

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA-UnB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CÊNCIAS DA SAÚDE

Michel Garcia Maciel

**Efeito de agonistas do receptor do peptideo-1 semelhante ao glucagon sobre  
o gasto energético em humanos: Uma revisão sistemática**

Dissertação de Mestrado

Brasília-DF

2017

Michel Garcia Maciel

**Efeito de agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon sobre o gasto energético em humanos: Uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de mestre em ciências da saúde, programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, faculdade de Ciências da Saúde, universidade de Brasília – UnB.

Orientadora Prof<sup>a</sup> Angélica Amorim Amato.

Brasília-DF

2017

**À Vida, que dela tudo decorre.**

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar em meio as adversidades.

A Prof<sup>a</sup> Angelica Amato, minha orientadora, pelos seus ensinamentos, pela contribuição inestimável para a realização deste trabalho, pela objetividade, pelo exemplo profissional e por ter me dado a oportunidade de ser aluno no programa de pós-graduação desta instituição.

A Ms. Bruna Telles, pela parceria, engajamento e pelos preciosos ensinamentos em revisão sistemática.

A Ms. Fernanda Cerqueira, pela ajuda e dedicação no desenvolvimento desse estudo.

A minha família e amigos que perto ou distantes contribuíram para me proporcionar o foco, a força e o apoio que me manteve aqui em Brasília.

A todos que de alguma forma, mesmo sem saber, colaboraram para mais esta conquista na minha vida.

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade é um dos principais problemas de saúde mundial e diversas são as doenças a ela associadas. A terapia com agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1R) vem ganhando grande importância clínica no tratamento da obesidade, por seus efeitos favoráveis sobre o metabolismo da glicose e sobre o peso corporal. A redução de peso é atribuída à ativação do GLP-1 hipotalâmico, que promove saciedade e redução da ingestão de energia. Dados de alguns estudos experimentais sugerem também a associação entre o uso de agonistas do GLP-1R e aumento do gasto energético. **Objetivo:** Analisar, por meio de revisão sistemática da literatura, o efeito do GLP-1 ou de agonistas do GLP-1R sobre o gasto energético. **Métodos:** Foi realizada busca nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Science Direct* e *Web of Science*, sem restrição de data ou idioma, de ensaios clínicos e estudos observacionais em humanos que analisaram os efeitos do uso do GLP-1 ou de agonistas do GLP-1R sobre o gasto energético, estruturada de acordo com recomendações do PRISMA e a estratégia PICOS. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a utilização da ferramenta *Effective Public Health Practice Project*. **Resultados:** Foram encontrados 1954 artigos e selecionados 26, dos quais apenas 18 preencheram os critérios de inclusão. Os artigos, em sua maioria (66,6%), foram publicados a partir de 2012, envolveram homens e mulheres eutróficos e com excesso de peso, com e sem *diabetes mellitus* tipo 2. Apenas 1 estudo incluiu sujeitos com obesidade secundária (obesidade hipotalâmica). Todos os estudos utilizaram a calorimetria indireta como método de avaliação do gasto energético. Não foi observado aumento do gasto energético em resposta ao tratamento com GLP-1 ou agonistas do GLP-1R na maioria dos estudos. Apenas 2 estudos foram considerados de qualidade metodológica baixa. **Conclusão:** Os dados da presente revisão sugerem que o GLP-1 e os agonistas sintéticos de seu receptor não promovem aumento do gasto energético em humanos, nos esquemas posológicos em que são utilizados.

**Palavras-chave:** Obesidade; GLP-1; agonistas de receptor do GLP-1; gasto energético.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity is one of the major global health problems and is associated with several diseases. Glucagon like peptide 1 (GLP-1)-based therapies have gained great importance in obesity given its favorable effects on glucose homeostasis and weight. Weight loss is attributed to the hypothalamic action of GLP-1 in promoting satiety and reduced energy intake. However, data from pre-clinical studies suggest that GLP-1R agonists may also increase energy expenditure. **Aims:** To analyze, through a systematic review of the literature, whether GLP-1 or GLP-1 receptor agonists affect energy expenditure in humans. **Methods:** PubMed / MEDLINE, Science Direct, and Web of Science databases were searched from inception to 4<sup>th</sup> July 2017, without language restriction for clinical trials and observational studies in humans that analyzed the effects of GLP-1 or GLP-1R agonists on energy expenditure, structured according to PRISMA recommendations and the PICOS strategy. The methodological quality was evaluated using the Effective Public Health Practice Project. **Results:** We found 1954 articles and selected 26, of which only 18 met all inclusion criteria. The majority of the studies were published after 2012 (66.6%), and included eutrophic or overweight men and women, with and without type 2 diabetes. Only 1 study investigated subjects with secondary obesity (hypothalamic obesity). All the studies used indirect calorimetry to evaluate energy expenditure and most studies found no effects of GLP-1 or GLP-1R on energy expenditure. Only 2 studies were considered of low methodological quality. **Conclusion:** Data from the present review suggest that GLP-1 and GLP-1R agonists do not promote increased energy expenditure in humans at doses currently used.

**Keywords:** Obesity; GLP-1; GLP-1 receptor agonists; energy expenditure.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mecanismos de ação central e periférico do GLP-1 sobre a saciedade e fome.....	32
Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos.....	40

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação do estado nutricional do peso segundo o IMC para indivíduos adultos.....	17
Tabela 2. Tratamentos indicados de acordo com o IMC e circunferência da cintura.....	23
Tabela 3. Recomendações para a prática de atividade física para perda e manutenção de peso.....	27
Tabela 4. Fármacos para o tratamento da obesidade e perda de peso.....	29
Tabela 5. As principais características dos incretinomiméticos utilizados na prática clínica.....	36
Tabela 6. Critérios de elegibilidade segundo a estratégia PICOS.....	39
Tabela 7. Sumário das características descritivas dos estudos incluídos.....	46
Tabela 8. Resultados da aplicação do instrumento de avaliação da qualidade metodológica.....	53

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAA – Angelica Amorim Amato  
AGL - Ácidos graxos livres  
AGPI - Ácidos graxos poli-insaturado  
ALA - Ácido alfa-linolênico  
AMPc – Adenosina monofosfato cíclico  
AVC - Acidente vascular cerebral  
BTSB - Bruna Teles Soares Beserra  
CB - Cirurgia Bariátrica  
DCV - Doenças cardiovasculares  
DHA - Ácido docosaenoico  
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica  
DM tipo 2 – Diabetes mellitus tipo 2  
DPP-IV - Dipeptidil-peptidase 4  
EG - Esvaziamento gástrico  
EPA - Ácido eicosapentaenoico  
EPHPP - Effective Public Health Practice Project  
ETA - Efeito térmico do alimento  
EVA - Escala visual analógica  
FCBO - Fernanda Cerqueira Barroso Oliveira  
GE - Gasto energético  
GEB – Gasto energético basal  
GEEF - Gasto energético associado ao exercício físico  
GER - Gasto energético de repouso  
GET - Gasto energético total  
GIP - Peptídeo inibidor gástrico  
GIP – Polipeptídeo inibitório gástrico  
GLP-1 – Peptídeo 1 semelhante ao glucagon  
GLP-1R – Receptor de GLP-1

HDL-c - Lipoproteínas de alta intensidade

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

LDL-c - Lipoproteínas de baixa densidade

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos 1

MGM – Michel Garcia Maciel

OH - Obesidade hipotalâmica

OMS – Organização mundial da saúde

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PYY - Peptídeo YY

SNC - Sistema nervoso central

SUS - Sistema Único de Saúde

TA - Tecido adiposo

TAB – Tecido adiposo branco

TAG - Triacilgliceróis

TAM – Tecido adiposo marrom

TMR - Taxa metabólica de repouso

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

VCAM-1 - molécula de adesão celular vascular-1

## SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE FIGURAS .....	7
LISTA DE TABELAS .....	8
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	9
1 INTRODUÇÃO .....	13
2 OBJETIVO .....	16
3 REVISÃO DE LITERATURA .....	17
3.1 SOBREPESO E OBESIDADE .....	17
3.1.1 Epidemiologia .....	18
3.1.2 Fisiopatologia .....	19
3.2 TRATAMENTO DO EXCESSO DE PESO .....	22
3.2.1 Tratamento nutricional e atividade física .....	23
3.2.2 Tratamento farmacológico .....	27
3.2.3 Tratamento cirúrgico .....	31
3.3 GLP-1 E ANÁLOGOS DO GLP-1 .....	32
4 MÉTODOS .....	38
4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	38
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	39
4.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA .....	39
4.4 SELEÇÃO DO ESTUDOS .....	40
4.5 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS .....	40

4.6 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA EM ESTUDOS .....	41
5 RESULTADOS .....	42
5.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDOS .....	43
5.2 EFEITO DO GLP-1 SOBRE O GASTO ENERGÉTICO .....	51
5.3 EFEITO DE AGONISTAS DO GLP-1R SOBRE O GASTO ENERGÉTICO .....	51
5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS .....	52
6 DISCUSSÃO .....	54
7 CONCLUSÃO .....	63
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é atualmente considerada uma pandemia mundial e deixou de ser uma doença presente apenas em países desenvolvidos, visto que muitos países em desenvolvimento apresentam prevalência igual ou maior que os apresentados por países desenvolvidos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no mundo cerca de 39% dos indivíduos adultos apresentavam, em 2014, sobrepeso (Índice de massa corporal, IMC, de  $25\text{kg/m}^2$  a  $29,9\text{ kg/m}^2$ ) e 13% obesidade (IMC acima de  $30\text{kg/m}^2$ ). Assim, aproximadamente 2 bilhões de pessoas estavam acima do peso e destas, mais de 500 milhões, obesas. No Brasil, a prevalência da obesidade vem crescendo nas últimas décadas. O aumento da prevalência de excesso de peso foi de cerca de 20% entre os adultos brasileiros. Dados recentes mostraram que cerca 17,9% e 52,5% da população brasileira está obesa e com excesso de peso, respectivamente. (1,2)

O sobrepeso e a obesidade são caracterizados como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura, que pode ocasionar impacto importante na saúde do indivíduo. O sobrepeso e a obesidade são associados ao desenvolvimento de morbidades tais como Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2), doenças cardiovasculares, dislipidemia e alguns tipos de câncer, além do aumento da mortalidade. (1,3,4)

A etiologia do excesso de peso é complexa e multifatorial, e envolve diversos fatores tais como genéticos, metabólicos, fisiológicos e psicossociais, que podem afetar tanto a ingestão quanto o gasto energético. O tratamento do sobrepeso e obesidade vai variar de acordo com características individuais. No entanto, de uma forma geral todos os indivíduos devem, obrigatoriamente, receber orientações nutricionais e de prática de atividade física garantindo modificações comportamentais nos hábitos alimentares e estilo de vida. Ademais outras formas de tratamento são necessárias como utilização de fármacos e a intervenção cirúrgica, que podem ser aplicados em casos mais específicos em que medidas gerais, não farmacológicas, não são suficientes. (5,6,7)

O consumo energético e o gasto energético são os componentes básicos do balanço energético, que pode ser neutro, positivo ou negativo. Este equilíbrio envolve uma rede neuroendócrina complexa, que transmite o *status* de energia armazenada para o sistema nervoso central (SNC). Este, por sua vez, fornece resposta, adequada

em condições fisiológicas de ingestão e gasto calórico para manutenção do peso corporal. Quando há desequilíbrio do balanço energético, pode haver acúmulo ou redução excessivo de energia armazenada principalmente na forma de gordura. O gasto energético diário de um indivíduo pode ser dividido em três componentes: taxa metabólica de repouso (TMR), efeito térmico do alimento (ETA) e gasto energético associado ao exercício físico (GEEF). (8,9)

O controle da ingestão de alimentos é regulado por mecanismos de retroalimentação. O primeiro é a resposta da ingestão de nutrientes direta, determinada pela secreção de hormônios, como os hormônios intestinais e colecistocinina. O mecanismo de longo prazo é controlado pelo SNC, que transmite informações acerca da quantidade de energia armazenada (no tecido adiposo) para os neurônios sensíveis à leptina, que coordenam respostas fisiológicas para manter o peso corporal, influenciando a ingestão alimentar e o gasto de energia. (10,11)

Os hormônios intestinais, como a grelina, a colecistoquinina incretinas e o neuropeptídeo YY tem sua secreção regulada, pelo menos em parte, em, as resposta à ingestão de vários nutrientes e desempenham papéis essenciais em vários níveis na regulação da homeostase energética. O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é uma incretina, secretada pelas células L do intestino delgado na circulação portal em resposta à ingestão alimentar.

O GLP-1 é conhecido por seu efeito na secreção de insulina dependente da glicose, na biossíntese de insulina, na neogênese das células  $\beta$  pancreáticas, na motilidade gastrointestinal, na plasticidade neuronal e na ingestão alimentar. Sua ação resulta em inibição do consumo alimentar e indução de saciedade por combinação de inibição do esvaziamento gástrico direta e ação no sistema nervoso central. É possível, ainda, que estes efeitos resultem da ação, direta ou indireta, do GLP-1 em outros processos fisiológicos. (12,13)

Em razão de seu efeito na secreção de insulina dependente de glicose, o GLP-1 fundamentou o desenvolvimento de terapias farmacológicas para o tratamento do DM tipo 2, especificamente o desenvolvimento de agonistas de seu receptor ou inibidores da enzima responsável pela degradação do GLP-1 (enzima DPP-IV). Mais recentemente, foi observado, ainda, que o uso de agonistas do receptor de GLP-1, especificamente a liraglutida, promove perda de peso significativa, o que ampliou sua indicação como um medicamento anti-obesidade. (14)

Nesse âmbito, outras revisões sistemáticas e meta-análises recentes já evidenciaram que as terapêuticas com agonistas de receptores de peptido-1 (GLP-1R) similares a glucagon estão associadas à perda de peso efetiva em pacientes com sobrepeso ou obesidade com e sem DM tipo 2, sem diferença na perda de peso observada entre os diferentes tipos (GLP-1R) avaliados. Este efeito dos agonistas de GLP-1R é atribuído, em grande parte, à sinalização pelo receptor de GLP-1 no hipotálamo, que aumenta a saciedade e reduz a ingestão de energia. Estudos em modelos animais, no entanto, sugerem que os agonistas do receptor de GLP-1 possam apresentar efeito direto sobre o gasto energético. (15,16,17, 18, 19)

Desta forma, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente os ensaios clínicos conduzidos com o objetivo de investigar o efeito de agonistas do receptor de GLP-1 sobre o gasto energético.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 GERAL

- Realizar uma revisão sistemática de estudos que avaliaram o efeito de agonistas do receptor de GLP-1 sobre o gasto energético.

### 2.2. ESPECÍFICOS

- Investigar o efeito dos agonistas de GLP-1R sobre o gasto energético de humanos com obesidade sem e com comorbidades;
- Investigar se há diferenças entre agonistas do GLP-1R distintos sobre o gasto energético;

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. SOBREPESO E OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade são condições caracterizadas pelo acúmulo de gordura corporal de forma anormal ou excessiva e apresentam riscos para a saúde em médio e longo prazos. A gênese dessas condições é complexa com causas multifatoriais resultando de uma interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. De forma geral esses fatores promovem desequilíbrio sobre a ingestão de calorias e o energético. (20, 21, 22, 23)

O índice de massa corporal (IMC) é uma das principais medidas de antropométricas utilizadas em estudos e na prática clínica para definir o excesso de peso, por ser de fácil aplicabilidade e baixo custo. É calculado pela divisão do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). O resultado permite a classificação do estado nutricional, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação do estado nutricional do peso segundo o IMC para indivíduos adultos.

