesso em: 18 fev. 2023
- CALDEIRA, S. D. **Terapêutica farmacológica para controlo da obesidade.** Disponível em: <<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/13086>>. Acesso em: 10 out. 2023. 18 fev. 2023
- CAMPBELL, JONATHAN E.; DRUCKER, DANIEL J. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 819–837, jun. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684623/>. Acesso em: 25 mar. 2023
- CATANEO, C.; CARVALHO, A. M. P.; GALINDO, E. M. C. Obesidade e aspectos psicológicos: maturidade emocional, auto-conceito, locus de controle e ansiedade. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 1, p. 39–46, abr. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/prc/a/HVBP3vjbQjhNsckmBKJtWy/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 jun. 2023
- CHACRA, A. REVISÃO EFEITO FISIOLÓGICO DAS INCRETINAS. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3983472/mod_folder/content/0/TextosobreIncretinas.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2023
- CHRISTOU, G. A. *et al.* Semaglutide as a promising antiobesity drug. **Obesity Reviews**, v. 20, n. 6, p. 805–815, 15 fev. 2019. Acesso em: 25 mar. 2023
- COSTA, J. S. D. DA; VICTORA, C. G. O que é “um problema de saúde pública”? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n. 1, p. 144–146, mar. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/f3MrHMwdX3FC84t68qph98v/#:~:text=%C3%89%20a%20combina%C3%A7%C3%A3o%20de%20ci%C3%AAncias,de%20a%C3%A7%C3%B5es%20coletivas%20ou%20sociais>. Acesso em: 19 ago. 2023
- DAY, J. W. *et al.* A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. **Nature Chemical Biology**, v. 5, n. 10, p. 749–757, 1 out. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19597507/>. Acesso em: 25 fev. 2023
- DE PAULO, M. *et al.* O USO DE AGONISTA DO RECEPTOR GLP-1, SEMAGLUTIDA, COMO TERAPIA PARA EMAGRECIMENTO EM PACIENTES OBESOS USE OF A GLP-1 RECEPTOR AGONIST, SEMAGLUTIDE, AS THERAPY FOR SLIMMING IN OBESE

PATIENTS. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research -BJSCR BJSCR**, v. 35, n. 1, p. 2317–4404, 2021. Acesso em: 25 mar. 2023

DE, B.; JULIANO KÁCIO ZORZAL; SIMONE. FARMACOLOGIA DA OBESIDADE:: RISCOS CAUSADOS PELO USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS PARA EMAGRECER. **Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro**, v. 8, n. 1, 2022. Disponível em: <https://revista.unipacto.com.br/index.php/multidisciplinar/article/view/1142>. Acesso em: 18 fev. 2023

DIAKOGIANNAKI, E.; GRIBBLE, F. M.; REIMANN, F. Nutrient detection by incretin hormone secreting cells. **Physiology & Behavior**, v. 106, n. 3, p. 387–393, jun. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182802/>. Acesso em: 25 mar. 2023

Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>. Acesso em: 28 set. 2023.

DOBROW, I.; KAMENETZ, C.; DEVLIN, M. Aspectos psiquiátricos da obesidade. **SIII 63 Rev Bras Psiquiatr**, v. 24, p. 63–70, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/ZKFdBNHF93GVfHV3L64WBtf/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 24 jun. 2023

Doença renal do diabetes. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-renal-do-diabetes/>>. Acesso em: 28 set. 2023

DOS SANTOS RIOS, D.; SILVA DE SOUZA, G. O uso indiscriminado na auto medicação de Orlistate, Semaglutida e Dimesilato de Lisdexanfetamina para emagrecimento na busca de padrões estéticos: Uma revisão de literatura. **repositorio.animaeducacao.com.br**, 4 jun. 2023. Acesso em: 25 mar. 2023

DRIEMEYER, J.; HORVATH, C. Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia Mestrado e Doutorado. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164918/001027634.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 18 fev. 2023

DRUCKER, D. J. The biology of incretin hormones. **Cell Metabolism**, v. 3, n. 3, p. 153–165, mar. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16517403/>. Acesso em: 28 set. 2023

ESCALADA, F. J. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. **Medicina Clínica**, v. 143, p. 2–7, set. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326836/>. Acesso em: 25 fev. 2023

FERRARI MOSCA, P. *et al.* Obesidade e genética Obesity and genetics. **Rev HCPA**, v. 32, n. 3, 2012. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/157959/000873639.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 mar. 2023

