

AÇÃO DA INCRETINA GLP-1 E PERSPECTIVAS PARA A REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE OBESIDADE

ACTION OF INCRETIN GLP-1 AND PERSPECTIVES TO REDUCE THE INCIDENCE OF OBESITY

GLP-1 ACCIÓN INCRETADA Y PERSPECTIVAS PARA REDUCIR LA INCIDENCIA DE LA OBESIDAD

Marina Fulgêncio Barros¹

Samara Francine dos Reis Meirelles²

Alice Ludugério Rodrigues³

Marcella Martins Terra⁴

Resumo: A prevalência da obesidade junto às condições associadas apresentam uma grande preocupação a nível mundial, seus malefícios vão além do comprometimento da qualidade de vida já que implicam em gastos evitáveis em saúde e mortalidade precoce. Uma das diretrizes de tratamento recomendada é o uso de terapia farmacológica, e dentre os medicamentos prescritos têm-se os fármacos análogos de GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* - que atuam promovendo um aumento dependente da glicose na secreção de insulina; a diminuição da secreção de glucagon; o retardamento no esvaziamento gástrico e a promoção da perda de peso ao inibir o apetite. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o mecanismo de ação da incretina GLP-1 e avaliar a eficácia de análogos que mimetizam sua ação natural hormonal, constituindo uma nova geração de drogas antiobesidade. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com pesquisas em fontes seguras, artigos nos idiomas em inglês e português. Os resultados demonstram que os fármacos possuem perfil farmacocinético, eficácia e tolerabilidade que se somam ao seu atraente cenário de efeitos terapêuticos, dando suporte à visão de que representam uma opção promissora não só para terapias voltadas para obesidade, mas também para comorbidades, tornando os estudos pertinentes para o desenvolvimento e auxílio nos avanços clínicos.

Palavras-chave: análogos do GLP-1; obesidade; liraglutida; incretinas.

Abstract: The prevalence of obesity with associated conditions is a major concern worldwide. Its harms go beyond the compromised quality of life as they imply avoidable health expenditures and early mortality. One of the recommended treatment guidelines is the use of pharmacological therapy, and among the drugs prescribed are GLP-1 analogue drugs - *Glucagon-like peptide-1* -, which act by promoting a glucose-dependent increase in insulin secretion; decreased glucagon secretion; the delay in gastric emptying and the promotion of weight loss by inhibiting appetite. Thus, the aim of this study was to investigate the mechanism of action of GLP-1 incretin and to evaluate the efficacy of analogs that mimic their natural hormonal action constituting a new generation of anti-obesity drugs. To this end, an integrative literature review was carried out, with research on safe sources, articles in the languages in English and Portuguese. The results demonstrate that the drugs have pharmacokinetic profile, efficacy and tolerability that add to their attractive scenario of therapeutic effects, supporting the view that they represent a promising option not only for therapies aimed at obesity, but also for comorbidities, making the studies pertinent to development and aid in clinical advances.

¹ Graduação em Biomedicina (UNIFSJ). Contato: marinafbarras@outlook.com.

² Graduação em Biomedicina (UNIFSJ). Contato: samameirelles@hotmail.com.

³ Graduação em Biomedicina (UNIFSJ). Contato: aliceludugero17@gmail.com.

⁴ Doutora em Saúde Pública (UFJF). Contato: marcellaterra@yahoo.com.

Keywords: GLP-1 analogues; obesity; liraglutide; incretins.

Resumen: La prevalencia de la obesidad junto con las condiciones asociadas es de gran preocupación a nivel mundial, sus daños van más allá de comprometer la calidad de vida ya que implican gastos evitables en salud y mortalidad temprana. Una de las pautas de tratamiento recomendadas es el uso de terapia farmacológica, y entre los medicamentos prescritos se encuentran los medicamentos análogos de GLP-1 - péptido similar al glucagón-1 - que actúan promoviendo un aumento dependiente de la glucosa en la secreción de insulina; disminución de la secreción de glucagón; retrasar el vaciamiento gástrico y promover la pérdida de peso al inhibir el apetito. Así, el objetivo de este estudio fue investigar el mecanismo de acción de la incretina GLP-1 y evaluar la efectividad de análogos que imitan su acción hormonal natural, constituyendo una nueva generación de fármacos contra la obesidad. Para ello, se realizó una revisión integradora de la literatura, con investigación en fuentes seguras, artículos en inglés y portugués. Los resultados demuestran que los fármacos tienen un perfil farmacocinético, eficacia y tolerabilidad que se suman a su atractivo escenario de efectos terapéuticos, apoyando la visión de que representan una opción prometedora no solo para terapias dirigidas a la obesidad, sino también a las comorbilidades, por lo que los estudios son pertinentes. al desarrollo y asistencia de avances clínicos.