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo peso	< 18,5
Peso normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso	≥ 25
Pré-obeso	25 – 29,9
Obeso I	30,0 – 34,9
Obeso II	35,0 – 39,9
Obeso III	≥ 40

Fonte: Adaptado de (2)

A distribuição do excesso de gordura corporal também pode ser avaliada pela circunferência abdominal, medida importante para avaliar os risco de complicações

metabólicas associadas ao sobrepeso e obesidade. São estabelecidos os seguintes pontos de corte para o valor da circunferência abdominal: igual ou superior a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres. Valores acima representam risco aumentado ou substancialmente aumentado para o surgimento de outras morbidades associadas como diabetes e dislipidemias e doenças cardiovasculares. (2)

### 1.1.1 Epidemiologia

A obesidade hoje atinge mais pessoas no mundo que a desnutrição. Nas últimas décadas essa mudança na composição corporal da população ganhou proporções mundiais, processo denominado de transição nutricional, resultando na diminuição da desnutrição e aumento das prevalências de sobrepeso e obesidade. Atualmente o sobrepeso e obesidade podem ser considerados uma pandemia, atingindo praticamente todos os países do mundo, com variação de prevalência, independentemente do seu nível socioeconômico, visto que países em desenvolvimento apresentam prevalências semelhantes a países desenvolvidos. (24,25)

A obesidade, como uma doença de proporções mundiais, dobrou sua prevalência desde a década de 1980. Em 2014, cerca de 1,9 bilhão de adultos com mais de 18 anos estavam em sobrepeso, destes, mais de 600 milhões eram obesos, e 42 milhões de crianças acima de 5 anos estavam com sobrepeso ou obesidade, de acordo com relatório da OMS. Entre 1980 e 2008, houve um aumento IMC médio da população mundial por década de 0,4 kg/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e de 0,5 kg/m<sup>2</sup> para o feminino, de forma que a frequência de sobrepeso aumentou de 24,6% para 34,4% e a de obesidade de 6,4% para 12,0%. Além disso, os oito últimos anos dessa pesquisa representaram metade do aumento dessa prevalência. (26,27)

Entre as crianças e adolescentes também ocorreu um aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade nas últimas décadas, de forma mais lenta que a que ocorre com a população adulta, porém crescente, com destaque para as doenças associadas à obesidade que cresceram concomitantemente ao aumento dessa prevalência, também nesta faixa etária. (20, 28)

Dados recentes IBGE, no Brasil, indicam que em 25 anos a prevalência da obesidade duplicou entre as mulheres e quadruplicou entre os homens, deixando metade da população com excesso de peso. A prevalência de excesso de peso em crianças de 5 a 9 anos foi de 33,3% e entre 10 a 19 anos foi de 21,7%. Outro levantamento nacional mostrou que em 2014, a prevalência de sobrepeso e obesidade na população masculina chegava a 56,5%, contra 49,1% na feminina, não existindo diferença significativa entre os sexos em relação à frequência de obesidade. Nos grupos mais jovens registraram-se as menores taxas de excesso de peso tendendo a crescer com a idade chegando a frequências em torno de 60% de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) nos grupos de indivíduos entre 45 a 64 anos para ambos os sexos. (29,30)

Indivíduos com sobrepeso e obesidade representam um maior custo com gastos médicos: os custos com internação, em geral, são 46% maiores, com consultas médicas e custos ambulatoriais são 27% maiores, e com gastos com prescrição de medicamentos 80% maiores. Nos Estados Unidos, em 2008, estima-se que os custos de assistência médica relacionados à obesidade chegaram aproximadamente 147 bilhões de dólares. Um estudo brasileiro mostrou que em 1 ano os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) relacionados a agravos de saúde e morbidades em indivíduos com sobrepeso e obesidade foi de 2,1 bilhões de dólares. (31,32)

### **1.1.2 Fisiopatologia**

A obesidade é uma doença endócrino-metabólica crônica de origem multifatorial e com desfechos negativos para saúde e qualidade de vida e associada a morbidade e mortalidade de vários problemas de saúde. Esta condição é caracterizada por balanço energético cronicamente positivo. Este, por sua vez, é determinado pela ingestão alimentar e pelo dispêndio de energia, que são regulados interação de fatores ambientais, genéticos e comportamentais. O balanço energético e seus fatores reguladores determinam a massa corporal e dos estoques de energia corporal, armazenada, principalmente na forma de tecido adiposo (TA). (8)

A ocorrência de balanço energético cronicamente positivo, está comumente associada a um estilo de vida caracterizado por ingestão de alimentos altamente

calóricos e ricos em gordura e característica genéticas. A modulação do balanço energético envolve mecanismos neurofisiológicos ainda não muito esclarecidos que conectam o sistema nervoso central e o sistema digestivo e possivelmente outros sistemas na regulação da homeostase energética e comportamento alimentar. (33)

O TA é o maior reservatório de energia do nosso organismo, sendo considerado um órgão que tradicionalmente regula o armazenamento de energia na forma de triglicerídeos e libera energia na forma de ácidos graxos. Porém, seu papel foi redefinido após a descoberta da leptina, que possibilitou constatar que o tecido adiposo também era um órgão endócrino, responsável pela secreção de diversos hormônios, citocinas e outros moduladores que regulam funções vasculares, de apetite e saciedade, imunidade, inflamação e outros processos fisiológicos importantes. (34)

Há dois tipos principais de TA, o tecido adiposo marrom (TAM), voltado para produção de calor ou termogênese, e essencial para o controle da temperatura corporal, e o tecido adiposo branco (TAB) com função endócrina e capacidade de armazenamento de energia na forma de triacilglicerol. Existem dois principais tipos de TAB: o subcutâneo e o visceral. O subcutâneo, localizado entre a pele e o músculo e o visceral, localizado dentro das cavidades do corpo, principalmente na região abdominal. O TAB visceral é mais ativo metabolicamente que o subcutâneo, com alta atividade lipolítica o que resulta em liberação de grande quantidade de ácidos graxos livres (AGL) e liberação de citocinas que induzem resistência insulínica. O TAB visceral está, assim, diretamente ligado aos principais problemas associados à obesidade. (31,32)

Os adipócitos do TAB armazenam triacilgliceróis (TAG) em um única gota lipídica, representando cerca de 85 a 90% do tamanho celular, e podem aumentar seu tamanho celular em até 20 vezes. No processo de ganho de peso, a hipertrofia do adipócito pelo excesso de lipídios modificam o perfil secretor do TAB para um perfil pró-inflamatório de baixa intensidade caracterizado pela infiltração de leucócitos e pelo aumento da secreção de adipocinas (Leptina, adiponectina, resistina) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6). Esse perfil pro-inflamatório crônico é a característica primordial do processo de hipertrofia do adipócito, decorrente do perfil secretor do TAB e da morte dos adipócitos que promovem a liberação de conteúdos celulares para o

espaço extracelular aumentando mais ainda a resposta inflamatória com maior presença de macrófagos. (33)

O processo pró-inflamatório sistêmico decorrente do aumento da liberação de ácidos graxos livres, resistina, IL-6 e TNF- $\alpha$  pelo tecido adiposo e a redução da liberação de adiponectina dão origem a um quadro comum nos indivíduos obesos que é a resistência insulina periférica. No intuito de manter a homeostase glicêmica, as células beta pancreáticas aumentam a produção de insulina, criando um estado de hiperinsulinêmica. Esse estado de sobrecarga pode promover a falência das células beta, resultado no DM tipo 2. A obesidade, gerando esse estado de resistência insulínica por si mesma é o principal fator de risco para o desenvolvimento do DM tipo 2. Dessa forma, o controle da homeostase glicêmica, que acontece principalmente devido à regulação da resposta à insulina, é uma importante função desempenhada pelos adipócitos, que se encontra desregulada nos indivíduos com excesso de peso. (34)

Em pacientes obesos, o acúmulo de gordura intra-abdominal resulta aumento da liberação AGL por meio da veia porta, elevando a síntese hepática de TAG. Isto aumenta o quadro de resistência à insulina e a hiperinsulinêmica, as quais criam mecanismos para aumento de retenção de sódio pelas células vasculares o que leva à reatividade vascular e à ativação do sistema nervoso simpático, distúrbio no transporte iônico na membrana celular e conseqüentemente aumento da pressão sanguínea. Este é um dos mecanismos que explica a associação entre a obesidade e a hipertensão arterial. (35)

A obesidade resulta, também, em dislipidemia, um importante fator de risco cardiovascular relacionado ao acúmulo do gordura corporal, e mais especificamente excesso de gordura visceral abdominal. Caracterizado pelo aumento do colesterol total pelo desregulação da proporção lipídica, com aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e diminuição de lipoproteínas de alta intensidade (HDL-c), aumento dos triglicerídeos circulantes, e aumento dos níveis de moléculas pró-coagulantes. O LDL na obesidade, é ainda composto por partículas pequenas e densas, relacionado ao seu maior conteúdo de triglicerídeos, e altamente aterogênica. (36)

O sobrepeso e principalmente a obesidade estão relacionados a doenças cardiovasculares (DCV), como infarto do miocárdio, angina, acidente vascular cerebral (AVC), dentre outros. O mecanismo etiopatológico inicial das DVC é o processo de

aterosclerose. Fisiopatologicamente o processo de aterogênese está associado a gordura visceral, alteração do metabolismo lipídico e processo inflamatório, havendo oxidação de lipídeos e sua deposição na parede vascular contribuindo para a formação da placa de ateroma. Uma das principais adipocinas relacionadas ao processo aterosclerótico, a resistina, aumenta significativamente a expressão de moléculas de adesão celular como, VCAM-1 e MCP-1, fatores-chave na formação da lesão aterosclerótica inicial. (37)

Outro processo fisiopatológico ainda pouco esclarecido é a relação entre aumento da adiposidade e o aumento do risco de uma grande variedade de cânceres, como câncer de cólon, reto, esôfago, rins, pâncreas, vesícula biliar, mama, endométrio, ovário, fígado, próstata e certos cânceres hematopoiéticos. Esse mecanismo de carcinogênese ainda não está muito bem elucidado, porém relacionado a inflamação, ao estresse oxidativo e resistência à insulina. Há hipóteses de que estes mecanismos incluem aumento da proliferação celular devido à hiperinsulinêmica, que atua diretamente nos receptores das células neoplásicas promovendo o crescimento celular e diminuição da apoptose. (38, 39, 40)

## 1.2 TRATAMENTO DO EXCESSO DE PESO

O tratamento da obesidade e do sobrepeso é complexo, e sua abordagem deve ser multidisciplinar. Atualmente, o tratamento da obesidade é desafiador, tanto para os profissionais envolvidos quanto para o paciente em decorrência da alta prevalência de comorbidades associadas bem como o comprometimento funcional e psicológico já instalados. De forma geral, o tratamento deve envolver orientações nutricionais e de atividade física visando modificações comportamentais nas práticas alimentares e estilo de vida. O tratamento farmacológico e a intervenção cirúrgica podem ser aplicados em casos mais específicos em que as modificações comportamentais não foram eficazes ou em que haja comprometimento grave de saúde decorrente de doenças associadas.

Na tabela 2 estão descritas algumas recomendações de tratamento de acordo com a classificação do IMC e da medida da circunferência da cintura.

Tabela 2. Tratamentos indicados de acordo com o IMC e circunferência da cintura.

<b>Classificação do IMC</b>	<b>Circunferência da cintura</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Tratamento com comorbidades</b>
Peso normal	Homem < 94 cm Mulher < 80 cm	Orientações sobre estilo de vida: prática de atividade física e alimentação saudável.	Dieta de baixa caloria para perda de peso se for benéfico ao tratamento
Sobrepeso	Homem > 94 cm Mulher > 80 cm	Dieta hipocalórica	Dieta muito hipocalórica e farmacoterapia
Obeso I	Homem >102 cm Mulher > 88 cm	Dieta muito hipocalórica e farmacoterapia	Dieta muito hipocalórica e farmacoterapia tratamento com Balão intragástrico e cirurgia
Obeso II		Dieta muito hipocalórica e farmacoterapia tratamento com Balão intragástrico e cirurgia	Cirurgia
Obeso III		Cirurgia	Cirurgia

\*circunferência da cintura: medida válida para caucasianos.

Fonte: Adaptado de (41)

O uso da fármacos, classificados como antiobesidade, tem papel importante no tratamento clínico da obesidade como um complemento aliado ao tratamento nutricional e de atividade física. Não é visto como efetivo se empregado isoladamente, pois é demonstrado reganho de peso após a descontinuidade do uso de tais fármacos quando não há mudanças efetivas no estilo de vida. (42)

### 1.2.1 Tratamento nutricional e atividade física

Visto que basicamente o sobrepeso e a obesidade estão relacionado ao balanço energético positivo, as mudanças que envolvam o comportamento alimentar

e a prática de atividade física são essenciais para qualquer tratamento de perda de peso. Os dois são os principais agentes no balanço energético, determinando seu resultado positivo ou negativo, e influenciam diretamente todos os parâmetros metabólicos (glicemia, níveis pressóricos, perfil lipídico, etc.) que estão alterados devido ao ganho de peso. (43)

De maneira geral, concorda-se que no tratamento do excesso de peso, busque-se redução da ingestão energética e maior gasto energético por meio do aumento da atividade física. No entanto devido ao perfil multifatorial do processo de ganho de peso, o resultado do balanço entre menor ingestão e maior gasto energético não é simples, e deve-se observar todas as variáveis que envolvem o padrão alimentar e a prática de atividades físicas. E muito se pergunta quanto ao tipo, duração e níveis de exercícios físicos mais adequados, ou que tipo de dieta seria mais eficaz no tratamento da obesidade e do sobrepeso.

Diferentes dietas e/ou planos alimentares têm sido propostas para o controle da obesidade, contudo todas elas necessitam atingir uma perda de peso sustentada, saudável e que traga benefícios à saúde do indivíduo. Com isso muitas discussões são levantadas sobre a composição ideal da dieta e de suas influências para perda e principalmente a manutenção de peso. (42, 43) **Juntar os dois paragrafos**

Os planos alimentares muito restritivos limitam não somente a ingestão calórica como também a oferta de macronutrientes e micronutrientes importantes podendo gerar complicações para a saúde do indivíduo, sendo difíceis de serem mantidas e com poucos resultados em médio e longo prazos. O plano dietético deve atender às necessidades calóricas mínimas do indivíduo, respeitando a ingestão dos nutrientes. Deve-se avaliar se o paciente necessita de um plano alimentar, com modificação do padrão alimentar, composição da dieta e no estilo de vida, ou se necessitará de um plano alimentar mais hipocalórico mais ou menos duradouro. Planos alimentares de muito baixo valor calórico são indicados para pacientes com obesidades grau II ou III, em que se busca uma perda de peso mais rápida. Entretanto a reeducação alimentar nessa fase é importante, objetivando o retorno a uma dieta mais normocalórica e individualizada após a perda de peso proposta, evitando assim um possível reganho do peso perdido. (44,45)

As dietas que levam em consideração a distribuição adequada de proteínas, carboidratos gorduras, vitaminas, minerais e fibras, de acordo com as especificações

para idade e sexo e adequação individual de cada sujeito, são mais efetivas em promover perda de peso, além de resultarem em melhor funcionamento do organismo e trazerem benefícios a saúde. (44,45)

Fator importante a ser considerado no plano alimentar para obesidade e o sobrepeso é a contribuição do efeito térmico dos alimentos (ETA) que agem diretamente no gasto calórico. Isto é, o dispêndio energético produzido para digerir, absorver, sintetizar e estocar os nutrientes provenientes da dieta, em que chega a representar cerca de 10% do gasto energético total (GET). As dietas com maior quantidade de proteínas possuem uma boa resposta no tratamento dietético da perda de peso pois têm efeito termogênico maior sobre as dietas mais hiperglicídicas e hiperlipídicas. Ademais, as proteínas, assim como os carboidratos complexos têm efeito maior sobre saciedade, quando comparados aos lipídios. (46, 47, 48)

Os ácidos graxos poli-insaturado (AGPI), mais especificamente os ácidos alfa-linolênico (ALA), eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA) são essenciais ao ser humano porque não podem ser sintetizados pelo organismo e devem ser obtidos pela dieta, em alimentos como a linhaça, algumas oleaginosas, óleos de peixes e certos tipos de peixes. Diversos estudos associam o maior consumo de AGPI com a redução da gordura visceral, com diminuição do peso, melhora do perfil lipídico e da resistência insulínica. (49, 50, 51)

A fibra dietética é outro nutriente importante que precisa estar presente numa dieta balanceada para perda de peso. As fibras, solúveis e insolúveis estão presentes em frutas, verduras e cereais integrais em maior quantidade. Sua ingestão diária apresenta efeitos benéficos tanto no tratamento do excesso de peso quanto no controle da dislipidemia ao propiciar redução da concentração sérica de lipídeos, melhora da glicemia, da resposta à insulina e mudanças positivas na função intestinal, além de proporcionar sensação de saciedade, que auxilia na redução o consumo excessivo de alimentos, bem como garante maior adesão a dieta hipocalórica. (52, 53)

A recomendação quanto à ingestão dos carboidratos para o tratamento da obesidade é a diminuição da ingestão de alimentos de alto índice glicêmico, o que pode favorecer a redução do peso corporal e melhora das alterações metabólicas pós-prandiais como hiperglicemia, hiperinsulinêmica e hipertrigliceridemia. O consumo de dietas com alto teor de carboidratos com índice glicêmico elevado, característico das

dietas industrializadas, aumenta as concentrações de triglicerídeos, reduzem as concentrações de HDL-c e aumentam o processo de inflamatório e produção de radicais livres. Sendo assim, recomenda-se a ingestão de dieta com alimentos de menor índice glicêmico, menor densidade calórica e maior teor de fibras. (54, 55)

Assim como o tratamento dietoterápico, a prática de atividade física torna-se primordial para o tratamento da obesidade, pois está relacionada ao aumento do gasto energético e melhoria da qualidade de vida. O gasto energético associado ao exercício físico é considerado o componente mais variável do GET e corresponde a aproximadamente 15% do gasto energético total em indivíduos sedentários, podendo chegar até 30% em indivíduos fisicamente ativos. (56)

O exercício físico promove benefícios antropométricos, metabólicos, neuromusculares e psicológicos. Alguns estudos já demonstraram que a prática de exercícios físicos por indivíduos obesos pode, além de auxiliar na perda de peso, melhorar a capacidade funcional, o perfil lipídico, a glicose em jejum e os níveis pressóricos. Além disso, indivíduos com um bom condicionamento físico têm menor risco de morte por doenças cardiovasculares ou outras causas, independentemente de seu peso corporal. (57,58)

As recomendações de exercício físico para o tratamento do sobrepeso e da obesidade devem ser individualizadas e considerar o estado geral a tolerância e a capacidade funcional. O aumento do peso corporal geralmente causa alterações da função respiratória, circulatória e cardíaca, que afetam a capacidade funcional. Isto se reflete nas atividades de vida diária, bem como na atividade física. Há uma recomendação de que uma quantidade mínima de atividade física de 150 minutos/semana seria ideal para perda de peso, havendo sempre uma relação de dose e resposta, ou seja, quanto maior a duração, a frequência e a intensidade do exercício, maiores serão os benefícios. (59)

Na tabela 3, estão demonstrados os níveis mínimos de atividade física recomendados atualmente por diferentes instituições internacionais.