FORTES, P. A. DE C.; RIBEIRO, H. Saúde Global em tempos de globalização. **Saúde e Sociedade**, v. 23, n. 2, p. 366–375, jun. 2014. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/sausoc/a/3SZQCBNKhKBWJWbq3LbQtpz/?lang=pt>. Acesso em: 24 jun. 2023

GOMES, F. *et al.* Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 94, p. 273–279, 1 fev. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/qcNsxxN8mL5r5tD7DT5Vp3n/?lang=pt>. Acesso em: 18 fev. 2023

GRILLO, L. *et al.* Perfil lipídico e obesidade em escolares de baixa renda Lipid profile and obesity in low income school children. *Rev Bras Epidemiol*, v. 8, n. 1, p. 75–81, 2005. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/rbepid/v8n1/09.pdf. Acesso em: 25 fev. 2023

GUALANO, B.; TINUCCI, T. Sedentarismo, exercício físico e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v. 25, n. spe, p. 37–43, dez. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbefe/a/LdkT3DR37Cp8b7SzBXSjfhM/>. Acesso em: 25 fev. 2023

HOLST, J. J. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. **Metabolism**, v. 96, p. 46–55, jul. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029770/>. Acesso em: 18 set. 2023

IMPORT. **Aprovado novo medicamento antiobesidade no Brasil**. Disponível em: <https://abeso.org.br/aprovado-novo-medicamento-antiobesidade-no-brasil/>. Acesso em: 13 out. 2023.

LEHMANN, E. W.; TOREKOV, S. S. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: the key to healthy weight loss maintenance? **Cardiovascular Research**, v. 117, n. 10, p. e120–e122, 27 ago. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/circovasces/article/117/10/e120/6358568>. Acesso em: 18 fev. 2023

LOPES, G. G. C. *et al.* LIRAGLUTIDA E OUTROS ANÁLOGOS DO GLP-1: NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE. **Revista Atenas Higeia**, v. 2, n. 3, p. 36–42, 25 set. 2020. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/higeia/article/view/68>. Acesso em: 25 mar. 2023

LOPES, G. G. C. *et al.* LIRAGLUTIDA E OUTROS ANÁLOGOS DO GLP-1: NOVA PERSPECTIVA NO TRATAMENTO DO SOBREPESO E OBESIDADE. **Revista Atenas Higeia**, v. 2, n. 3, p. 36–42, 25 set. 2020. Disponível em: Acesso em: 18 set. 2023

LORDELO, R. A. *et al.* Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 1, p. 34–41, fev. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/WSqdm8Gy7cqhpNBfj7vYssF/>. Acesso em: 25 Jun. 2023

Mapa da obesidade. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 25 jul. 2023

MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 327–338, 1 set. 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/KLBxpVqvzWWxFr3YVG5x7CH/?lang=pt&format=html>. Acesso em: jul. 2023

MARTINS, A. P. B. É PRECISO TRATAR A OBESIDADE COMO UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA. **Revista de Administração de Empresas**, v. 58, n. 3, p. 337–341, jun. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rae/a/RLQv6c8QghbDdXCt4hSxkhG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: fev. 2023

MEHTA, A.; MARSO, S. P.; NEELAND, I. J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. **Obesity Science & Practice**, v. 3, n. 1, p. 3–14, 19 dez. 2016. Disponível em: Acesso em: 26 ago. 2023

MICHAŁOWSKA, J.; MILLER-KASPRZAK, E.; BOGDAŃSKI, P. Incretin Hormones in Obesity and Related Cardiometabolic Disorders: The Clinical Perspective. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 351, 25 jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503878/>. Acesso em: 18 set. 2023

NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. : o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, p. 205–214, 1 jun. 2000. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/abem/a/3tLf9wJ9rrQ8YsmtLf6nHdm/#:~:text=Alimentação%20após%20jejum%2C%20glicocorticóides%20e,%20\(19%2D21\)](https://www.scielo.br/j/abem/a/3tLf9wJ9rrQ8YsmtLf6nHdm/#:~:text=Alimentação%20após%20jejum%2C%20glicocorticóides%20e,%20(19%2D21)). Acesso em: 15 jul. 2023

NEUMILLER, J. J. Incretin-based therapies. **The Medical clinics of North America**, v. 99, n. 1, p. 107–29, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456646/>. Acesso em: 25 fev. 2023

NG, E. *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1-RA) therapy in type 2 diabetes. **Australian Journal of General Practice**, v. 51, n. 7, p. 513–518, 1 jul. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35773162/>. Acesso em: 25 fev. 2023