Palabras clave: análogos de GLP-1; obesidad; liraglutida; incretinas.

Introdução

A epidemia de obesidade é um agravo global que sucede de modo multifatorial por meio de aspectos ambientais e genéticos decorrentes de um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia desencadeando em um desbalanço energético (RICHARD, 2015).

Seus malefícios acarretam prejuízos à saúde dos indivíduos e favorecem o surgimento de enfermidades e comorbidades potencialmente letais, dentre elas destacam-se disfunções cardiovasculares, diabetes tipo 2, depressão e aumento do risco de diversos tipos de câncer. Considerada uma doença prevalente no passado em quase todos os países do mundo, delineando também um aumento adicional no futuro (PISCHON; NIMPTSCH, 2016).

É de suma importância entender e combater efetivamente os pilares da obesidade, e para isso busca-se interesse em estudos referentes aos mecanismos fisiológicos que regulam o comportamento alimentar e o equilíbrio do peso corporal, trazendo avanços benéficos para pacientes que sofrem de doenças metabólicas como o sobrepeso, a obesidade e suas decorrências (JORSAL et al., 2016).

Uma das medidas adotadas para tentar diminuir sua incidência é a partir de tratamentos farmacológicos. Uma escolha aos medicamentos prescritos são os fármacos análogos de GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* - que atuam promovendo a perda de peso corporal; a supressão da liberação de glucagon; a desaceleração do

esvaziamento gástrico; a melhora a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, a redução do consumo de alimentos (LADENHEIM, 2015).

Desse modo, essa revisão tem como objetivo delinear os agravos da obesidade assim como mecanismos fisiológicos e o potencial farmacológico do hormônio GLP-1 no seu tratamento, tendo como princípio o desenvolvimento de análogos peptídicos inovadores que por terem um mecanismo de ação baseado em um hormônio naturalmente secretado pelo organismo ressaltam a importância desse estudo.

Para a realização deste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica das bases de dados Pubmed; Lilacs (Literatura Latino-americana em Ciências da Saúde); MedLine (Literatura Internacional em Ciências da Saúde); periódicos CAPES e ScienceDirect. A bibliografia pesquisada foi por intermédio da busca de palavras-chave: “análogos do GLP-1”, “obesidade”, “liraglutida”, “incretinas” e seus correspondentes em inglês, sendo contemplados os artigos publicados entre 2007 e 2020. Após realização da busca, na base de dados on-line, foi estabelecida uma seleção dos artigos que se adequaram ao tema proposto, considerando a confiabilidade, pertinência e credibilidade.

I Obesidade

A obesidade é um problema de saúde pública que ganha notoriedade em evidências internacionais nas três últimas décadas (ENGIN, 2017). Seus efeitos negativos começaram a ser reconhecidos no início de 1990, principalmente em indivíduos de baixa renda. Atualmente, com sua crescente expansão e visibilidade, o sobrepeso tem sido documentado desde áreas urbanas e rurais, em países da África Subsaariana e Sul da Ásia até populações em países com níveis de renda mais elevados (POPKIN et al., 2012).

Antes era considerada uma condição apenas de países desenvolvidos, hoje se encontra de forma preocupante também em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, estando em grande proporção na população urbana. Além disso, dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) declaram que em 2016 mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos ou mais apresentaram sobrepeso, e destes, mais de 650 milhões de adultos eram considerados obesos (WHO, 2020). Kushner e Kahan

(2018) acentuam a descoberta de que a obesidade é um dos três principais problemas sociais globais, estando junto ao tabagismo, violência armada e terrorismo.

Um estudo de Jones-Smith et al. (2012), feito em uma população chinesa, constatou que a prevalência de obesidade dobrou para mulheres e triplicou para os homens. Essas informações também fornecem indícios de que doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade excedem em pessoas com baixo status socioeconômico, mesmo em países em desenvolvimento, e particularmente para países em transição e em rápido desenvolvimento, levantando a discussão a respeito da relação entre status socioeconômico e doenças.