Tabela 3. Recomendações para a prática de atividade física para perda e manutenção de peso.

<b>Instituição</b>	<b>Recomendação</b>
Instituto de medicina (Institute of Medicine - IOM)	45 a 60 minutos/dia
Associação Internacional para o Estudo da Obesidade (International Association for the Study of Obesity - IASO)	60 a 90 minutos/dia
Faculdade Americana de Medicina do Esporte (American College of Sports Medicine - ACSM)	60 minutos/dia

Fonte: Adaptado de (43)

Para os indivíduos com IMC muito elevado, em função da dificuldade da execução de exercícios físicos devido ao comprometimento articular e cardiovascular, metas menores podem ser uma melhor opção pois trazem benefícios para saúde, mesmo que não apresentem impacto significativo sobre o peso. (60)

### **3.2.2 Tratamento farmacológico**

O tratamento medicamentoso para a perda de peso, principalmente no caso da obesidade, deve ser considerado como coadjuvante ao processo de mudança de estilo de vida e padrão alimentar. Sendo assim, a farmacoterapia deve auxiliar o tratamento principal na interrupção da evolução do quadro de obesidade e melhorar ou controlar as co-morbidades decorrentes do excesso de peso. (45)

Segundo as Diretrizes Oficiais da Associação Brasileira para Estudo da Obesidade (ABESO), o tratamento farmacológico é indicado, quando não houve êxito na perda de peso com o tratamento nutricional e atividade física, para indivíduos com o IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou IMC  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  com co-morbidades associada, ou circunferência abdominal maior ou igual a 102cm para os homens e 88cm para as mulheres. (61)

Os fármacos utilizados no tratamento da obesidade apresentam efeito de reduzir o apetite ou modificar a saciedade, ou de diminuir a digestão e a absorção

de nutrientes. Desta forma, são direcionados a um menor aporte calórico. Medicamentos com efeito de aumentar o gasto energético não são, atualmente, aprovados como tratamento anti-obesidade. Todos os fármacos disponíveis para o tratamento da obesidade são alvos de diversas críticas, em função da limitação de sua efetividade e por razões de segurança. (45, 62, 63)

Os medicamentos com ação de diminuição da ingestão alimentar modificam a liberação de neurotransmissores no hipotálamo e são divididos em dois grupos, de acordo com a classe de neurotransmissor liberada: os catecolaminérgicos e os serotoninérgicos. Os catecolaminérgicos atuam na inibição do apetite, como o anfepramona, femproporex e mazindol, apresentam diversos efeitos adversos como insônia, euforia e taquicardia, além do potencial de causar dependência e a facilidade de reganho de peso após a suspensão do uso. Os serotoninérgicos aumentam a sensação de saciedade, mediante a liberação de serotonina ou inibição da sua recaptção, e são particularmente bem indicados quando a obesidade está associada à depressão, ansiedade ou compulsão alimentar. (45, 64)

Atualmente, no Brasil, há apenas sete medicamentos registrados para o tratamento da obesidade: anfepramona (dietilpropiona), femproporex, mazindol, sibutramina, orlistate, liraglutide e locarserina. Entre eles, os três primeiros não estão disponíveis para comercialização como medicamentos registrados. Medicamentos como a metformina, a fluoxetina, a sertralina, o topiramato e a bupropiana são eventualmente utilizados para o controle de peso, porém não são oficialmente aprovados com esta indicação. (61)

Entre os fármacos mais utilizados hoje para o tratamento da obesidade encontram-se a sibutramina e o orlistate. A sibutramina é um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, noradrenalina e dopamina, que atua aumentando a saciedade após as refeições, reduzindo a fome e diminuição aparente da taxa metabólica. Seus efeitos adverso mais comuns são um pequeno aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, boca seca, cefaléia, insônia e constipação intestinal. (43,45)

O orlistate por sua vez, atua como um inibidor de lipase pancreática, diminuindo assim a absorção intestinal de gordura, o pode levar a uma diminuição de até 30% da quantidade de gordura absorvido. Atualmente, é o único medicamento para o tratamento da obesidade utilizado em longo prazo. No entanto, apresenta

diversos efeitos adversos digestivos, incluindo a esteatorreia (muito frequente), incontinência fecal, flatulência, e redução da absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K). (43,45)

Na tabela 4, estão apresentados os fármacos disponíveis no Brasil para o tratamento da obesidade e perda de peso.

Tabela 4. Fármacos para o tratamento da obesidade e perda de peso.

<b>Classe farmacológica</b>	<b>Ação</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Efeitos Adversos</b>
Noradrenérgico	Estimulação da síntese e/ou liberação de noradrenalina, atuando no centro hipotalâmico da fome	Fremproporex Anfepramona	Insônica, irritabilidade, boca seca, euforia, ansiedade, visão turva, hipertensão. Podem induzir dependência.
Noradrenérgico	Inibição da recaptção de noradrenalina nas terminações nervosas. Atua no sistema límbico.	Mazindol	Boca seca náuseas, distúrbios do sono e tonturas O potencial de abuso é baixo
Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina	Indução de diminuição da ingestão alimentar e termogênese	Sibutramina	Alteração dos níveis pressóricos e taquicardia
Inibidores de absorção	Diminuição da absorção intestinal de gordura (Lipase pancreática)	Orlistat	Esteatorreia, incontinência fecal, flatulência e má absorção de vitaminas.
Incretínico	Mimetização da ação do GLP-1 no hipotálamo, com redução do apetite e aumento da saciedade	Liraglutida	Náuseas, vômitos, pancreatite, tumores de células C da tireoide

Fonte: adaptado de (65)

A efetividade clínica dos da utilização de fármacos antiobesidade em longo prazo é limitado, principalmente quando utilizados isoladamente. Um medicamento antiobesidade ideal precisaria, além de ser efetivo e tolerável para uso por um longo

período de tempo, ter benefícios sobre fatores de risco cardiovasculares e metabólicos, como pressão arterial, perfil lipídico e tolerância à glicose. (61,62,65)

Nesse sentido, há grande interesse pelo desenvolvimento de novos fármacos capazes de tratar a obesidade. Muitos medicamentos utilizados para o tratamento de outras condições clínicas e cujo uso resulta em perda de peso estão sendo, também, estudados como medicamentos anti-obesidade. Entre eles, destacam-se o topiramato, a zonisamida, a bupropiona, a exenatida e a liraglutida. Este último fármaco foi, recentemente, aprovado como medicamento anti-obesidade. (66)

O topiramato e a zonisamida são anticonvulsivantes utilizados para tratamento da epilepsia que resultaram em perda de peso, observada em estudos clínicos. No caso do topiramato, além da perda de peso, foi observado redução da pressão arterial e melhora da tolerância à glicose. Entretanto ele ainda apresenta efeitos adversos graves, que incluem parestesias, depressão e lentificação psicomotora. Os efeitos adversos da zonisamida mais frequentes foram fadiga e elevações pequenas e clinicamente não significantes de creatinina. (66)

A bupropiona é um inibidor da recaptção da dopamina e da norepinefrina, utilizado para tratamento da depressão e como co-adjuvante no tratamento para a cessação do tabagismo. Dentre seus efeitos, está a perda de peso. A redução de peso com bupropiona é dependente da dose, entretanto apesar da perda de peso, não foram observadas modificações importantes nos fatores cardiometabólicos associados e constatou risco de convulsão como efeito adversos com uso de doses maiores. (66, 67)

A exenatida e a liraglutida são fármacos que mimetizam o efeito incretínico, com ação semelhante com a do GLP-1. Foram inicialmente desenvolvidas e aprovadas para o controle glicêmico em pacientes com DM2. Demonstrou-se, também, no tratamento de DM tipo 2, que o tratamento resulta em perda de peso dose-dependente. O efeito adverso mais importante com o uso destes fármacos são náuseas e vômitos. Mais recentemente, a liraglutida foi aprovada como medicamento anti-obesidade. (66, 68)

A escolha do fármaco mais adequado a ser administrado para o tratamento da obesidade dependerá dos possíveis efeitos adversos de cada medicamento e da tolerância de cada indivíduo. Apesar de promissoras, várias pesquisas com novos fármacos apresentaram resultados negativos e ainda existem muitas lacunas que

precisam ser esclarecidas, logo o desenvolvimento de um medicamento totalmente efetivo e seguro ainda não é uma realidade em curto prazo.

A literatura indica que a diminuição de 5% a 10% de peso reduz de forma significativa os fatores de risco cardiometabólicos. Nesse sentido sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento, e a terapia convencional e farmacológica deve trazer benefícios satisfatórios e efetivos considerando objetivo, que caso não alcançado torna a intervenção cirúrgica necessária. (69) **Colocar essa informação no início do texto**

### **1.2.2 Tratamento cirúrgico**

A Cirurgia Bariátrica (CB) ou tratamento cirúrgico da obesidade é atualmente considerada uma das melhores alternativas de tratamento para obesos graves ou mórbidos para pacientes com obesidade menos grave com comorbidades graves relacionadas à doença, com resposta pobre à abordagem clínica. (70)

A CB, ainda que invasiva, tem mostrado bons resultados com redução de aproximadamente 50% do excesso de peso em até 1 ano de pós-operatório, e melhor manutenção do peso por um período maior que o tratamento clínico, com diminuição das doenças associadas à obesidade, diminuição do risco de mortalidade, aumento da longevidade e melhora da qualidade de vida. (71)

Diversas técnicas foram desenvolvidas e atualmente, as CB podem ser classificadas em três tipos: (i) as restritivas, que promovem a restrição do conteúdo gástrico causando saciedade precoce, fazendo com que uma pequena quantidade de alimento seja ingerido, através da diminuição do volume gástrico (balão intragástrico, banda gástrica ajustável, gastroplastia vertical com bandagem); (ii) as disabsortivas, que promovem a exclusão de segmento do intestino delgado do trânsito digestivo, reduzindo a absorção dos nutrientes (derivação jejuno-ileal) e (iii) mistas - que combinam restrição e disabsorção (derivação gástrica em Y-de-Roux - DGYR). (71, 72)

A CB está indicada mundialmente para os pacientes com IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> com sérios problemas de saúde relacionados à obesidade, como DM

tipo 2, hipertensão arterial, doença cardíaca ou apnéia do sono grave. Recentemente, em janeiro de 2016, o Conselho Federal de Medicina ampliou estas indicações, conforme Resolução 2.131/15. Agora são candidatos à cirurgia bariátrica os pacientes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> afetados por morbidades que ameacem a vida como: DM tipo 2, apnéia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana, infarto de miocárdio (IM), angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral, hipertensão e fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, *cor pulmonale* e síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartroses, hérnias discais, refluxo gastresofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa e pancreatites agudas. (72, 73)

Apesar dos resultados satisfatórios no tratamento da obesidade gerados pela CB, algumas complicações podem surgir após o procedimento, e a própria obesidade é fator de risco para essas complicações, e seu efeito é potencializado por suas comorbidades. Dentre as complicações estão as anemias, diarreia, doença ulcerosa péptica, hipoproteinemia, embolia pulmonar e pneumonia, perfuração visceral, hemorragias, obstrução intestinal e ulceração gástrica. Com resultado do próprio procedimento cirúrgico disabsortivo a má absorção de nutrientes devido às alterações nas vias de absorção é uma das complicações que pode levar a uma deficiência nutricional em pacientes gastrectomizados, sendo que aproximadamente 25% de proteína e 72% de gordura deixam de ser absorvidos. Muitos nutrientes que dependem da gordura dietética para serem absorvidos, como as vitaminas lipossolúveis e o zinco, estão mais suscetíveis a má absorção, justificando a importância da suplementação nutricional no pós-cirúrgico durante meses e anos. (74,75) **Colocar informações mais atuais sobre os procedimentos cirúrgicos. Especificar os efeitos colaterais. Faltou conclusão do tratamento cirúrgico.**

### 3.3. GLP-1 E ANÁLOGOS DO GLP-1

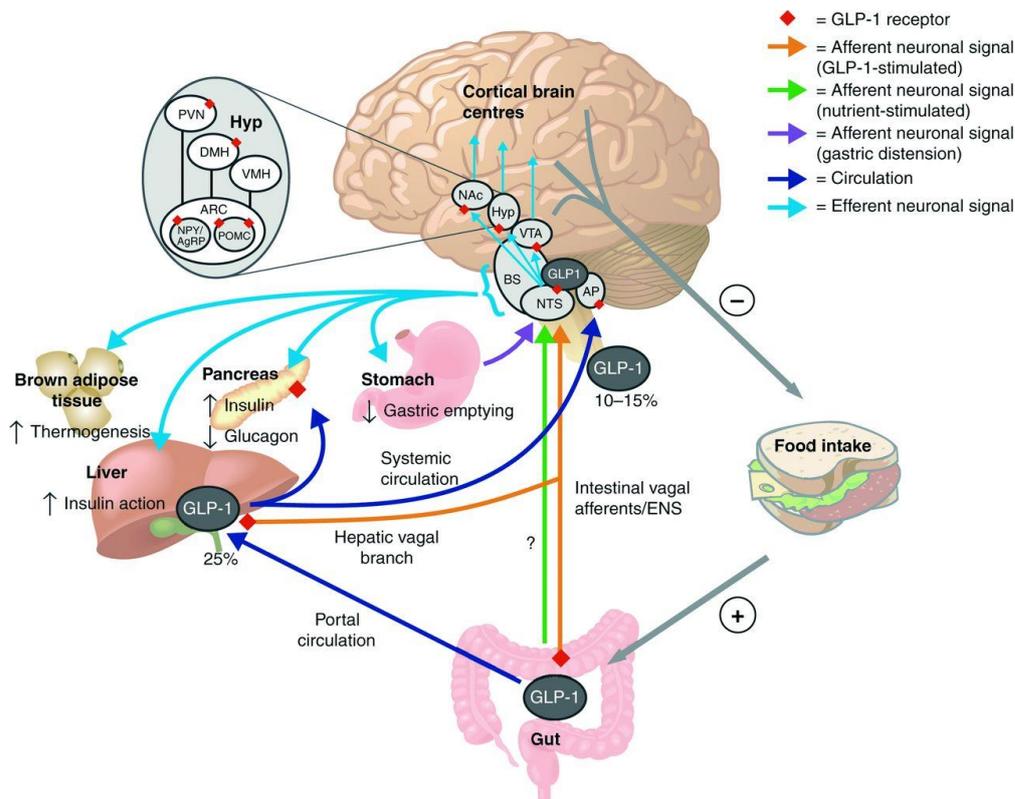
O trato gastrointestinal produz hormônios, alguns que desempenham papel importante na homeostase metabólica. As células L intestinais são a segunda maior população de células endócrinas presentes no jejuno distal, no íleo e também ao longo do intestino grosso e reto. Dentre os hormônios gastrointestinais importantes têm-se

os incretínicos, que são hormônios descritos desde 1960 e são conhecidos pelo seu “efeito incretínico”, que é definido pelo maior aumento da secreção de insulina quando a glicose é administrada oralmente em relação à administração venosa. Os principais hormônios incretínicos são o polipeptídeo insulínico dependente de glicose ou peptídeo inibidor gástrico (GIP), o GLP-1 e o peptídeo YY (PYY). (76, 77)

O controle de fome e saciedade também determinado pela ação desses hormônios incretínicos que atuam em receptores no sistema nervoso central (hipotálamo e tronco encefálico). Assim o tubo digestivo estimulado pela ação da ingestão alimentar, sinaliza para o sistema nervoso central (SNC) via mecanismos neurais e endócrinos que regulam o apetite e a saciedade. (78)

O GLP-1 é um peptídeo composto por 30 aminoácidos respectivamente, que estimula a liberação de insulina e inibe a secreção do glucagon, de forma depende de glicose. Com isso aumentando a capacidade secretória do pâncreas e apresenta efeitos benéficos sobre a homeostase glicêmica. O GLP-1 também diminui o esvaziamento gástrico, reduz o consumo alimentar e melhora a sensibilidade a insulina. Experimentalmente, constatou-se que o GLP-1 atua na neogênese de células beta e tem função citoprotetora (efeitos antiapoptóticos) nas ilhotas pancreáticas, característica importante no controle do diabetes. (77, 79, 80)

As concentrações plasmáticas do GLP-1 são baixa em estados de jejum, e aumentam após ingestão alimentar, mais especificamente após a ingestão de alimentos com carboidratos. A liberação de GLP-1 ocorre sob ação da ingestão alimentar, de hormônios e por vias neurais, através de um mecanismo hormonal e neural, que ocorre inicialmente (aproximadamente entre 15 e 30 minutos) após ingestão alimentar, e tardiamente (entre 30 a 60 minutos) após o contato direto dos alimentos com as células L da mucosa intestinal (Figura 1). (81)