NOGUEIRA WANDERLEY, E.; FERREIRA, V. REVISÃO REVIEW. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v15n1/a24v15n1.pdf. Acesso em: 17 Jul. 2023

Obesidade e desnutrição. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/obesidade_desnutricao.pdf. Acesso em: 25 fev. 2023

PINHEIRO, D. P. **Informações sobre Semaglutida (Ozempic, Wegovy e Rybelsus).** Disponível em: <https://www.mdsau.gov.br/bulas/semaglutida/>. Acesso em: 16 set. 2023

POYARES, D.; MORAES, W. Obesidade e distúrbio respiratório do sono, uma associação de fatores de risco. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 7, p. 1029–1030, out. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/9zkdCvpCbTsLdTRc4hvqGXB/>. Acesso em: 18 fev. 2023

RODRIGUES, A. M.; SUPPLY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 4, p. 398–409, ago. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/6bTVKBRY99VKMJtpP6vXtbr/>. Acesso em: 22 jul. 2023

RODRIGUES, B. *et al.* **A atenção farmacêutica na avaliação da segurança e da eficácia do uso off-label de dulaglutida no tratamento do sobrepeso e obesidade.** 2008 [s.l.: s.n.].

Disponível em: <http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/097_A_ATEN%C3%87%C3%83O_FARMAC%C3%8A_UTICA_NA_AVALIA%C3%87%C3%83O_DA>. Acesso em: 22 Jul. 2023

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 1, p. 85–91, fev. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/gW5Wght6RbsjFCyZQbmWCSj/>. Acesso em: 19 ago. 2023

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 1, p. 85–91, fev. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/gW5Wght6RbsjFCyZQbmWCSj/?lang=pt> Acesso em: 29 ago. 2023

SABBÁ, H. B. O. *et al.* Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e587111133963, 4 set. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/33963/28746>. Acesso em: 26 ago. 2023

SANTOS, G. M. DOS; SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Nutritional impact of inflammatory bowel diseases on children and adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 403–411, dez. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311796/>. Acesso em: 12 ago. 2023

SARTORI-CINTRA, A. R.; AIKAWA, P.; CINTRA, D. E. C. Obesidade versus osteoartrite: muito além da sobrecarga mecânica. **Einstein (São Paulo)**, v. 12, n. 3, p. 374–379, 29 ago. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/zkdndznJsjJCTwx85w6M9J/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 Jul. 2023

Saxenda® -Bula Profissional de Saúde (CCDS v 7.0, v.2) Saxenda® liraglutida IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Saxenda® liraglutida. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.novonordisk.com.br/content/dam/brazil/affiliate/www-novonordisk-br/Profissionais_da_Saude/Bulas-profissionais-de-saude/Saxenda_Bula_Profissional.pdf>. Acesso em: 23 set. 2023

Semaglutida: como funciona o tratamento contra a obesidade. Disponível em: <<https://www.tjdft.jus.br/informacoes/programas-projetos-e-aco-es/pro-vida/dicas-de-saude/pilulas-de-saude/semaglutida-como-funciona-o-tratamento-contra-a-obesidade>>. Acesso em: 26 ago. 2023

Semaglutide (Ozempic) for weight loss. **The Medical Letter on Drugs and Therapeutics**, v. 63, n. 1621, p. 53–54, 5 abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33830968/>. Acesso em: 26 ago. 2023

SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO ASSOCIADA À OBESIDADE: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS – UMA REVISÃO INTEGRATIVA | **RECISATEC - REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA** - ISSN 2763-8405. recisatec.com.br, 24 set. 2022. Disponível em: <https://recisatec.com.br/index.php/recisatec/article/view/188>. Acesso em: 18 fev. 2023

SINGH, G.; KRAUTHAMER, M.; BJALME-EVANS, M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. **Journal of Investigative Medicine**, v. 70, n. 1, p. jim-2021-001952, 27 out. 2021. Disponível em: Acesso em: 18 set. 2023

TAN, Q. *et al.* Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, 1 mar. 2022. Acesso em: 19 ago. 2023

WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 185–194, 1 jan. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/cxTRrw3b5DJcFTcbp6YhCry/>. Acesso em: 29 Jul. 2023

WILDING, J. P. H. *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 11, 10 fev. 2021. 29 Jul. 2023. Disponível em: Acesso em: 25 Jul. 2023