Nos Estados Unidos há um forte impacto em populações minoritárias referentes aos fatores psicossociais e comportamentais para obesidade, e há também o risco de doenças crônicas relacionadas, com prevalência em adultos, sendo 41% das mulheres obesas, e em contraponto, 38% de homens obesos (YOUNG et al., 2018).

Já no Brasil, fatores atrelados a indisposição para atividade física, junto às características individuais, como comportamento sedentário; idade; escolaridade e tabagismo se tornam agravos para quadros obesogênicos, o que torna indispensável o planejamento de ações afirmativas de precaução e controle do sobrepeso, assim como ações específicas para promoção da saúde e prevenção de doenças associadas a adiposidade (DA SILVA et al., 2019).

I.I Precedentes e Comorbidades

A obesidade é um distúrbio multifatorial, e fisiologicamente acontece por meio de alterações metabólicas complexas, envolvendo circunstâncias genéticas, socioeconômicas e culturais (ENGIN, 2017), sua prevalência é crescente e contribui para o risco de diversas doenças crônicas, como diabetes, cânceres e doenças cardíacas que são a principal causa de morte no mundo (WHO, 2020).

As doenças e condições ocasionadas pelo aumento de peso são perceptíveis em diferentes estágios e de maneiras bem singulares, podendo incluir o desenvolvimento de hipertensão, osteoartrite, distúrbios do sono, disfunção hepática, disfunção renal e infertilidade, além de comorbidades que comprometem a longevidade e a qualidade de vida (Tabela 1) (MANNA; JAIN, 2015; MELDRUM et al. 2017).

Tabela 1 - Comorbidades associadas à obesidade (Fonte: Adaptado de GARRUTI et al., 2017).

Doenças cardiovasculares e hipertensão arterial.	Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).	Incontinência urinária.
Dislipidemia.	Depressão.
Irregularidades menstruais, hirsutismo, ginecomastia, infertilidade, síndrome dos ovários policísticos.	Alta suscetibilidade a infecções (celulite, paniculite, infecções de costuras cirúrgicas).
Deformação da coluna (cifose).	Varizes na perna.
Doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), fibrose hepática, cirrose.	Asma, Síndrome de hipoventilação obstrutiva do sono (SAOS).
Cálculos biliares.	Hérnia (inguinal, umbilical).
Doenças pancreáticas (pâncreas gorduroso, pancreatite, câncer).	Doenças Tromboembólicas.
Câncer (cólon, fígado, vesícula biliar, pâncreas, mama, colo do útero, útero, ovários, rins, tireóide, leucemia).	Hiperplasia da próstata e prostatite crônica.
Osteoartrite.	Gota.

Evidências recentes sugerem que a adiposidade exacerbada também afeta a fisiologia cerebral em diferentes níveis, estando associada a menor espessura cortical em regiões do lobo temporal e frontal de indivíduos obesos, junto ao volume aumentado na amígdala, tálamo e núcleo accumbens. O que aponta para a gravidade e relevância de estudos a curto e longo prazo sobre seus malefícios sistêmicos (OPEL et al., 2020).

A obesidade materna também é um assunto considerável que precisa ser discutido e tratado, já que existem diversas questões pautadas mediante o forte impacto dos seus efeitos no feto, como o risco da prematuridade e predisposição da adiposidade dos filhos (KONG et al., 2020). Crianças e adolescentes são uma preocupação especial para a previsão de como o efeito do sobrepeso pode afetar a população em um futuro próximo. A obesidade infantil persistente pode estar intimamente relacionada a prevalência de adultos obesos, o que reflete em um ciclo que precisa ser desatado, constatando que os esforços para reduzir a obesidade infantil são ainda mais urgentes (MELDRUM et al, 2017).

O panorama atual também aguça a discussão a respeito dos gastos em saúde, atribuindo que a crescente prevalência de pacientes acima do peso geram custos diretos e indiretos nos resultados econômicos, sendo assim, pacientes obesos utilizam mais os serviços de saúde e assistência médica, impactando de maneira negativa os cofres públicos (LEHNERT et al., 2013). Atrelado a isso, o sobrepeso favorece as margens de desemprego, perda de produtividade, baixa qualidade do sono, além de privações sociais, sendo uma das principais causas de incapacidade e aposentadoria precoce (BLÜHER, 2019).