**Figura 1.** Mecanismos de ação central e periférico do GLP-1 sobre a saciedade e fome. A presença de receptores específicos para o GLP-1 no cérebro indicam que ele também atua nesse efeito de fome e saciedade desempenhado pelo hormônio. Fonte: (78)

O mecanismo envolvido na modulação do apetite pelo GLP-1 ainda não está completamente esclarecido. Há indícios de uma possível ação periférica nas fibras vagais aferentes, pois há presença de neurônios contendo receptores de GLP-1 no núcleo do trato solitário, que se projetam dentro de regiões hipotalâmicas que participam do processamento do apetite e fome. Outras hipóteses são de que atua diretamente em receptores localizados na barreira hemato-encefálica, que por sua vez retransmitem ao núcleo cerebral envolvido na homeostase da ingestão alimentar, ou de que somente o retardo no esvaziamento gástrico afete a sensação de saciedade, diminuindo assim o consumo alimentar. (82,83, 84)

O GLP-1 endógeno possui meia-vida bastante curta, de cerca de dois minutos. Isto é resultado, pelo menos em parte, de sua degradação pela enzima da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-IV). Esta enzima apresenta dupla função, de protease regulatória e de proteína de ligação. Como protease regulatória, a enzima inativadora

cliva a alanina ou prolina da fração terminal do peptídeo, resultando então na inativação do GLP-1. (80, 81)

O efeito do GLP-1 é mediado por ativação dos seus receptores (GLP-1R), que são receptores acoplados à proteína G. No momento em que o GLP-1R é ativado, forma-se um complexo que ativa principalmente a via de transdução da adenilato ciclase, aumento do nível celular de AMP cíclico que ativa as vias da proteína quinase e EPAC. Essa via EPAC, também conhecida como “Fator de troca diretamente ativado por AMP cíclico”, é uma proteína que faz parte de uma família de fatores de troca do nucleotídeo guanina, que catalisam a troca de GDP por GTP, ativando a proteína G. A da via PKA, é um dos componentes chave na regulação da secreção de insulina nas células  $\beta$  pancreáticas Tais receptores se encontram em grande quantidade nas células  $\beta$  pancreáticas, e são também expressos em outros órgãos como rins, coração, trato intestinal, SNC e pulmões, o que sugere que o GLP-1 apresente ações fisiológicas ampla e que vão além do efeito incretínico. (85,86, 87)

O GLP-1 é responsável por aproximadamente 70% do da liberação da insulina decorrente do efeito incretínico. Indivíduos com DM2 e obesos apresentam uma redução da secreção pós-absortiva de GLP-1, e conseqüentemente uma redução do efeito incretínico. Tal situação ajudou a sustentar ainda mais o potencial terapêutico do GLP-1 no tratamento do DM2, visto que em termos clínicos a terapia incretínico ajudaria no controle glicêmico sem risco de hipoglicemia, um efeito comum com outros anti-hiperglicemiantes. (88,89)

Os efeitos fisiológicos do GLP-1 aumentaram o interesse pela sua aplicação terapêutica e muitas pesquisas foram realizadas na tentativa de utilização de estratégias farmacológicas denominadas de “incretinomiméticas” ou “baseadas incretinas”. Um dos maiores obstáculos à utilização do GLP-1 nativo é a sua meia-vida curta o que inviabiliza sua utilização terapêutica. Em vista de contornar essa limitação as estratégias se basearam no desenvolvimento de agonistas do GLP-1R, análogos do GLP-1 resistente a inativação da DPP-IV, e agentes inibidores da ação da DPP-IV, que aumentam a meia-vida do GLP-1 nativo. (90,91)

Os inibidores da enzima DPP-IV são a sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina e alogliptina. O tratamento com os inibidores da enzima DPP-IV aumentam o GLP-1 nativo, diminuindo a produção endógena de glicose, suprimindo liberação de glucagon e melhorando a sensibilidade da célula beta à glicose em indivíduos com

DM2. Além disso, foi recentemente demonstrado que o tratamento crônico diminui a glicemia, aumenta a sensibilidade à insulina e potencializa a função das células  $\beta$ . (92)

Com o uso de inibidores da DPP-IV, os níveis de GLP-1 ativo aumentam de 2 a 3 vezes, entretanto essa atividade é menor do que com o uso dos análogos do GLP-1 ou dos agonistas do GLP-1R, que variam de 7 a 20 vezes mais. Existem atualmente cinco incretinomiméticos utilizados no tratamento do DM2: liraglutida, exenatida, lixenatida, dulaglutida e albiglutida. Se subdividem em duas subclasses: de curta ação e de ação longa. Suas diferenças estruturais definem diretamente seu tempo de meia-vida. Todos os agonistas são administrados via subcutânea. (93)

O Tabela 5 apresenta as características dos incretinomiméticos disponíveis para uso clínico.

Tabela 5. As principais características dos incretinomiméticos utilizados na prática clínica.

<b>Nome</b>	Exenatide	Exenatide (de longa liberação)	Liraglutida	Lixenatida
<b>Nome comercial</b>	Byetta	Bydureon	Victoza	Lyxumia
<b>Frequência de administração</b>	2x ao dia	1x na semana	1x ao dia	1x ao dia
<b>Dose principal</b>	5-10 $\mu$ g	2 mg	0,6 – 3,0 mg	20 $\mu$ g
<b>Tempo de meia vida</b>	2,4 horas	2,4 horas	13 horas	1 – 4 horas
<b>Eventos colaterais</b>	Eventos gastrointestinais, hematoma no local de aplicação agioedema, alopecia, sonolência, pancreatite	Eventos gastrointestinais, hematoma no local de aplicação agioedema, alopecia, sonolência, pancreatite	Eventos gastrointestinais, cefaleia, formação de anticorpos antiliraglutida, pancreatite	Eventos gastrointestinais, infecção do trato respiratório, sonolência, lombalgia, pancreatite.

Fonte: (93)

Os agonistas do GLP-1R são fármacos desenvolvidos a partir de um composto natural encontrado na saliva do lagarto *Heloderma suspectum* (monstro Gila), denominada exendina-4, que possui efeitos semelhantes aos do GLP-1 humano. Esse composto apresenta resistência à DPP-IV, tem ação sobre a glicemia semelhante ao do GLP-1, e também etarda o esvaziamento gástrico e promove indução de saciedade. A exenatida e a lixenatida são um compostos sintéticos análogos da exendina-4. A exenatida está, atualmente, aprovado pela agência reguladora Norte-Americana (Food and Drug Administration - FDA) para utilização no tratamento da DM tipo 2, como terapia adjuvante com a metformina, com as sulfonilureias e tiazolidinedionas e também com as combinações de metformina e sulfonilureias e de tiazolidinedionas e sulfonilureias. (94,95)

Os análogos do GLP-1 são constituídos por duas modificações na sequência de aminoácidos da molécula nativa do GLP-1 e de um acoplamento de um ácido graxo à cadeia peptídica, possuindo em torno de 97% de homologia com o GLP-1. Têm atividade incretinomimética de longa duração, ação semelhante à do GLP-1 e vida média amplificada o que permite uso de apenas uma dose ao dia. (95)

Três revisões sistemáticas com meta-análise desenvolvidas por Vilsbøll et al (96), Potts et al (97) e Sun et al (98) buscaram avaliar a perda de peso decorrente do uso de incretinomiméticos. As análises realizadas forneceram evidências de que o tratamento com agonistas dos receptores de GLP-1 e análogos do GLP-1 durante pelo menos 6 meses foi associado com redução no peso corporal em participantes com excesso de peso ou obesidade, com e sem DM tipo 2, além de benefícios adicionais como melhora dos níveis pressóricos, perfil lipídico, dentre outros. A perda de peso é um dos resultados observados no uso de agonistas do GLP1-R em diversos estudos experimentais e clínicos, no entanto o mecanismos envolvidos nesse efeito é pouco conhecido.

Alguns estudos pré-clínicos sugerem que, em roedores, o uso de agonistas do GLP-1R estão associados a aumento do gasto energético, por aumento da termogênese adaptativa. Em humanos, entretanto, os efeitos destes fármacos sobre o gasto energético estão pouco caracterizados. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi de revisar sistematicamente a literatura acerca dos efeitos de agonistas do GLP1-R sobre o gasto energético em humanos. (99,100)

## 4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, que buscou investigar os efeitos da administração do GLP-1 ou de análogos de seu receptor sobre o gasto energético de indivíduos adultos com peso normal, sobrepeso ou obesidade. Esta revisão sistemática foi estruturada de acordo com as recomendações do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), atualmente a principal diretriz aplicada mundialmente na condução de revisões sistemáticas.

A revisão foi registrada no banco de dados internacional do PROSPERO ([www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/)) com o número de CRD42016035610, que objetiva listar as revisões sistemáticas cadastradas desde seu início, evitando dupla publicação de revisões com a mesma temática.

### 1.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para serem considerados elegíveis para o presente estudo, os artigos deveriam ser comparativos, podendo ser ensaios clínicos randomizados, observacionais não randômicos, que investigaram os efeitos do GLP-1 ou dos agonistas do GLP-1R em comparação com o placebo ou por meio da comparação da condição base com a pós-intervenção, em sujeitos adultos com peso normal ou com sobrepeso ou obesos (Tabela 6). A estratégia PICOS (população, intervenção, comparação, desfecho, desenho do estudo) foi utilizada para construção da questão principal da pesquisa e também utilizada na determinação dos critérios de elegibilidade e exclusão de artigos a serem avaliados. (100)

Tabela 6. Critérios de elegibilidade segundo a estratégia PICOS.

População	Humanos adultos (>18 anos)
Tipo de intervenção	GLP-1 ou agonistas do GLP-1R
Comparação	Placebo ou comparação pré e pós-intervenção
Desfecho avaliado	Gasto energético (calorimetria indireta)
Tipos de estudo	Ensaio clínico ou prospectivos observacionais

#### 1.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que (i) não se encaixava na estratégia PICOS determinado para o presente estudo; (ii) revisões da literatura, cartas, relatos de casos, opiniões pessoais, capítulos de livros e resumos de conferências; (iii) estudos que não estavam disponíveis na íntegra.

#### 4.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca pelos estudos foi realizada usando os seguintes bancos de dados bibliográficos eletrônicos: *PubMed MEDLINE* (via PubMed; Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, Maryland), *Science Direct* (via Scopus, Elsevier, Filadélfia, EUA) e *Web of Science*. A pesquisa foi realizada sem restrição de data até 04 de julho de 2017, sem restrição de idioma.

Os seguintes termos foram utilizados na estratégia de busca para todas as bases de dados: “GLP-1”; “glucagon-like peptide-1”; “glucagon-like peptide-1 analogues”; “GLP-1 analogues”; “glucagon-like peptide-1 receptor agonist”; “GLP-1 receptor agonist”; GLP-1 analog; “glucagon-like peptide-1 agonists” ; Liraglutide; Exenatide; “incretin mimetics”; “glucagon-like peptide 1 derivative”; “energy expenditure” or “energy metabolism”; “resting energy expenditure”; “basal energy

expenditure”; “total energy expenditure”; “24-h energy expenditure”; “metabolic rate”; “indirect calorimetry”. Foram utilizados operadores lógicos booleanos (OR e AND), parênteses, aspas e asterisco. As referências duplicadas foram removidas pelo software de gerenciamento de referência (EndNote®, Thomson Reuters).

#### 4.4 SELEÇÃO DO ESTUDOS

O processo de seleção foi conduzido em duas fases. Na primeira etapa os títulos e resumos de todos os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados independentemente por dois revisores (MGM e BTSB).

Todos os resumos que se enquadravam nos critérios de elegibilidade e os que não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para leitura na íntegra. **As referências bibliográficas destes estudos também foram analisadas para buscar eventuais estudos que não tenham sido encontrados na estratégia inicial.** A leitura na íntegra foi também realizada por dois revisores, de forma independente. Ao final de cada uma das etapas, as avaliações de cada um dos revisores foram comparadas e as divergências foram solucionadas por discussão com um terceiro revisor (FCBO).

#### 4.5 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os estudos incluídos foram então analisados para extração dos dados para a revisão sistemática. Os dados foram extraídos utilizando de uma ficha de extração de dados desenvolvida pelos autores. Para cada estudo, foram extraídos os seguintes dados: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, tipo de estudo (randomizado, duplo-cego, controlado, etc), sujeitos do estudo, IMC, massa gorda (%), sexo, idade média, tamanho da amostra, se houve ou não intervenção no estilo de vida, acompanhamento (*follow-up*) após período de intervenção, dose de intervenção, estrutura das etapas do ensaio clínico e resultados (mudanças no gasto de energia). A partir dos dados, de alguns artigos foi possível extrair variáveis quantitativas

(medidas de tendência central e dispersão. Nos casos em que as medidas de dispersão não estavam disponíveis, foram calculadas quando possível disponíveis.

Os dados foram extraídos independentemente pelos três revisores (MGM, BTSSB, FCBO), sendo posteriormente confrontados. Divergências foram solucionadas por discussão com um quarto revisor (AAA).

#### 4.6 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA EM ESTUDOS

Foram considerados como possíveis vieses dos estudos: (i) a heterogeneidade clínica dos sujeitos dos estudos, avaliada ao comparar as características dos participantes e os resultados obtidos; (ii) e a heterogeneidade metodológica, analisada pela variabilidade no desenho dos estudos e no risco de viés. Uma avaliação do risco de viés foi conduzido utilizando a ferramenta da Cochrane Collaboration (101).

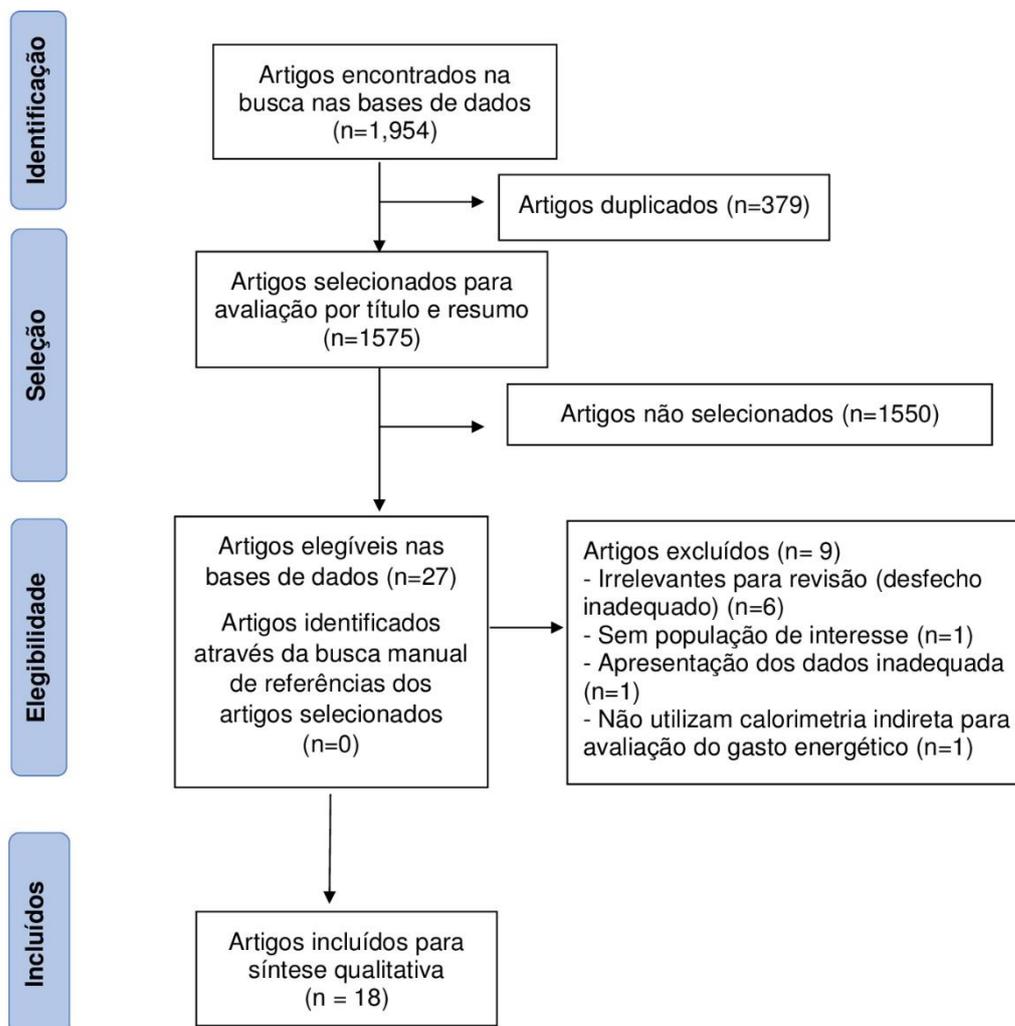
A metodologia dos artigos selecionados foi avaliada utilizando a ferramenta Effective Public Health Practice Project (EPHPP) de avaliação de qualidade de estudos quantitativos (102, 103). A análise foi desempenhada em relação às seguintes variáveis: viés de seleção, desenho do estudo, fatores de confusão, cegamento, método de coleta dos dados e perda amostral. Dois investigadores (MGM e BTSSB) acessaram independentemente, cada estudo incluído e os categorizaram como de alta, moderada ou baixa qualidade metodológica. Esta ferramenta classifica o estudo como de “alta qualidade metodológica”, quando nenhuma das características descritas acima foi qualificado como de baixa qualidade metodológica; de “moderada qualidade metodológica” quando apenas uma das características descritas acima foi considerada como de baixa qualidade metodológica; e de “baixa qualidade metodológica” quando duas ou mais das características foram consideradas de baixa qualidade metodológica. Desacordos entre os dois revisores foram resolvidos com o terceiro autor (FCBO) até a obtenção do consenso.

## 5 RESULTADOS

Foram identificados, no total, 1954 artigos provenientes das três bases de dados pesquisadas. Após a remoção de duplicatas (379 no total), 1575 títulos e resumos foram avaliados e 27 foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade, para leitura completa. Nenhum artigo adicional foi selecionado a partir das listas de referências dos estudos selecionados. Destes, 9 artigos foram excluídos.

Assim, 18 estudos foram incluídos na análise qualitativa descritiva. Um fluxograma detalhando do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos é apresentado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma de seleção dos artigos.



## 1.5 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDOS

Dentre os 18 estudos incluídos, todos foram publicados entre 1997 e 2017, sendo a maioria foi publicada a partir de 2012 (101-118). As pesquisas foram realizadas em 8 diferentes países, quatorze deles na Europa (101-114), três nos Estados Unidos da América (115-117) e apenas um concomitantemente na europa e oceania (106). Todos os artigos selecionados foram publicados em língua inglesa.

(Falar de cada estudo)

Em relação aos desenhos dos estudos, dois com GLP-1 (102, 113) e um com agonista do receptor de GLP-1 (105) foram ensaios clínicos controlados aleatorizados do tipo paralelo. Três ensaios com agonistas de receptor de GLP-1 (115, 109, 117) foram ensaios clínicos randomizado e um ensaio com agonista do receptor de GLP-1 (106) foi do tipo quadrado latino (randomização de 3 ou mais intervenções), com período de *wash-out* de 3 semanas. Sete ensaios com GLP-1 (101, 103, 104, 107, 110; 111, 112) e três ensaios com agonistas do receptor de GLP-1 (116, 109; 114) foram ensaios do tipo cruzado (cross-over), com ao períodos de *wash-out* variando de 2 dias a 8 semanas em ensaios com GLP-1 e de 3 a 7 semanas em ensaios com agonistas de receptores de GLP-1.

Os 18 estudos incluídos envolveram um total de 354 indivíduos, sendo 134 relacionados aos testes com GLP-1 e 220 relacionados aos testes com agonistas do receptor de GLP-1. A média de idade estimada dos participantes nos ensaios clínicos com GLP-1 foi de 36,4 anos e nos ensaios clínicos com agonistas do receptor de GLP-1 foi de 48,2 anos. Dos ensaios com GLP-1, cinco (101, 107, 110, 113, 118) incluíram homens e mulheres e cinco (101, 103, 104, 111, 112) incluíram apenas homens. Nos ensaios com agonistas do receptor de GLP-1, sete (105, 106, 115, 108, 109, 117, 114) incluíram homens e mulheres e apenas um estudo (116) incluiu apenas mulheres.

Em relação ao perfil de saúde dos participantes, entre os ensaios clínicos com GLP-1 apenas um foi realizado com indivíduos com peso normal (101), um ensaio foi realizado com participantes com excesso de peso (110), e dois foram realizados com participantes com peso normal e excesso de peso (103, 112). Dois ensaios clínicos com GLP-1 (107, 111) e dois ensaios com agonistas do receptor de GLP-1 (116, 109) incluíram sujeitos com excesso de peso ou obesos, enquanto apenas um estudo com GLP-1 (104) e dois com agonistas do receptor de GLP-1 (115, 114) foram realizadas

exclusivamente em participantes obesos. Um ensaio com agonista de GLP-1R foi conduzido em pacientes com sobrepeso, obesidade e DM2 (106), três ensaios com participantes obesos e com DM tipo 2 (102, 105, 108). Apenas um ensaio, que utilizou GLP-1 foi realizado em indivíduos com peso normal, sobrepeso ou obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (113). Além disso, um único estudo que utilizou agonista do GLP-1R foi conduzido em participantes com obesidade hipotalâmica (OH) (117).

O índice de massa corporal (IMC) médio dos participantes na linha de base dos estudos variou de 20 a 34 kg/m<sup>2</sup> (média de: 27,8 kg / m<sup>2</sup>) nos ensaios com GLP-1 e entre 30,5 e 47,5 kg/m<sup>2</sup> (média de: 35,9 kg / m<sup>2</sup>) nos ensaios com agonistas do receptor de GLP-1. Sobre o percentual de massa gordurosa corporal, apenas três estudos com GLP-1 (103, 104, 111) avaliaram esse dado, e a média dos participantes foi de 23,9% de gordura corporal. Três ensaios com agonistas de GLP-1R (108, 109, 117), apresentaram este dado, e o percentual médio de gordura corporal foi 41,0%.

O número amostral dos estudos variou de 6 a 25 participantes em ensaios com GPL-1 e de 7 a 41 participantes em ensaios com agonistas do receptor de GLP-1. O período de acompanhamento variou de 45 min a 60 horas em ensaios com GLP-1 e de 4 semanas a 50 semanas em ensaios com agonistas do receptor de GLP-1. Nos estudos com GLP-1 foram utilizados, para administração os fragmentos com atividade biológica GLP-1(7-36) e GLP-1 (7-37). Entretanto nos estudos de Bagger e colaboradores (112) e Junker e colaboradores (113) não tenha sido apresentado essa informação. As doses administradas variaram entre 0,4 e 2,4 pmol/kg/min, sendo que no estudo de Flint e colaboradores (104) a dose foi calculada de acordo com o peso de massa livre de gordura. Em todos os estudos o GLP-1 foram administradas infusões intravenosa, exceto no estudo Toft-Nielsen e colaboradores (102), em que foi administrado por via subcutânea.

Nos estudos incluídos, os agonistas do GLP-1R usados foram: liraglutida, exenatida e semaglutida. As doses do liraglutida variaram de 0,6 mg a 3,0 mg; da exenatida de 5 µg de 10 µg e semaglutide com doses variando de 0,25 mg a 1 mg /dia. Em todos os casos, a administração foi via subcutânea.

Oito estudos com GLP-1 (101, 102, 103, 104; 107, 110, 111, 113) e cinco ensaios com agonistas do GLP-1R (105; 116; 106; 109, 114) utilizaram o placebo como comparador enquanto apenas um estudo com GLP-1 (112) e três estudos com

agonistas do GLP-1R (115, 108, 117) utilizaram como comparação os valores antes e após o período de tratamento. Todos os estudos utilizaram a calorimetria indireta como método de avaliação do gasto energético basal dos sujeitos.

Cinco estudos com GLP-1 (103, 104; 110, 111; 112) e quatro estudos com agonistas do GLP-1R (105, 106, 109, 114) realizaram uma refeição padrão para o teste. Em dois estudos com GLP-1 (103; 113) e um estudo com agonista do GLP-1R (105) os participantes estavam em uso de outros fármacos anti-hiperglicemiantes. Destes, houve estudos que realizam um período de *wash-out* sem o uso de anti-hiperglicemiantes do início do tratamento teste, variando de 3 dias (102), 1 semana (113) e 2 semanas (105). Dois estudos com GLP-1 (102, 113) instruíram os participantes a realizarem modificações no estilo de vida, como manter uma dieta balanceada, evitar o álcool e a ingestão excessiva de alimentos por três dias antes de cada dia de experimento (113) e dieta com baixo teor de gordura 3 vezes por dia (102).

As características dos estudos incluídos estão apresentadas na Tabela 7.

Tabela 7. Sumário das características descritivas dos estudos incluídos (n = 18).

Autores, ano	País	Tipo de estudo/ escore de qualidade	População	IMC (kg/m <sup>2</sup> ) e % de gordura corporal	Sexo	Idade (anos)	Número mostral	Intervenção	Desenho do estudo	Resultados (Intervenções vs controle – após suplementação)
Shalev et al., 1997	Suíça	ECCR cross-over/ EPHPP: 3	Eutróficos	20-24*	M	22-31 <sup>†</sup>	8	GLP-1 7-36 (1,2 pmol/kg/min) ou placebo (solução salina)  Administração intravenosa	<i>Washout</i> : 1 semana  Calorimetria indireta (10 min antes do início da intervenção) → GLP1 ou placebo (0 à 180 min) → Calorimetria indireta (2 vezes por 10 min durante a infusão de 180 min)	↑ GER
Toft-Nielsen et al., 1999	Dinamarca	ECCR paralelo/ EPHPP: 3	Obesidade com DM2	34.0 ± 1.4	M/F	59.0 ± 2.8	5	GLP-1 7-37 (2.4 pmol/ kg /min) ou placebo (solução salina)  Administração subcutânea	<i>Washout</i> (antes da intervenção): Abstinência do uso de fármacos antidiabéticos (3 dias)  GLP-1 ou placebo (60 h) Calorimetria indireta (Antes do término da infusão)	↔ GEB
Flint et al., 2000	Dinamarca	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Eutróficos / sobrepeso	20.3 - 25.7 + 9.7 ± 19.5%	M	20-31 <sup>†</sup>	19	GLP-1 7-36 (50 pmol/kg/h) ou placebo (solução salina)  Administração intravenosa	<i>Washout</i> (entre intervenções): 3-7 semanas  Calorimetria indireta (-45 a 0 min) → Refeição teste (0 a 5min) → Infusão de GLP-1 ou placebo (0 a 240min) → Calorimetria indireta (0- a 40min) →	↓ GEB
Flint et al., 2001	Dinamarca	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Obesidade	33.7 ± 0.6/ 33.9 ± 0.7%	M	42.6 ± 2.1	18	GLP-1 7-36 (45 pmol/kg massa livre de gordura) ou placebo (solução salina)  Administração intravenosa	<i>Washout</i> (entre intervenções): 3-8 semanas  Calorimetria indireta ( -45 a 0min) → Refeição teste (0 a 15min) → GLP-1 ou placebo (0 a 240min) → Calorimetria indireta (0 a 240min) →	↓ GER

Tan et al., 2013	Reino Unido	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Sobrepeso / obesidade	29.3 ± 3.1	M/F	35.8 ± 9.7	10	GLP-1 7-36 (0,8 pmol/kg/min) ou placebo (gelofusina) Administração intravenosa	Washout (entre intervenções): 2 dias Calorimetria indireta (30 a 45min) → GLP-1 ou placebo (45 a 90min) → Calorimetria indireta (75 a 90min) →	Resultado do GER não ajustado, não foi apresentado  ↔ GER (ajustado pela linha de base e pelo peso)
Cegla et al., 2014	Reino Unido	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Sobrepeso	27.0 ± 2.3	M/F	31.6 ± 7.3	13	GLP-1 7-36 amide (0,4 pmol/kg/min) ou placebo (gelofusina) Administração intravenosa	Washout (entre intervenções): Não informado  Calorimetria indireta (-30 a 0min) → GLP-1 ou placebo (0 a 120min) → Calorimetria indireta (40 a 70min) → Refeição teste (90 a 110min)	↔ GEB
Schmidt et al., 2014	Dinamarca	ECCR cross-over / EPHPP: 1	Sobrepeso/ obesidade	29 ± 3 28 ± 4%	M	33 ± 9	25	GLP-1 7-36 amide (0,5 and 1 pmol/kg /min) ou placebo (solução salina e albumina) Administração intravenosa	Washout (entre intervenções): 3 semanas  Calorimetria indireta (-60 a 110min por 20-25 min a cada 30min) → GLP-1 (0,5 pmol/kg/min) ou placebo (0 a 45 min) → GLP-1 (1 pmol/kg/ min) ou placebo (45 a 150 min) Refeição teste (120 a 150min)	↔ GEB
Bagger et al., 2015	Dinamarca	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Eutróficos /sobrepeso	23 (21-26)*	M	22 (18-32)*	15	GLP-1 (1 pmol/kg/min) ou placebo (solução salina) Administração intravenosa	Washout (entre intervenções): 48 horas  Jejum noturno (10h) → Calorimetria indireta (- 30 a 0min) → Refeição teste (0-5min) + GLP-1 ou placebo (0 a 240min) → Calorimetria indireta (210 a 240 min)	↔ GER (pós-intervenção vs. linha de base)

Junker et al., 2016	Dinamarca	ECCR Paralelo / EPHPP: 1	Eutróficos /sobrepeso / obesidade com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica	29 ± 6	M/F	52 ± 28	20	GLP-1 (0,8 pmol/kg/min) ou placebo (solução salina)  Administração intravenosa	Washout (depois da intervenção): sem uso de fármacos antidiabéticos orais (1 semana)  Infusão de [6,6-D2] glicose e [1,1,2,3-D5] glicerol (0 a 120min) → Calorimetria indireta (-10 a 0 min) → GLP-1 ou placebo (0 a 120min) → Calorimetria indireta - Jejum (50 a 60min) → Calorimetria indireta - pós-prandial (110 a 120min)	↔ GER (com doença hepática gordurosa não alcoólica vs. placebo)  ↔ GER (Sem doença hepática gordurosa não alcoólica vs. placebo)
Daousi et al., 2009	Reino Unido	ECCR/ EPHPP:1	Obesidade com DM2 / eutróficos sem DM2	41.7 /38.6% 24.9/ 19.7%	M	51 (37–62) <sup>+</sup> 39 (27–49) <sup>+</sup>	12	GLP-1 (1 pmol/kg/min) ou placebo (solução de glicose a 10%)  Administração intravenosa	Infusão contínua de GLP-1 (4 h) → Calorimetria indireta (20 min) a cada hora.	↔ GER
Harder et al., 2004	Dinamarca	ECCR paralelo / EPHPP: 1	Obesidade com DM2	36.6 ± 4.1	M/F	60.0 ± 9.5	33	Liraglutida (0.6mg) ou placebo (não informado)  Administração subcutânea	Washout (antes da intervenção): sem o uso de fármacos antidiabéticos (2 semanas)  Calorimetria indireta 24h (dia 0) → Liraglutida ou placebo (1-56 dias) → Calorimetria indireta 24h (dia 3) →	↔ GER
Bradley et al., 2012	Estados Unidos	ECCR / EPHPP: 1	Obesidade	34.7 ± 3.1	M/F	39 ± 11	18	Exenatide (5µg ou 10µg)  Administração subcutânea	Água duplamente marcada (4h) + Calorimetria indireta (40 min) + efeito térmico da dieta (4h) (2 semanas) → Água duplamente marcada + exenatida 5µg 12/12h (0 a 2 semanas) → exenatida 10µg 12/12h (2 a 12 semanas) → Água duplamente marcada (4h) + calorimetria indireta (40min) + efeito térmico da dieta (4h) (10 semanas) → Água duplamente marcada (12 semanas)	↓ GER (pós-intervenção vs linha de base – Não ajustado)  ↔ GER (pós-intervenção vs. linha de base –ajustado por peso)

Dushay et al., 2012	Estados Unidos	ECCR Cross-over / EPHPP: 1	Sobrepeso / obesidade	33.1 ± 4.1	F	48 ± 11	41	Exenatide (5µg e 10µg) ou placebo (não informado)  Administração subcutânea	Exenatida ou placebo ( 5µg de 12/12h) ( 0 a 2 semanas) → Exenatida ou placebo (10µg de 12/12h) (3 a 16 semanas) → <i>Washout</i> (entre intervenções): 3 semanas (17 a 19 semanas) → Exenatida ou placebo ( 5µg de 12/12h) (20 a 22 semanas)→ Exenatida ou placebo (10µg de 12/12h) (23 a 35 semanas).  Calorimetria indireta: não informado quando foi realizada.	↔ GER
Horowitz et al., 2012	Australia e Alemanha	ECCR quadrado latino/ EPHPP: 1	Sobrepeso e obesidade com DM2	32.4 (27.0–39.9) +	M/F	54.4 (40–65) +	38	Liraglutide (0,6mg na 1ª semana, 1,2mg na 2ª semana e 1,8mg 3ª e 4ª semana) ou placebo (não informado).  Administração subcutânea	<i>Washout</i> (entre intervenções): 3 semanas <i>Washout</i> (antes): Sem o uso de medicamentos antidiabéticos orais (4 semanas)  Liraglutida seguido de placebo (4 semanas) <u>Fim de cada período de tratamento de 4 semanas</u> . Teste 1 (dia 1): Teste com pré-carga (0 min) + refeição <i>ad libitum</i> (60 min) Teste 2 (dia 2): Calorimetria indireta (0 a 30min) + refeição <i>ad libitum</i> (60 min)	↔ GER
Beiroa et al., 2014	Espanha	ECCR / EPHPP: 2	Obsidade com DM2	34.9 ± 2.6/ 39.5 ± 4.3 % (Exenatida)  35.3 ± 2.2/ 39.2 ± 3.6% (Liraglutida)	M/F	67 ± 14 (Exenatida)  66 ± 15 (Liraglutida)	25	Exenatida (5 ou 10µg) ou liraglutida (0,6 a 1,2 mg)  Administração subcutânea	Calorimetria indireta (linha de base) → Exenatida 5µg (0 a 2ª semana) e 10µg (3ª semana a 12 meses) ou Liraglutida 0,6 mg (0 a 2ª semana) e 1,2 mg (3ª semana a 12 meses) → Calorimetria indireta	↔ GER (Pós-intervenção vs linha de base – Não ajustado)  ↑ GER (Pós-intervenção vs linha de base –ajustado por peso)