Outro fator considerável para a crescente prevalência dessa doença é a alta demanda da disponibilidade de alimentos calóricos e de baixo custo aliada ao marketing para alimentos processados que aumentam o seu consumo, essas mudanças acarretadas pelos processos de urbanização e transição nutricional têm como consequência o fácil ganho de peso. Esse fator em larga escala foi adotado pela expressão “pandemia da obesidade”, o que declara a importância dos órgãos de saúde para tratar esse assunto (BENTHAM et al., 2017).

As causas da obesidade e do sobrepeso junto às suas consequências direcionam a discussão a respeito de medidas para refrear e solucionar a multiplicidade do assunto, a fim de fornecer orientações e estratégias de intervenção mais promissoras (VISSCHER et al., 2017). Uma das medidas estudadas é o uso fármacos incretínicos, um efetivo candidato para tratar obesidade a partir do mecanismo de ação baseado em um hormônio naturalmente secretado pelo organismo, sua eficácia também acontece para o tratamento de diabetes tipo 2, reafirmando a aplicabilidade de seu uso (CHIA; EGAN, 2019).

II Incretinas e a relação com o controle do apetite

As incretinas são hormônios produzidos pelo trato gastrointestinal e secretados por meio de mecanismos homeostáticos a partir da entrada de nutrientes no intestino, desse modo, acontece a sinalização periférica e central que aciona uma série de peptídeos produzidos em resposta ao alimento (PENAFORTE et al., 2017).

Esses hormônios estão envolvidos em mecanismos responsáveis pela liberação de enzimas digestivas, além da ação de proporcionar a indução de transportadores de nutrientes, causando o chamado “efeito incretina” (MUSKIET et

al., 2017). Outro fator considerável é que os hormônios intestinais realizam funções parácrinas, neurotransmissoras e ações do controle local da motilidade intestinal, também realizando efeitos nos tecidos periféricos e no cérebro para influenciar a ingestão e disposição dos nutrientes absorvidos (GRIBBLE; REIMANN, 2016).

Em maior proporção são encontrados dois hormônios incretínicos - o *Glucose-dependent insulintropic polypeptide* - conhecido como GIP, que é produzido pelas células K enteroendócrinas; e também o hormônio GLP-1 - *Glucagon-like peptide-1* - produzido principalmente pelas células L, presentes ao longo de todo intestino, mas em maior proporção no íleo distal e no cólon. São secretados poucos minutos após a ingestão de alimentos facilitando a rápida absorção dos nutrientes ingeridos. (ROCHA; CARVALHO, 2009).

Juntos são responsáveis por, em média, 70% das respostas secretórias de insulina após a ingestão de nutrientes. Suas atividades acontecem por meio de receptores acoplados à proteína G distintos altamente expressos em células das ilhotas β . Essa ação sequencia a regulação da secreção de hormônio das ilhotas; concentrações de glicose; metabolismo de lipídeos; motilidade intestinal; inibição do apetite e, dessa forma, a perda de peso corporal. (CAMPBELL; DRUCKER, 2013).