Can et al., 2014	Holanda	ECCR Cross-over / EPHPP: 2	Obesidade	34.2 ± 2.7 / 33.1 ± 7.1 %	M/F	48.3 ± 13.2	30	Liraglutida (1,8 ou 3,0mg) ou placebo (não informado)  Administração subcutânea	Liraglutida ou placebo (1,8 ou 3.0mg) (0 a 5 semanas) →  Refeição teste (5h) + Calorimetria indireta (24h) (6ª semana) →  <i>Washout</i> (entre intervenções): 6 a 8 semanas →  Liraglutida ou placebo (1,8 ou 3.0mg, 5 semanas) → Refeição teste (5h) + calorimetria indireta (24h) → acompanhamento 3ª 14 dias	↓ GE
Lomenick et al., 2016	Estados Unidos	ECCR / EPHPP: 2	Obesidade hipotalâmica	47.5 ± 10.8/ 50.6 ± 5.5%	M/F	27.5 ± 7.8	7	Exenatida (5 ou 10mcg)  Administração subcutânea	Exenatida (5 mcg de 12/12h) (0 a 8 semanas) → exenatida (10 mcg de 12/12h) (9 a 50 semanas)  Calorimetria indireta: não informado quando foi realizada.	↔ GER (pós-intervenção vs. linha de base)
Blundell et al., 2017	Dinamarca	ECCR cross-over / EPHPP: 2	Obesidade	33.8 (30.5 - 42.8)*	M/F	42 (21-70)*	28	Semaglutida (0.25, 0.5 ou 1,0 mg) ou placebo (não informado)  Administração subcutânea	<i>Washout</i> (entre intervenções): 5-7 semana  Semaglutida ou placebo (0.25 mg, 4 semanas → 0.5mg, 4 semanas → 1.0mg, 4 semanas) Ao final de cada 12 semanas: Dia 1 → 1.0 mg de semaglutida ou placebo Dia 2 → refeição teste Dia 3 → calorimetria indireta	↓ GER (Não ajustado)  ↔ GER (Ajustada pela massa magra corporal)

IMC – índice de massa corporal; EPHPP: Effective Public Health Practice Project; GLP-1 - Glucagon-like peptide-1; GE: Gasto energético; GEB: Gasto energético basal; GER – Gasto energético de repouso; ECCR – Ensaio clínico controlado randomizado.

+ mínimo – máximo / \*1: forte, 2: moderado, 3: fraco.

## 5.2 EFEITO DO GLP-1 SOBRE O GASTO ENERGÉTICO

Nove ensaios avaliaram os efeitos do GLP-1 sobre o gasto energético, sendo que em sete estudos (101, 102, 107, 110, 111, 112, 113), não houve mudança nos valores do gasto energético basal em resposta à administração de GLP-1 ou seus fragmentos com atividade biológica, seja em estudos que o compararam com o grupo controle (placebo) ou em estudos que o compararam com valores da linha de base. Dois estudos (103, 104) encontraram diminuição significativa do gasto energético em resposta à administração de GLP-1 em comparação com o grupo controle. Apenas um estudo (107) apresentou análises ajustadas para os valores de **basais** e peso dos sujeitos.

(Aumentar os capítulos com resultados numéricos)

## 5.3 EFEITO DE AGONISTAS DO GLP-1R SOBRE O GASTO ENERGÉTICO

Foram analisados oito estudos que avaliaram o efeito de agonistas do GLP-1R sobre o gasto energético. Três estudos investigaram a liraglutida (105, 106, 109), três a exenatida (115, 116, 117), e um com semaglutida (114) e um estudo administrou conjuntamente a liraglutida e a exenatida (108). Em dois estudos com administração da liraglutida (105, 106) e dois estudos com administração de exenatida (115, 116) não houve mudança do gasto energético em resposta a estes agonistas quando comparado com o grupo controle (105, 106, 116) ou medidas de linha de base (115).

Um estudo (108) demonstrou que a administração da liraglutida e da exenatida aumentou o gasto energético quando comparado com as medidas de linha de base, enquanto que outro estudo (109) envolvendo a administração da liraglutida descreveu a redução do gasto energético quando comparado ao grupo controle. Apenas em dois estudos (115, 108) foram realizadas análises ajustadas para o peso dos sujeitos (115) e para massa livre de gordura (108). Na análise não ajustada (115), o gasto energético foi reduzido em resposta à administração da exenatida, e com o uso da liraglutida e exenatida não houve modificação do gasto energético (108).

No único estudo que utilizou a semaglutida (114), houve diminuição do gasto energético em comparação com o placebo. Na análise do gasto energético ajustado pela massa corporal magra, não houve diferenças significativas entre os grupos.

#### 5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada com a utilização da ferramenta EPHPP. Entre os artigos incluídos, foram utilizados métodos distintos e os estudos receberam variadas classificações quanto ao risco de viés. Os estudos selecionados foram, portanto, considerados heterogêneos. Desse modo, não foi possível conduzir uma meta-análise.

Seis estudos foram classificados como de alta qualidade metodológica (105, 106, 115, 116; 111, 113), nove estudos foram classificados como de qualidade metodológica moderada (103, 104, 107, 110, 112, 108, 109, 117, 114), e dois estudos foram classificados como de qualidade fraca (101, 102). Os resultados do risco de viés pela ferramenta *Cochrane Collaboration* estão apresentados na tabela 8. De acordo com essa ferramenta, nenhum dos estudos foi completamente livre de viés.

Diferenciar risco de viés e heterogeneidade

Devemos justificar a heterogeneidade metodológica

Tabela 8. Resultados da aplicação do instrumento de avaliação da qualidade metodológica "Effective Public Health Practice Project" (EPHPP).

Referência	Seleção de viés	Desenho do estudo	Confundidores	Cegamento do estudo	Metodologia de coleta de dados	Exclusão e desistências	Classificação global
<b>ECCR com GLP-1</b>							
Shalev et al., 1997	3	1	1	3	1	2	<b>3</b>
Toft-Nielsen et al., 1999	3	1	3	2	1	1	<b>3</b>
Flint et al., 2000	3	1	1	2	1	1	<b>2</b>
Flint et al., 2001	3	1	1	2	1	1	<b>2</b>
Daousi et al., 2009	2	1	1	2	1	1	<b>1</b>
Tan et al., 2013	3	1	1	1	1	1	<b>2</b>
Cegla et al., 2014	3	1	1	1	1	1	<b>2</b>
Schmidt et al., 2014	2	1	1	1	1	1	<b>1</b>
Bagger et al., 2014	3	1	1	1	1	1	<b>2</b>
Junker et al., 2016	2	1	1	2	1	1	<b>1</b>
<b>ECCR com agonistas de receptor de GLP-1</b>							
Harder et al., 2004	2	1	1	1	1	1	<b>1</b>
Bradley et al., 2012	2	1	1	2	1	2	<b>1</b>
Dushay et al., 2012	2	1	1	1	1	1	<b>1</b>
Horowitz et al., 2012	2	1	1	1	1	1	<b>1</b>
Beiroa et al., 2014	2	1	1	3	1	1	<b>2</b>
Can et al., 2014	3	1	1	1	1	2	<b>2</b>
Lomenick et al., 2016	2	1	1	3	1	2	<b>2</b>
Blundell et al., 2017	3	1	1	1	1	1	<b>2</b>

1: forte, 2: moderado, 3: fraco.

## 6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou 18 artigos que descreveram os efeitos GLP-1 e agonista do receptor de GLP-1 sobre o gasto energético em adultos, publicados até o ano de 2017. Nenhuma revisão similar foi identificada através da pesquisa bibliográfica. Os artigos incluídos neste estudo nos aproximam um pouco mais sobre os efeitos do uso dos agonistas do receptor do GLP-1 sobre um possível incremento do gasto energético, o que poderia em parte explicar a perda de peso evidenciada nos pacientes.

Os ensaios clínicos com exenatida e liraglutida, demonstram redução nas glicemias de jejum, pós-prandial e hemoglobina glicada. Mesmo o GLP-1 tendo como principal desfecho o efeito incretínico, e assim, seu uso ou o uso de agonistas de seu receptor serem indicados como anti-hiperglicemiantes, apenas cinco estudos incluídos na presente revisão envolveram sujeitos com DM tipo 2. O excesso de peso e a DM tipo 2 estão fortemente associados. Essa relação se observa na resistência insulínica e intolerância à glicose quanto os efeito incretínico que se encontra atenuado nas duas condições. Não foi evidenciado diferença as respostas do GE entre sujeitos diabéticos e não diabéticos, com ou sem obesidade os estudos avaliados. Esse resultado corrobora com as revisões que avaliaram a perda de peso de que o tratamento com agonistas de GLP-1R leva à perda de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade com ou sem DM tipo 2, sem diferenças. (119, 120, 121, 96, 97, 98)

Nos estudos de Harder *et al* (105) e Horowitz *et al* (106) os métodos foram semelhantes, tendo como protocolo o uso contínuo de liraglutida em doses variando de 0,6mg e 0,6 a 1,8mg e períodos de *washout* entre os tratamentos de 2 e 3 semanas, respectivamente, além da exclusão do uso de qualquer outro fármaco anti-hiperglicemiante durante o tratamento. Entre os 5 estudos envolvendo diabéticos, o de Beiroa *et al* (108) é o mais recente (2014). Os autores buscaram avaliar o efeito da exenatida, em doses de 5 µg e 10 µg e da liraglutida em doses de 0,6mg a 1,2 mg durante 12 meses, sobre o gasto energético, em pacientes em uso de Metformina. Os estudos de Toft-Nielsen *et al* (102) e Daousi *et al* (118) tiveram como protocolo a infusão contínua de GLP-1, em doses de 2,4 e 1 pmol/kg/min ou placebo, em um período que variou de 1 a 4 horas, sendo que apenas no estudo de Toft-Nielsen *et al*

(102) exigiu que os fármacos anti-hiperglicemiantes fossem suspensos 3 dias antes do dia do teste.

Apenas um estudo avaliou pacientes com obesidade secundária, especificamente a obesidade hipotalâmica (OH), caracterizada por redução do gasto de energia, resistência à insulina e resistência à leptina. Lomenick et al (117) investigaram o efeito do tratamento com exenatida, durante 52 semanas, em pacientes com OH. Foram avaliados o gasto energético por calorimetria indireta, composição corporal, padrão alimentar e variáveis metabólicas. Os autores observaram redução significativa da ingestão alimentar e do peso corporal, porém não associada a mudanças significativas do GER ou esvaziamento gástrico. Mesmo havendo uma perda de peso de  $1,2 \pm 4,3$  Kg, essa diminuição não foi estatisticamente significativa. Este estudo, entretanto, apresenta limitação do pequeno número amostral (10 sujeitos) e resultados divergentes de estudos anteriores envolvendo pacientes com OH, em que foi observada perda de peso de aproximadamente 12 kg em resposta ao tratamento de 12 meses com o agonista do GLP-1R. (122, 123,124).

O processo de perda de peso observada com o uso de agonistas do GLP-1R estariam baseados em mecanismos de ação central que envolvem principalmente ao aumento da saciedade, pela diminuição do depósito de gordura do TAB por meio da modulação direta do metabolismo lipídico e aumento da termogênese do TAM. (125, 126, 100)

O aumento da saciedade, com redução do consumo alimentar, representa um importante efeito fisiológico do GLP-1. Dessa forma, esse se torna um importante fator a ser avaliado no contexto das ações do GLP-1 sobre o balanço energético. A administração de GLP-1 e dos agonistas do GLP-1R atenua a ingestão alimentar em roedores, primatas não humanos e também em humanos (127, 128, 129). Alguns estudos incluídos na presente revisão também investigaram este aspecto.

Dos estudos que utilizaram a infusão de GLP-1, cinco avaliaram aspectos da saciedade e fome e o consumo alimentar (103, 104, 110, 111, 112). Para avaliação da saciedade, todos os estudos usaram uma ferramenta de escala visual analógica (EVA), que é um instrumento de que tenta medir um característica ou atitude que se acredita variar em um contínuo de valores que não pode ser facilmente medido diretamente. Sua utilidade é vastamente utilizada nas pesquisas com sensação de dor, porém possui validade e reprodutibilidade na avaliação da saciedade. O consumo

alimentar foi avaliado comparando os valores diretos em calorias e em volume de consumo dos alimentos propostos de cada experimento. (130, 131)

No estudo de Bagger et al (112) a administração do GLP-1 e GLP-1 em conjunto com glucagon, comparada a infusão de salina (placebo), aumentaram significativamente as respostas de saciedade medidos durante os 270 minutos de administração e avaliadas pela EVA. Os autores também observaram diminuição significativamente do consumo alimentar (medido em gramas), avaliado nos últimos 30 minutos de administração e após uma refeição *ad libitum*. Cegla et al (110), que também utilizaram administração combinada de GLP-1 ou GLP-1 e glucagon, apenas observaram significativa na diminuição do consumo alimentar durante a administração concomitante de GLP-1 e glucagon. As respostas de saciedade não foram alteradas significativamente. As administrações tiveram duração de 180 minutos, com a refeição *ad libitum* ofertada nos 90 minutos iniciais do teste.

Os dois estudos de Flint et al (103 e 104) apresentaram um delineamento semelhante. O EVA foi utilizado para avaliar as sensações de saciedade, o consumo prospectivo de alimentos e o desejo de alimentos classificados como doces ou salgados. A administração do GLP-1 aumentou a sensação de saciedade e diminuiu o desejo prospectivo de alimentos nos dois estudos. A duração da administração do GLP-1 foi de 240 minutos (103) e 270 minutos (104), e houve avaliação direta do consumo alimentar apenas no segundo estudo, após uma refeição *ad libitum*, não sendo observadas alterações significativas. No estudo de Schmidt et al (114) a administração de GLP-1 por um período de 150 minutos não alterou significativamente a saciedade, avaliada 4 vezes antes e uma vez após refeição *ad libitum*; também não houve alteração do consumo alimentar. O estudo também avaliou a administração combinada de GLP-1 e PYY e não foi observada alteração da saciedade, embora tenha sido observada redução significativa do consumo alimentar.

Outros cinco estudos incluídos avaliaram o consumo alimentar em resposta a administração de agonistas do GLP-1R. Destes, quatro avaliaram também a saciedade com a utilização da EVA (105, 106, 109, 114, 117). Lomenick et al (117) observaram redução em resposta a administração da exenatida, ingestão alimentar significativamente menores após o uso do exenatida, em comparação com os resultados prévios à administração deste agonista do GLP-1R. Can et al (109) e Horowitz et al (106) por sua vez, avaliaram o efeito do liraglutida sobre a saciedade e

consumo alimentar, após períodos de 5 e 4 semanas, e verificaram diminuição do apetite dose dependente, e aumento da sensação de saciedade. Apenas Can et al (109), entretanto, observou redução significativa do consumo alimentar. Resultado semelhante foi encontrando por Blundell et al (114), após 12 semanas de tratamento com semaglutida. Estes autores descreveram diminuição do apetite em sujeitos obesos em comparação com o placebo, e diminuição de 35% do consumo alimentar *ad libitum*.

Em contraste com esses resultados, Harder et al (105) não observaram mudanças significativas do apetite avaliados pela EVA, tampouco do consumo alimentar após o tratamento com 0,6 mg de liraglutida por 8 semanas, em comparação com o placebo. Nesse estudo, o tratamento com essa dose de liraglutida também não resultou em perda de peso ou alteração do gasto energético em indivíduos obesos com DM tipo 2.

Um ponto a ser observado no contexto da redução da ingestão alimentar promovida pela ativação do GLP-1R é a concomitante a redução no esvaziamento gástrico observada, que também pode estar envolvida no processo de diminuição da ingestão alimentar. Estudos prévios indicam que tanto a administração periférica quanto a central do GLP-1 reduziram a ingestão de alimentos em roedores, bem como o esvaziamento gástrico. A redução do esvaziamento gástrico e a diminuição do trânsito gastrointestinal induzidas pelo GLP-1 ocorre devido ao estímulo à contração do piloro e à secreção do peptídeo amiloide pancreático, que reduzem o esvaziamento gástrico por ação vagal. (132, 133, 134, 135)

Três estudos incluídos na presente revisão avaliaram o tempo de esvaziamento gástrico (EG) por meio do teste de absorção do paracetamol. Bagger et al (112) administraram concomitantemente com a ingestão alimentar, 1,5g de paracetamol dissolvidos em 50 ml de água, e amostras de sangue foram coletadas a cada 15 minutos (12 coletas no total) durante a administração do GLP-1. Os autores observaram aumento significativo do tempo de esvaziamento gástrico, em comparação com o grupo controle (infusão salina). O estudo de Flint et al (104) também avaliou o EG como um dos principais desfechos e verificaram redução da taxa de absorção do paracetamol e, assim, retardo do esvaziamento gástrico, em resposta à administração de GLP-1, quando comparada à de salina. Can et al (109) por sua vez demonstraram, que após 5 semanas de tratamento com liraglutida, nas

doses de 1,8 ou 3,0 mg, não houve alteração do esvaziamento gástrico em comparação com o controle. No entanto, os autores observaram redução significativa no EG nos primeiros 60 minutos de administração do liraglutida em comparação com o controle.

O estudo de Lomenick et al (117) foi o único que não utilizou o teste de absorção do paracetamol para avaliação do EG. Os resultados foram obtidos mediante a técnica do teste respiratório com <sup>13</sup>C-ácido octanóico, já validado para avaliação do EG. O teste foi esquematizado com amostra respiratória antes da refeição *ad libitum* e a cada 15 minutos durante 4 horas após a refeição. As amostras foram analisadas utilizando um espectrômetro de massa para determinar a excreção do isótopo. Os autores descreveram que não houve alteração significativa no EG após as 52 semanas de uso do exenatida, embora os resultados quantitativos não tenham apresentados no artigo ou no material suplementar. (136)

A perda de peso causada pelo uso de agonistas do GLP-1R, mais especificamente o liraglutida, pode ser comparada à promovida por outros fármacos antiobesidade, como o orlistate. Revisões sistemáticas que investigaram uso de agonistas do GLP-1R descreveram que sua administração a indivíduos obesos com ou sem diabetes, resulta em efeitos benéficos sobre o peso corporal, além de melhoria da glicemia, pressão arterial e perfil lipídico. (137, 96, 97, 98)

Entre os estudos incluídos na presente revisão, apenas aqueles que envolveram uso prolongado de agonistas do GLP-1R incluíram a perda de peso como desfecho. Isto é consistente com a observação de que a perda de peso é um efeito observado em longo prazo, em resposta à ativação do GLP-1R por agonistas. Dos estudos incluídos, oito avaliaram o uso de GLP-1R de forma contínua e em longo prazo variando de 4 semanas a 12 meses, porém apenas 6 avaliam o efeito da terapia sobre a perda de peso. Destes, todos envolveram sujeitos com sobrepeso ou obesidade.

Can et al (109) avaliaram a perda de peso em obesos não diabéticos em resposta a duas doses de liraglutida, 1,8 e 3,0 mg em comparação com o grupo controle. Após 5 semanas de tratamento com cada dose, foi observada perda significativa de peso, dose-dependente (média de 2,1 kg em resposta a 1,8 mg, e de 2,5 kg em resposta a 3,0 mg). O trabalho de Blundell et al (114) também avaliou sujeitos obesos e não diabéticos, descreveu redução média de 5 kg após 12 meses

de uso da semaglutida. No entanto, no estudo não foi explicitado se essa redução foi estatisticamente significativa. O estudo também observou perda percentual de gordura média três vezes maior comparada a massa corporal magra.

Os estudos de Bradley et al (115) e Dushay et al (116) avaliaram efeito do tratamento com exenatida durante 12 semanas, em sujeitos obesos, e observaram perda de peso significativa. Ambos avaliaram a composição corporal antes e após a perda de peso, e apenas Bradley et al (115) observaram redução significativa da massa adiposa. Lomenick et al (117) também utilizaram exenatida por 52 semanas em pacientes com OH, e descreveram perda de peso em apenas 6 pacientes dos 8 pacientes incluídos no estudo. Dois pacientes apresentaram ganho de peso.

Harder et al (105) não observaram diferença significativa no peso corporal em resposta ao tratamento com liraglutida durante 8 semanas, em comparação com o placebo. A composição corporal também não foi modificada significativamente, mas os resultados indicaram diminuição do percentual de gordura após o tratamento. Os autores sugeriram que para melhores resultados em relação à composição corporal poderiam ser necessárias doses mais elevadas.

O gasto energético é um dos componentes possivelmente envolvidos na perda de peso decorrente do uso de agonistas do GLP-1R, no entanto são pouco esclarecidos os possíveis mecanismos envolvidos. Estudos experimentais pré-clínicos sugerem ação central do GLP-1 em promover aumento do gasto energético por aumento da atividade termogênica do TAM e ativação de adipócitos bege no TAB. A ativação de adipócitos bege do TAB (processo conhecido como “amarronzamento”) é caracterizada principalmente pelo aumento expressão do gene Ucp-1 específico do TAM e, portanto, o que confere a capacidade termogênica do tecido. Os trabalhos indicam que a administração central de GLP-1 estimula a termogênese TAM, no entanto a administração periférica ainda permanece controversa. (108, 138, 139, 140, 141, 142, 143).

Na presente revisão, o gasto energético foi avaliado em todos os estudos incluídos, por meio da calorimetria indireta. Nem todos os estudos apresentaram os resultados médios ou os valores absolutos do gasto energético avaliado. Além disso, em razão de diferenças do delineamento experimental entre os estudos, não foi possível a realização da metanálise.

Bagger et al (112) não observaram alteração significativa do GE em resposta à administração de GLP-1 durante 210 minutos. Nesse estudo os valores do GER não são apresentados, apenas os valores de consumo de oxigênio. Os autores discutem que os resultados podem ter sofrido interferência do volume alimentar residual presente no momento da segunda mensuração (corroborado pelo resultado do teste de absorção do paracetamol, que mostrou diminuição do EG). Toft-Nielsen et al (102) avaliaram adicionalmente o gasto energético de pacientes obesos com DM tipo 2, em resposta à administração GLP-1, do gasto energético basal (GEB). Não foram apresentados os valores numéricos dos resultados. Tan et al (107) também não verificaram mudanças do GE em resposta a administração de GLP-1 em comparação com o placebo. Cegla et al (110) administraram GLP-1 durante 180 minutos e observaram mudança do gasto energético.

No estudos de Daousi et al (118), Junker et al (113) e Schmidt et al (111) não houve alteração no GER quando o GLP-1 foi comparado ao placebo. Daousi et al (118) investigaram sujeitos saudáveis e com DM tipo 2. Semelhantemente, Junker et al (113) comparou o efeito da administração de GLP-1 em sujeitos saudáveis (controle) e com DHGNA. E com dose inicial de 0,5 pmol/kg/min escalonado para 1.0 pmol/kg/min, Schmidt et al (111) avaliou o GER em homens com sobrepeso e obesidade.

Os trabalhos de Flint et al (103) e Flint et al (104), tiveram o delineamento experimental semelhante, diferindo apenas na dose de GLP-1 administrada. No primeiro estudo, foram avaliados homens com peso normal e no segundo apenas homens com obesidade. Nos dois estudos os valores do gasto energético aumentaram após administração do GLP-1 e ingestão da refeição. Shalev et al (101), que avaliaram o GER em homens com peso normal, identificaram um aumento de 27% desta variável em resposta ao GLP-1, quando comparado ao controle. Em sua discussão sobre os resultados de aumento do GE, os trabalhos de Flint et al (103, 104) citam a colocação de Shalev et al (101) sobre a influência do efeito hiperinsulinêmico induzido pelo GLP-1 como um dos promotores do aumento do gasto energético evidenciado em seu trabalho.

Entre os estudos que avaliaram o efeito de agonistas do GLP-1R administradas por período prolongado, quatro estudos não evidenciaram alteração significativa do GE com o tratamento (105, 116, 106, 117), três observaram uma

diminuição (115, 114,109). Destes, em dois a redução foi mantida após ajuste dos resultados pelo peso (114,115). Apenas um trabalho evidenciou aumento do GE após valores serem ajustados por peso (108).

Harder et al (105) e Horowitz et al (106) utilizaram doses de liraglutida de 0,6 mg por 3 dias e de 0,6 a 1,8 mg por 4 semanas, respectivamente. Os dois estudos não evidenciaram alteração significativa do GE antes e depois do uso do agonista, embora Horowitz et al (106) tenha identificado tendência de aumento do GE em comparação com o placebo. Harder et al (105) destacaram que avaliaram o GE após as 8 semanas (tempo total de uso do liraglutida durante o estudo) por considerarem que a modificação do peso ao final do período influenciaria o resultado.

Dushay et al (116) e Lomenick et al (117) não especificam em qual momento do tratamento foi realizado o teste de calorimetria indireta. No estudo de Dushay et al (116), um estudo de cross-over, um grupo de mulheres obesas foi aleatoriamente tratado durante 16 semanas com exenatida, não havendo alteração do GE. Lomenick et al (117) também não observaram mudança significativa do GE em resposta ao tratamento com exenatida durante 50 semanas. Como os resultados são apresentados como comparação entre o valor de linha de base e pós-tratamento, acreditamos que essa avaliação tenha sido realizada antes e após o período de semanas total de tratamento com o agonista em relação ao placebo.

No estudo de Bradley et al (115) os resultados do GER foram ajustados pelo peso. Foi observada tendência de sua redução, embora não significativa. Blundell et al (114) entretanto observaram redução do GER em resposta ao tratamento com semaglutida durante 12 meses, em comparação com o grupo controle (placebo), embora esta redução tenha sido atenuada quando o GE foi corrigido corporal magra. Com isso, os autores não relacionaram a perda de peso proporcionada pelo agonista a alteração do GER. O estudo de Can et al (109) foi o que investigou as doses mais elevadas de liraglutida: 1,8 e 3,0mg. O tempo de tratamento foi de 5 semanas e o GE foi significativamente inferior ao do grupo controle (placebo). Os autores relacionaram esta redução à diminuição do peso observada após as 5 semanas de tratamento com liraglutida.

O estudo de Beiroa et al (108) foi o que envolveu a administração de agonistas do GLP-1R (exenatida e liraglutida) durante o maior período de tempo, 12 meses. Os resultados apontaram para aumento do GER dos pacientes obesos com DM tipo 2 em

resposta aos fármacos, porém sem diferença significativa em comparação ao placebo. No entanto, quando os resultados foram ajustados ao peso em massa magra, houve aumento estatisticamente significativo do GE. Além disso, o tratamento mais prolongado promoveu maior perda de peso, diminuição do percentual de gordura e aumento da massa livre de gordura. Os autores sugeriram que, pelo menos em parte, a perda de peso relacionada ao uso dos agonistas do GLP-1 poderia estar relacionado ao aumento do GE.

Determinadas limitações metodológicas desta revisão devem ser consideradas. Primeiramente, o número de pacientes dos estudos incluídos, em conjunto, foi restrito. Levando em consideração a crescente utilização de agonistas do GLP-1R para o tratamento do DM tipo 2, e do liraglutida, especificamente, para o tratamento da obesidade, deve-se considerar a utilização de um grupo maior de indivíduos para melhor caracterizar os efeitos da ativação do GLP-1R sobre o gasto energético. Além disso, em alguns estudos não houve apresentação clara dos resultados relacionados ao GE, e em alguns deles não foram descritas informações sobre o momento de realização do teste de calorimetria. Além disso, seria válido que além da avaliação do peso, seja realizada a avaliação da composição corporal para melhor detalhar como se processa a perda de peso durante o tratamento com agonistas do GLP-1R.

A presente revisão sistemática demonstrou que diversos são os efeitos de agonistas do receptor de GLP-1 que poderiam estar envolvidos na sua ação de promover perda de peso. Ainda não há um consenso sobre o tempo e a dose adequada para melhor induzir perda de peso. Não há, também, dados que sustentem efeito dos agonistas do GLP-1R em promover aumento do gasto energético em humanos. Novos estudos, conduzidos com maior número de participantes, em diferentes cenários clínicos e com diferentes esquemas posológicos, poderão contribuir para melhor compreensão dos efeitos da ativação do GLP-1R, em humanos, sobre o GE.

## 7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permitiu concluir que:

- Não foi possível evidenciar que o GLP-1 e os agonistas sintéticos de seu receptor promovem aumento do gasto energético em humanos eutróficos ou com sobrepeso ou obesidade e outras comorbidades metabólicas.
- Não foi identificadas diferenças entre o efeito do GLP1, exenatida, liraglutida ou semaglutida sobre o gasto energético de humanos eutróficos ou com sobrepeso ou obesidade.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Finucane MM, Stevens G A, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **Lancet**. 2011; 377: 557–67.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: 2014. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel\\_brasil\\_2014.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf)
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Web Page]. Geneva: **WHO**; 2015 [updated January, 2015; cited 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/v>
4. Dixon JB, Dixon ME. Combined strategies in the management of obesity. **Asia Pac J Clin Nutr**. 2006, 15: 63-69.
5. Dhurandhar N, Schoeller D. Brown, A. et al, Energy balance measurement: When something is not better than nothing. **Int J Obes** (Lond). 2015; 39:1109–1113.
6. Moreira, RO, Benchimol, A.K. Princípios gerais o tratamento da obesidade. In: NUNES, M.A.; APPOLINÁRIO, J.C.; GALVÃO, A.L.; COUTINHO, W. Transtornos Alimentares e Obesidade. 2 ed. Porto Alegre: Artmed. 2006. cap. 25, p. 289-298.
7. Elrazek A, Elbanna AEM, Blilasy SE. Medical management of patients after bariatric surgery: Principles and guidelines. **World J Gastrointest Surg**. 2014; 6:1.
8. Rosenbaum M, Leibel RL. Role of leptin in energy homeostasis in humans. **J. Endocrinol**. 2014; 223(1):T83-T96.
9. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. **Nat Rev Genet**. 2005; 6: 221–234.
10. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. **Recent Prog Horm Res**. 2004; 59:267–285.

11. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. **Eur J Pharmacol**. 2002; 440:269–79.
12. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. **Physiol Rev**. 2007; 87:1409–1439.
13. Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília; Organização Pan-Americana da Saúde; 2003. 58 p.
14. Russell-Jones D, Gough S. Recent advances in incretin-based therapies. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 2012; 77(4):489–499.
15. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. **PLoS One**. 2015;10 (6):e0126769.
16. Vilsbøll T, Mikkelsen C, Andersen JE, Filip K, Lotte GL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **BMJ**. 2012; 344 :d7771.
17. Sun F, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **J Diabetes Res**. 2015; 2015:157201.
18. Abegg K, Schiesser M, Lutz TA, Bueter M. Acute peripheral GLP-1 receptor agonism or antagonism does not alter energy expenditure in rats after Roux-en-Y gastric bypass. **Physiol Behav**. 2013; 121: 70–78.
19. Lutz TA. Gut hormones such as amylin and GLP-1 in the control of eating and energy expenditure. **Int J Obes Suppl**. 2016; 6 (1): S15-S21.
20. Pollock M.J, Wilmore JH. Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. 2a edição. Rio de Janeiro: Medsi;1993.
21. Díaz E, Salazar G, Saavedra C. Gasto Energético e Atividade Física. In: Tirapegui, J. Nutrição, Metabolismo e Suplementação na Atividade Física. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 253-265.
22. Calton MA, Vaisse C. Narrowing down the role of common variants in the genetic predisposition to obesity. **Genome Med**. 2009, 1 (3): p.31.

23. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. **Am J Clin Nutr**. 2006; 84:289–298.
24. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Web Page]. Geneva: WHO; 2015. [Acessado em janeiro de 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
26. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamento familiar 2008-2009: antropometria e análise do estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
27. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obes Ver**. 2004; S5: 4-85.
28. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. **Endocr Rev**. 2006; 27:750–61.
29. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Obesity Technical Report Series 916: World Health Organization, 2003.
30. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. **Circulation**. 2014;129 (2):S102-38.
31. Bahia L, Coutinho ES, Barufaldi LA, Abreu Gde A, Malhao TA, de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**. 2012; 12:440.
32. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. **Popul Health Metr**. 2012; 10(1):22.
33. Kousta, E, Hadjiathanasiou, CG, Tolis, G, Papathanasiou, A. Pleiotropic Genetic Syndromes with Developmental Abnormalities Associated with Obesity. **J Pediatr Endocrinol Metab**. 2009 22, 581-592.

34. Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Buchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. **Endocr Rev.** 2006; 27(5):449-67.
35. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes.** 1988; 37(12):1595–1607.
36. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** 2001; 77(3): 1-48.
37. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano JV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. **Arq Bras Cardiol.** 2010; 94( 2 ): 273-279.
38. Giovannucci E. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. **J. Womens Health (Larchmt).** 2003; 12 (2): 173-182.
39. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. **Gastroenterology.** 2007; 132: 2208-2225.
40. Giovannucci E, Ascherio A.; Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity and risk for colon cancer and adenoma in men. **Ann. Intern. Med.** 1995; 122: 327-334.
41. Dixon, JB, Dixon ME. Combined strategies in the management of obesity. **Asia Pac J Clin Nutr, suppl.** 2006; 15: 63-69.
42. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. **Prog Cardiovasc Dis.** 2014; 56 (4):465–472.
43. Moreira RO, Benchimol AK. Princípios gerais o tratamento da obesidade. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos Alimentares e Obesidade. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 25, p. 289-298.
44. Bressan J, Costa AGV. Tratamento nutricional da obesidade. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos Alimentares e Obesidade. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 27, p. 315-325.
45. Nonino-borges CB, Borges RM, Santos JE. Tratamento clínico da obesidade. **Medicina, Ribeirão Preto.** 2006; 39 (2): 246-252.