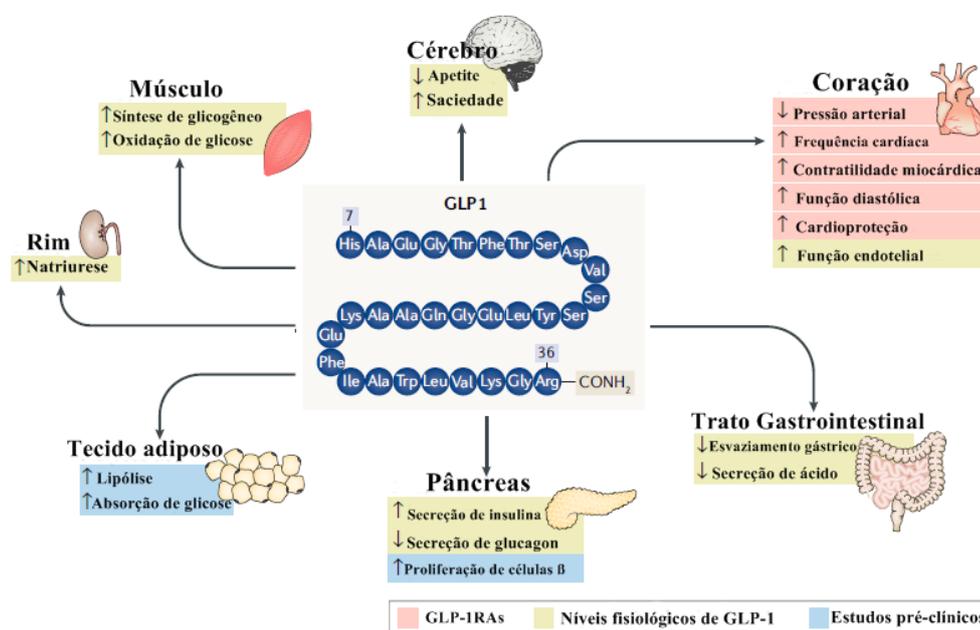
Em tese, os estudos pré-clínicos e clínicos retratam que a ação do GIP provoca o armazenamento de energia por mecanismos diretos no tecido adiposo; enquanto o funcionamento do GLP-1 desencadeia o retardamento do esvaziamento gástrico e a inibição dependente de glicose da secreção de glucagon. Essas constatações dão interesse para o fornecimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em incretinas, utilizando fármacos análogos do GLP-1 no tratamento antiobesidade, mimetizando sua ação natural hormonal (BAGGIO; DRUCKER, 2007).

III Hormônio GLP-1 e implicações como fator emagrecedor

As funções do hormônio GLP-1 não se restringem aos benefícios glicêmicos. Seus efeitos se prolongam na perda de peso; melhorias na função das células β ; marcadores de risco cardiovascular; ação cardioprotetora; inibição da secreção de glucagon; ação no músculo esquelético; retardamento do esvaziamento gástrico e na diminuição da gliconeogênese hepática. Essas ações trazem proveitos no balanço

energético e melhoram parâmetros metabólicos, reconhecendo esse princípio como base para o tratamento da obesidade e diabetes (Figura 1) (GONZ et al., 2019).

Figura 1 - Efeitos de GLP-1 e GLP-1RAs em vários tecidos. O código de cor aplicado indica se o efeito no tecido alvo foi observado em estudos pré-clínicos (caixas azuis), em níveis fisiológicos de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) em estudos clínicos (caixas amarelas) ou após o tratamento com agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs; caixas vermelhas). A figura mostra GLP-1 amidado (GLP-1 7-36)



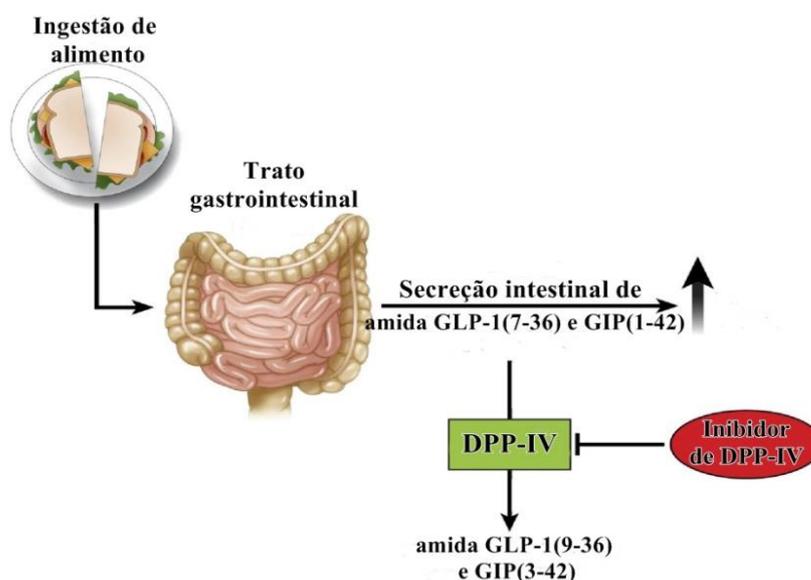
(Fonte: ANDERSEN et al., 2018).

Em indivíduos saudáveis, a função fisiológica relacionada ao aumento na concentração plasmática de GLP-1 acontece em minutos, sendo visto uma variação de 5 a 10 pmol/L em jejum e aumentando de duas a três vezes após a refeição. A seguir, o pico é atingido cerca de 20 minutos após a glicose oral e cerca de 60-90 minutos após refeição mista, e diminuindo gradativamente em direção aos níveis de jejum (ARODA, 2018).

No entanto, quando acontece a secreção de GLP-1 há também a sua rápida degradação pela enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) e depuração renal igualmente rápida, dispondo de uma meia-vida de aproximadamente 1-2 minutos

(Figura 2). Somente 10-15% do GLP-1 liberado endogenamente atinge a circulação sistêmica (NARGIS; CHAKRABARTI, 2018).

Figura 2 - A amida bioativa GLP-1 (7-36) e o GIP (1-42) são liberados do intestino delgado após a ingestão das refeições e aumentam a secreção de insulina estimulada por glicose (ação da incretina). DPP-IV converte rapidamente GLP-1 e GIP em seus metabólitos inativos GLP-1 (9-36) e GIP (3-42) *in vivo*. A inibição da atividade da DPP-IV evita a degradação do GLP-1 e do GIP, aumentando assim a ação da incretina



(Fonte: BAGGIO; DRUCKER, 2007).

Em um estudo de Ferch et al. (2015) foi feita uma análise comparativa da resposta fisiológica ao GLP-1 de indivíduos com peso normal em contrapartida a indivíduos obesos, independente do estado de tolerância a glicose. Os resultados demonstraram que os indivíduos obesos possuíam 20% de resposta prejudicada ao GLP-1 comparado aos que tinham peso dentro da normalidade. Isso estabelece que as alterações na liberação do hormônio incretina possam contribuir para a desregulação da glicose e do apetite, tornando conveniente o fornecimento de tratamentos personalizados que promovam resultados significativos.

Tendo em vista os mecanismos fisiológicos, duas classes de terapias baseadas em incretina estão acessíveis: os agonistas do receptor GLP-1RAs que têm a finalidade de promover a mimetização do hormônio circulante, modificando diretamente a estrutura nativa do GLP-1 para prolongar sua atividade; e também têm-se os inibidores da dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV) que permitem a resistência a DPP-

IV evitando a degradação endógena e estendendo a meia-vida do GLP-1. Ambos produzem reduções na glicose plasmática, possuem perfis farmacocinéticos, eficácia e tolerabilidade que se somam ao seu atraente cenário de efeitos clínicos (NAUCK, 2016).

Ao considerar o viés benéfico, a aplicação bem-sucedida de análogos do GLP-1 foi desenvolvida com o objetivo de melhorar sua biodisponibilidade e potencializar suas diretrizes terapêuticas por meio da facilidade e frequência de administração, levando ao desenvolvimento de análogos para administração subcutânea ou oral, proporcionando a possibilidade de alcançar meias-vidas plasmáticas estendidas sem aumentar o tamanho molecular, ocasionando a melhora da aceitação e a adesão entre os pacientes (BUCKLEY et al., 2018).

III.I Abordagens terapêuticas de fármacos análogos de GLP-1

O acompanhamento para tratar obesidade consiste como primeira escolha na mudança do estilo de vida por meio de dieta e atividade física, porém, a taxa de resultado em muitos casos é menor que 10%. Com o interesse em promover a perda de peso clinicamente significativa e potencializar o tratamento podem ser prescritos recursos farmacológicos (CHRISTENSEN et al., 2019).

Outra proposta seria o método da cirurgia bariátrica, sendo uma opção a princípio eficiente e duradoura, todavia é um meio invasivo e irreversível, podendo acometer diversos riscos (SCHULMAN; THOMPSON, 2017), ademais, esse procedimento foi originalmente projetado para pacientes mórbidos e em situações graves (CHIKUNGUWO et al., 2010). A partir dessa afirmação, a farmacoterapia é indicada como uma medida alternativa para redução de peso associada a outros hábitos, ou até mesmo como terapia farmacológica antes do procedimento cirúrgico indicado pela equipe médica (EL GHOCH; FAKHOURY, 2019).

Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado realizado por O'Neil e colaboradores (2018) foi comparada a eficácia e segurança do semaglutido – um análogo do GLP-1 – em comparação com a liraglutida e o placebo na perda de peso em pacientes obesos, obtendo aumento da saciedade com perda semanal de gordura em combinação com a intervenção no estilo de vida. A semaglutida foi bem tolerada e não houve resultados imprevisíveis de segurança ou admissão em paralelo aos

estudos com diabetes tipo 2. Mostrando, portanto, perda de peso clinicamente relevante em comparação ao placebo em todas as doses. Os principais efeitos adversos observados ao longo do estudo foram eventos gastrintestinais e náuseas, sendo considerados de intensidade leve ou moderada.

Em outro ensaio clínico com semaglutida, feito em indivíduos saudáveis de formulação oral, foi investigada a segurança relacionada a farmacocinética do análogo de GLP-1 em dosagem, tornando-o seguro e tolerável, cumprindo com a melhora do controle glicêmico e redução do peso corporal (GRANHALL et al., 2019).

Pi-Sunyer et al., (2015) concluíram em seus estudos com a liraglutida, também análogo do GLP-1, a ação potencial benéfica para o controle do peso em uma dose de 3,0 mg uma vez ao dia, injetada por via subcutânea associada a atividade física e dieta. O tratamento resultou em reduções nos fatores de risco cardiometabólico; diminuição da circunferência da cintura; pressão arterial e marcadores inflamatórios, perdendo pelo menos 5% e mais de 10% do peso corporal inicial, além de constatarem uma redução significativa nos níveis de hemoglobina glicada; glicose no plasma; glicose em jejum e insulina em jejum coprimários. Os eventos adversos relatados com mais frequência foram náuseas e diarreia.

Sob o mesmo ponto de vista, uma pesquisa feita em adolescentes com idade entre 12 e 18 anos com obesidade constatou que o uso de liraglutida 3,0 mg atrelado a mudança no estilo de vida levaram a uma redução significativamente maior na pontuação do desvio padrão do IMC do que o placebo. Os efeitos adversos citados foram brandos, mencionando desconforto gastrointestinal, principalmente durante o aumento da dose e, em seguida, tornou-se menos frequente, havendo variações entre pacientes (KELLY et al., 2020).

Essas constatações promovem um enorme interesse na exploração do uso de outros GLP-1RAs para tratar obesidade, assim como demais agentes terapêuticos que atuam no eixo intestino-cérebro, o que confirma e aguça a conveniência de experimentos em drogas que possuem o GLP-1 como princípio ativo, obtendo um papel contínuo e crucial no manejo e acompanhamento farmacológico da obesidade (BURCELIN; GOURDY, 2017).

Considerações finais

Torna-se evidente, portanto, que medicamentos agonistas de GLP-1 possam ser uma alternativa aos medicamentos convencionais na realização do tratamento para obesidade.

Por meio do mecanismo de ação natural do hormônio GLP-1 é possível compreender a vantagem ao usar medicamentos pautados em reproduzir sua ação, tendo em vista que possuem efeitos colaterais brandos e toleráveis, além disso, contribuem de maneira significativa na terapêutica de pacientes obesos por meio do aumento da saciedade, na diminuição da fome e consumo potencial de alimentos. Terapias baseadas em incretinas são uma proposta promissora no atendimento e acompanhamento ao paciente, fornecendo alternativas personalizadas que possam promover maior adesão à terapia, potencializando resultados e retardando a progressão da doença.

Referências

ANDERSEN, A. et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 7, p. 390–403, 2018.

ARODA, V. R. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 20, n. November 2017, p. 22–33, 2018.

BAGGIO, L. L.; DRUCKER, D. J. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2131–2157, 2007.

BENTHAM, J. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288–298, 2019.

BUCKLEY, S. T. et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. **Science Translational Medicine**, v. 10, n. 468, p. 1–13, 2018.

BURCELIN, R.; GOURDY, P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 1, p. 86–98, 2017.

CAMPBELL, J. E.; DRUCKER, D. J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. **Cell Metabolism**, v. 17, n. 6, p. 819–837, 2013.

CHIA, C. W.; EGAN, J. M. Incretins in obesity and diabetes. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1461, n. 1, p. 104–126, 2019.

CHIKUNGUWO, S. M. et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 6, n. 3, p. 254–259, 2010.

CHRISTENSEN, R. M.; JUHL, C. R.; TOREKOV, S. S. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. **Drug Safety**, v. 42, n. 8, p. 957–971, 2019.