46. Harris NG. In: Mahan LK, Stump SS. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. São Paulo: Rocca, 2005, p. 304-323.
47. Rosado EL, Monteiro JBR. Obesidade e a Substituição de Macronutrientes da Dieta. **Rev Nutr.** 2001; 14 (2): 145-152.
48. Hermsdorff HHM, Volp ACP, Bressan J. O Perfil de Macronutrientes Influencia a Termogênese Induzida pela Dieta e a Ingestão Calórica. **Arch Latinoam Nutr.** 2007; 57 (1): 33-42.
49. Pérez-Matute P, Pérez-Echarri N, Martínez A, Martí A, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- $\alpha$ . **Brit J Nut.** 2007; 97: 389-98.
50. Buckley JD, Howe PR. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. **Nutrients.** 2010; 2(12): 1212-30.
51. Krebs JD, Browning LM, McLean NK, Rothwell JL, Mishra GD et al. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. **Int J Obes.** 2006; 30(10): 1535-44.
52. Guillon F, Champ M. Structural and physical properties of dietary fibres and consequences of processing on human physiology. **Food Res International.** 2000; 33: 233-45.
53. Bernaud FSR, Rodrigues TC. Fibra alimentar – Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arq Bras Endocr Metabol.** 2013; 57 (6): 397-405.
54. Carvalho GQ, Alfenas RCG. Índice glicêmico: uma abordagem crítica acerca de sua utilização na prevenção e no tratamento de fatores de risco cardiovasculares. **Rev Nutr.** 2008; 21(5): 577-87.
55. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.** 2013; 100 (3):1-40.
56. Gomes MR, Guerra I, Tirapegui J. Carboidratos e Atividade Física. In: Tirapegui J. Nutrição, Metabolismo e Suplementação na Atividade Física. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 29-38.
57. Jakicic JM, Davis KK. Obesity and Physical Activity. **Psychiatr Clin.** 2015; 34(4): 829–840.

58. Fonseca-junior SJ, Gabriel C, Bustamante AD, Augusto P, Rodrigues F, Oliveira AJ, Fernandes-filho J. Artigo de Revisão Exercício Físico e Obesidade Mórbida: Uma Revisão Sistemática. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** 2013; 26(1): 67–73.
59. Orsi JVA, Nahas FX, Gomes HC, Andrade CHV, Veiga DF, Novo NF Ferreira LM Impact of obesity on the functional capacity of women. **Rev Assoc Med Bras.** 2008; 54(2):106-09.
60. Marcon ER, Gus I, Neumann CR. Impacto de um programa mínimo de exercícios físicos supervisionados no risco cardiometabólico de pacientes com obesidade mórbida. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2011;55/5.
61. Abeso. Atualização das Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da Obesidade e do Sobrepeso. 2010. [Acessado em fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes2010.pdf>
62. Mancini MC, Halpern A. Tratamento farmacológico da obesidade / Pharmacological treatment of obesity **Arq bras endocrinol metab.** 2002; 46 (5):497-513.
63. Powell AG, Apovian CM, Aronne LJ. New drug targets for the treatment of obesity. **Clin Pharmacol Ther.** 2011;90(1):40–51.
64. Silva RS, Kawahara NT, et al. Cuidados pré e pós-operatório na cirurgia da obesidade. 1. ed. Porto Alegre: 2005. p.25-39.
65. Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH). I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Hipertensão** 2004;7(4):130-59.
66. Halpern A, Mancini MC. Perspectivas no tratamento medicamentoso da obesidade. Ed. Einstein. São Paulo. 2006; 4 (1): S66-S70.
67. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, McKenney J, O’Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo-controlled trial. **Obes Res.** 2002; 10 (7):633-41.
68. Faria AM, Mancini MC, Melo ME, Cercato C, Halpern A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 2010; 54(6): 516-529.
69. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med.** 2006; 23: 469–80.

70. Repetto G, Rizzolli J. Cirurgia Bariátrica: acompanhamento clínico. In: Nunes MA; Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos Alimentares e Obesidade. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 31, p. 343-352.
71. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **BMJ**. 2013;347:f5934.
72. Pereira MAG, Arasaki CH, Grande JCD, Lourenço, L.G. Terapia Nutricional na Cirurgia Bariátrica. In: SILVA, S.M.C.S; MURA, J.D.P. Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia. São Paulo: Roca, 2007. cap. 45, p. 711-723.
73. Brasil. Conselho Federal de Medicina - Resolução nº 2.131/15, 2016.
74. Cotta-pereira R, Benchimol AK. Cirurgia Bariátrica: aspectos cirúrgicos. In: Nunes MA, Appolinário JC, Galvão AL, Coutinho W. Transtornos Alimentares e Obesidade. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 32, p. 353-366.
75. Azevedo BL, Sales TTF, Bressan J, Mourão DM. Bariatric surgery: how and why to supplement. **Rev Assoc Med Bras**. 2011; 57(1 ): 113-120.
76. Eissele, R. et al. Glucagon-like peptide-I cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig, and man. **Eur J Clin Invest**. 1992; 22: 283-291.
77. Ebrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. **J Clin Endocrinol Metab**. 1964; 24: 1076-1082.
78. van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans. **Diabet**. 2014;63(12):4186–4196.
79. Farilla L, Hui H, Bertolotto C, Kang E, Bulotta A, Di Mario U, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. **Endocrinology**. 2002;143:4397–4408.
80. Kieffer T J, Mcintosh C H, Pederson R A. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. **Endocrinology**. 1995; 136(8): 3585–3596.
81. Elliott, R. M. et al. Glucagon-like peptide 1(7-36) amide and glucose-dependent insulinaotropic polypeptide secretion in response to nutrient

- ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. **J Endocrinol.**1993; 138: 159-166.
- 82.Meier JJ, et al. Glucagon-like peptide 1 as a regulator of food intake and body weight: therapeutic perspectives. **Eur J Pharmacol.** 2002; 440: 269-279.
- 83.Baggio LL, Drucker J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. **Gastroenterology.** 2007;132; 2131–2157.
- 84.Gautier JF, et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Metab.** 2005; 31: 233-242.
- 85.Wheeler MB, Lu M, Dillon JS, Leng XH, Chen C, Boyd AE III: Functional expression of the rat glucagon-like peptide-I receptor, evidence for coupling to both adenylyl cyclase and phospholipase-C. **Endocrinology.** 1993; 133:57–62.
- 86.Lamont BJ, et al. Pancreatic GLP-1 receptor activation is sufficient for incretin control of glucose metabolism in mice. **J Clin Invest.** 2012; 122(1): 388-402.
- 87.Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. **Endocrinology.** 1996; 137(7): 2968–2978.
- 88.Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? **Gut.** 1996; 38:916–919.
- 89.Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, et al. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. **Diabetes.** 2001;50:609–13.
- 90.Holst J. J. & Deacon C. F. Inhibition of the activity of dipeptidyl-peptidase IV as a treatment for type 2 diabetes. **Diabetes.** 1998; 47: 1663–1670.
- 91.Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab.** 2005; 1(1): 22–31.
- 92.Muscelli E, Casolaro A, Gastaldelli A, Mari A, Seghieri G, Astiarraga B, Chen Y, Alba M, Holst J, Ferrannini E. Mechanisms for the antihyperglycemic effect of sitagliptin in patients with type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012; 97: 2818-26.

93. Riddle MC, Drucker DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagons like peptide 1. **Diabetes Care**. 2006; 29:435-449.
94. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer Agents for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes (Supplement). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2009. (NICE Clinical Guidelines, No. 87S.). [Acessado em fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61930/>
95. JAPhA. Journal of the American Pharmacists Association, Type 2 diabetes: Epidemiology and treatment, pathophysiology, new therapeutics, and the evolving role of the pharmacist. 2009; Vol. 49.
96. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK & Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **BMJ**. 2012; 344:d7771.
97. Potts JE, Gray LJ, Brady EM, Khunti K, Davies MJ, Bodicoat DH. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. **PLoS One**. 2015; 10 (6): e0126769.
98. Sun F, Chai S, Li L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. **J Diabetes Res**. 2015; 17:35-42.
99. Tomas E, Stanojevic V, McManus K, Khatri A, Everill P, Bachovchin WW, Habener JF. GLP-1(32-36) amide pentapeptide increases basal energy expenditure and inhibits weight gain in obese mice. **Diabetes**. 2015; 64(7): 2409–2419.
100. Henderson SJ, Konkar A, Hornigold DC, Trevaskis JL, Jackson R, Fritsch FM, et al. (2016) Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. **Diabetes Obes Metab**. 2016; 18(12): 1176–1190.
101. Shalev A, Holst JJ, Keller U. Effects of glucagon-like peptide 1 (7–36 amide) on whole-body protein metabolism in healthy man. **Eur J Clin Invest**. 1997; 27(1):10–6.
102. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Continuous subcutaneous infusion of glucagon-like peptide 1 lowers plasma glucose and reduces appetite in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**. 1999; 22(7):1137–1143.

103. Flint A, Raben A, Rehfeld JF, Holst JJ, Astrup A. The effect of glucagon-like peptide-1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. **Int J Obes**. 2000; 24: 288–298.
104. Flint A, Raben A, Ersboll AK, et al The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. **Int J Obes**. 2001; 25: 781–792.
105. Harder H, Nielsen L, Tu DT, Astrup A. The effect of liraglutide, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, on glycemic control, body composition, and 24-h energy expenditure in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2004; 27: 1915–1921.
106. Horowitz M, Flint A, Jones KL, et al. Effect of the once-daily human GLP-1 analogue liraglutide on appetite, energy intake, energy expenditure and gastric emptying in type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**. 2012; 97(2):258–266.
107. Tan TM, Field BC, McCullough KA, Troke RC, Chambers ES, Salem V, et al. Coadministration of glucagon-like peptide-1 during glucagon infusion in humans results in increased energy expenditure and amelioration of hyperglycemia. **Diabetes**. 2013; 62(4):1131–8
108. Beiroa D, Imbernon M, Gallego R, Senra A, Herranz D, Villarroya F. GLP-1 agonism stimulates brown adipose tissue thermogenesis and browning through hypothalamic AMPK. **Diabetes**. 2014; 63(10):3346–3358.
109. Can J, Sloth B, Jensen C, Flint A, Blaak E, Saris W. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. **Int J Obes**. 2014; 38: 784–793.
110. Cegla J, Troke RC, Jones B, et al. Co-infusion of low-dose glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and 1 glucagon in man results in a reduction in food intake. **Diabetes**. 2014; 44:1–28.
111. Schmidt JB, Gregersen NT, Pedersen SD, Arentoft JL, Ritz C, Schwartz TW, Holst JJ, Astrup A, Sjödin A. Effects of PYY3-36 and GLP-1 on energy intake, energy expenditure, and appetite in overweight men. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2014; 306 (11):E1248–1256.
112. Bagger JI, Holst JJ, Hartmann B, Andersen B, Knop FK, Vilsbøll T. Effect of oxyntomodulin, glucagon, GLP-1, and combined glucagon + GLP-1 infusion on food intake, appetite, and resting energy expenditure. **J Clin Endocrinol Metab**. 2015; 100(12):4541–4552.

113. Junker AE, Gluud LL, van Hall G, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on glucagon secretion in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **J hepatol.** 2016; 64: 908-915.
114. Blundell J, Finlayson G, Axelsen MB, et al. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. **Diabetes Obes Metab.** 2017; 19 (9): 1242–1251.
115. Bradley DP, Kulstad R, Racine N, Shenker Y, Meredith M, Schoeller DA. Alterations in energy balance following exenatide administration. **Appl Physiol Nutr Metab.** 2012; 37(5):893–899.
116. Dushay J, Gao C, Gopalakrishnan GS, Crawley M, Mitten EK, Wilker E, Mullington J, Maratos-Flier E. Short-term exenatide treatment leads to significant weight loss in a subset of obese women without diabetes. **Diabetes Care.** 2012; 35:4–11.
117. Lomenick J. P., Buchowski M. S., Shoemaker A. H. A 52-week pilot study of the effects of exenatide on body weight in patients with hypothalamic obesity. **Obesity.** 2016; 24 (6):1222–1225.
118. Daousi C, Wilding JP, Aditya S. Effects of peripheral administration of synthetic human GIP on energy expenditure and subjective appetite sensations in healthy normal weight subjects and obese patients with type 2 diabetes. **Clin Endocrinol.** 2009; 71:195-201.
119. Hinnen D, Nielsen LL, Waninger A, Kushner P. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitors: New Paradigms for the treatment of type 2 Diabetes. **J Am Board Fam Med.** 2007 ;20(2):240.
120. Grossman, S. Differentiating Incretin Therapies Based on Structure, Activity and Metabolism: Focus on Liraglutide. **Pharmacotherapy.** 2009; 29(12):25S-32S.
121. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, Camastra S, Seghieri G, Gastaldelli A, et al. Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients. **Diabetes.** 2008; 57(5):1340-8.
122. Holmer H, Pozarek G, Wirfalt E, Popovic V, Ekman B, Bjork J, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. **J Clin Endocrinol Metab.** 2010; 95(12):5395–402.

123. Zoicas F, Droste M, Mayr B, Buchfelder M, Schofl C. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. **Eur J Endocrinol**. 2013; 168(5):699–706.
124. Ando T, Haraguchi A, Matsunaga T, Natsuda S, Yamasaki H, Usa T, et al. Liraglutide as a potentially useful agent for regulating appetite in diabetic patients with hypothalamic hyperphagia and obesity. **Intern Med**. 2014; 53(16):1791–5.
125. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. **J Neurosci**. 2009; 29:5916–25.
126. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. **Nature**. 1996; 379:69–72.
127. Gutzwiller JP, et al. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. **Gut**. 1999; 44 (1):81-6.
128. Larsen PJ, et al. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. **Diabetes**. 2001; 50(11): 2530-9.
129. Scott KA, Moran TH. The GLP-1 agonist exendin-4 reduces food intake in nonhuman primates through changes in meal size. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2007; 293 (3): 983-7.
130. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). **Allergo J Int**. 2017; 26(1):16-24.
131. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. **Int J Obes**. 2000; 24:38-48.
132. Larsen PJ, Vrang N, Petersen PC, Kristensen P. Chronic intracerebroventricular administration of recombinant CART (42-89) peptide inhibits and causes weight loss in lean and obese Zucker (fa/fa) rats. **Obesity Research**. 2000; 8 (8): 590-596.

133. Laurie L. Baggio, Qingling Huang, Theodore J. Brown and Daniel J. Drucker. A Recombinant Human Glucagon-Like Peptide (GLP)-1–Albumin Protein (Albugon) Mimics Peptidergic Activation of GLP-1 Receptor–Dependent Pathways Coupled With Satiety, Gastrointestinal Motility, and Glucose Homeostasis. **Diabetes**. 2004; 53(9): 2492-2500.
134. Schirra J, Nicolaus M, Roggel R, Katschinski M, Storr M, Woerle HJ, Göke B. Endogenous glucagon-like peptide 1 controls endocrine pancreatic secretion and antrotyloro-duodenal motility in humans. **Gut**. 2006; 55 (2); 243-251.
135. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. **Diabetes Care**, 2001; 24(2): 371-381.
136. Ghooos Y, Maes B, Geypens B, Hiele M, Rutgeerts P, Vantrappen G. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon labelled octanoic acid breath test. **Gastroenterology** 1993; 104: 1640-7.
137. Liraglutida: fármaco sintético injetável: Técnico: Helber Santos Assis. CRF-SE: 904: novo nordisk, 2010. Bula de Remédio.
138. Lockie SH, Heppner KM, Chaudhary N, et al. Direct control of brown adipose tissue thermogenesis by central nervous system glucagon-like peptide-1 receptor signaling. **Diabetes**. 2012; 61:2753-2762.
139. Larsen PJ, Fledelius C, Knudsen LB, Tang-Christensen M. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. **Diabetes**. 2001;50: 2530-2539.
140. Nogueiras R, Pérez-Tilve D, Veyrat-Durebex C, et al. Direct control of peripheral lipid deposition by CNS GLP-1 receptor signaling is mediated by the sympathetic nervous system and blunted in diet-induced obesity. **J Neurosci**. 2009; 29:5916-5925.
141. Kooijman S, Wang Y, Parlevliet ET, Boon MR, Edelschaap D, Snaterse G, Pijl H, Romijn JA, Rensen PC. Central GLP-1 receptor signalling accelerates plasma clearance of triacylglycerol and glucose by activating brown adipose tissue in mice. **Diabetologia**. 2015; 58(11):2637-46.
142. Wu J, Jun H, McDermott JR. Formation and activation of thermogenic fat. **Trends Genet**. 2015; 31:232–238..

143. Jeremic N, Chatuverdi P, Tyagi SC. Browning of white fat: novel insight into factors, mechanisms and therapeutics. *J. Cell. Physiol.* 2016; 232: 61-68.