DA SILVA, F. M. O. et al. Environmental factors associated with obesity in the adult population in a medium-sized Brazilian City. **Cadernos de Saude Publica**, v. 35, n. 5, 2019.

EL GHOSH, M.; FAKHOURY, R. Challenges and new directions in obesity management: Lifestyle modification programmes, pharmacotherapy and bariatric surgery. **Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology**, v. 26, n. 2, p. e1–e4, 2019.

ENGIN, A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. **Advances in Experimental Medicine and Biology** 960, v. 960, p. 1–17, 2017.

FERCH, K. et al. GLP-1 response to oral glucose is reduced in prediabetes, screen-detected type 2 diabetes, and obesity and influenced by sex: The ADDITION-PRO study. *diabetes* 2015;64:2513-2525. **Diabetes**, v. 64, n. 9, p. e30–e31, 2015.

GARRUTI, G. et al. Cross-talk between bile acids and gastro-intestinal and thermogenic hormones: Clues from bariatric surgery. **Annals of Hepatology**, v. 16, n. Suppl 1, p. s68–s82, 2017.

GONZ, I. et al. Glucagon , GLP-1 and Thermogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3445, p. 1–16, 2019.

GRANHALL, C. et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 58, n. 6, p. 781–791, 2019.

GRIBBLE, F. M.; REIMANN, F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. **Annual Review of Physiology**, v. 78, n. 1, p. 277–299, 2016.

JONES-SMITH, J. C. et al. Emerging disparities in overweight by educational attainment in Chinese adults (1989-2006). **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 6, p. 866–875, 2012.

JORSAL, T. et al. GLP-1 and Amylin in the Treatment of Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016.

KELLY, A. S. et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 22, p. 2117–2128, 2020.

KONG, L. et al. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. **International Journal of Obesity**, 2020.

KUSHNER, R. F.; KAHAN, S. Introduction: The State of Obesity in 2017. **Medical Clinics of North America**, v. 102, n. 1, p. 1–11, 2018.

LADENHEIM, E. E. Liraglutide and obesity: A review of the data so far. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 9, p. 1867–1875, 2015.

LEHNERT, T. et al. Economic costs of overweight and obesity. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 27, n. 2, p. 105–115, 2013.

MANNA, P.; JAIN, S. K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 10, p. 423–444, 2015.

MELDRUM, D. R.; MORRIS, M. A.; GAMBONE, J. C. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions—but do we have the will? **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 833–839, 2017.

MUSKIET, M. H. A. et al. GLP-1 and the kidney: From physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. **Nature Reviews Nephrology**, v. 13, n. 10, p. 605–628, 2017.

NARGIS, T.; CHAKRABARTI, P. Significance of circulatory DPP4 activity in metabolic diseases. **IUBMB Life**, v. 70, n. 2, p. 112–119, 2018.

NAUCK, M. Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 3, p. 203–216, 2016.

O'NEIL, P. 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**, v. 392, n. 10148, p. 637–649, 2018.

OPEL, N. et al. Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders: Evidence through univariate and multivariate

mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. **Molecular Psychiatry**, 2020.

PENAFORTE, F. R. O. et al. Effects of a high-fat meal on postprandial incretin responses, appetite scores and ad libitum energy intake in women with obesity. **Nutr Hosp**, v. 34, n. 2, p. 376–382, 2017.

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

PISCHON, T.; NIMPTSCH, K. Obesity and risk of cancer: An introductory overview. **Recent Results in Cancer Research**, v. 208, n. Mdc, p. 1–15, 2016.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 1, p. 3–21, 2012.

RICHARD, D. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, n. 8, p. 489–501, 2015.

ROCHA, H.; CARVALHO, R. **O Papel das Incretinas no Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2**. Trabalho monográfico (Mestrado Integrado em Medicina) - Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 2009.

SCHULMAN, A. R.; THOMPSON, C. C. Complications of Bariatric Surgery: What You Can Expect to See in Your GI Practice. **American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 11, p. 1640–1655, 2017.

VISSCHER, T. L. S. et al. Perceived Health Status: Is Obesity Perceived as a Risk Factor and Disease? **Obesity Facts**, v. 10, n. 1, p. 52–60, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1>. Acesso em: 6 de maio de 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 1 de Set de 2020.

YOUNG, K. L. et al. Genetics of Obesity in Diverse Populations. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 12, 2018.