



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

ANA MARIA SALES GOMES FILHA

**ANÁLOGOS AO GLUCAGON PEPTÍDEO 1 EM COMBINAÇÃO COM EXERCÍCIO
FÍSICO E SEUS EFEITOS NA ALTERAÇÃO DA MASSA CORPORAL TOTAL EM
INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR, BA

2024

ANA MARIA SALES GOMES FILHA

ANÁLOGOS AO GLUCAGON PEPTÍDEO 1 EM COMBINAÇÃO COM EXERCÍCIO FÍSICO E SEUS EFEITOS NA ALTERAÇÃO DA MASSA CORPORAL TOTAL EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Dr. Clarcson Plácido Conceição dos Santos

Salvador

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, que me deu sabedoria para concluir esta monografia. Sem Ele, nada seria possível.

Aos meus amados pais, Robert Lázaro e Ana Maria pelo apoio, carinho e sacrifício.

Ao meu bem e maior incentivador, Elias Ribeiro.

Às minhas queridas amigas de graduação Giulia Leão, Isabella Stagliorio e Larissa Lessa, pela ajuda em tantos momentos importantes.

Ao meu orientador, Dr. Clarcson Placido, e minha tutora, Dra. Alessandra Caldas, pela orientação e competência.

A todos que fizeram parte desta etapa decisiva da minha vida.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Pacientes que não atendem aos critérios para cirurgia bariátrica e não conseguem perda de peso por meio de mudanças no estilo de vida muitas vezes optam pela farmacoterapia. **OBJETIVO:** Assim, a presente revisão tem como objetivo realizar uma análise da literatura sobre os efeitos dos análogos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), liraglutida e semaglutida, associados ao exercício físico na alteração da massa corporal em pacientes com obesidade. **METODOLOGIA:** Esta revisão sistemática da literatura está registrada no PROSPERO (Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas) sob o ID: CRD42023454783. As buscas foram realizadas entre setembro e outubro de 2023, sem restrição de ano de publicação e idioma, nas seguintes bases de dados: Medline via PubMed, Semantic Scholar, Web of Science, Scopus e Embase. **RESULTADOS:** Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 9 artigos, abrangendo 4.236 participantes com obesidade, com ou sem diabetes, com idade entre 18 e 65 anos e índice de massa corporal (IMC) superior a 27 kg/m². Os medicamentos utilizados no estudo incluíram liraglutida, predominantemente na dose diária de 0,6 mg, aumentando semanalmente para 3,0 mg, semaglutida na dose diária de 0,25 mg com incrementos semanais até a dose de 2,4 mg. A perda média de peso e a duração do estudo nos grupos combinados (liraglutida e exercício físico) foram de aproximadamente 5 kg ao longo de 53 semanas. **CONCLUSÃO:** De acordo com os dados obtidos neste estudo, os análogos do GLP-1 (liraglutida e semaglutida) combinados ao exercício físico demonstram eficácia na redução da massa corporal total.

Palavras-chave: Obesidade. Peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Exercício. Perda de peso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Patients who do not meet the criteria for bariatric surgery and are unable to achieve weight loss through lifestyle changes often opt for pharmacotherapy.

OBJECTIVE: Thus, this present review aims to conduct a literature analysis on the effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogs, liraglutide and semaglutide, associated with physical exercise on changing body mass in patients with obesity.

METHODOLOGY: This systematic literature review is registered in PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) under ID: CRD42023454783.

Searches were conducted between September and October 2023, without restriction on publication year and language, across the following databases: Medline via PubMed, Semantic Scholar, Web of Science, Scopus, and Embase.

RESULTS: Following the application of eligibility criteria, 9 articles were included, comprising 4,236 participants with obesity, with or without diabetes, aged between 18 and 65 years, and a body mass index (BMI) exceeding 27 kg/m². The medications used in the study included liraglutide, predominantly at a daily dose of 0.6 mg, increasing weekly to 3.0 mg, semaglutide at a daily dose of 0.25 mg with weekly increments up to a dose of 2.4 mg. The average weight loss and study duration in the combination groups (Liraglutide and physical exercise) were approximately 5 kg over 53 weeks.

CONCLUSION: According to the data obtained in this study, GLP-1 analogs (liraglutide and semaglutide) combined with physical exercise demonstrate efficacy in reducing total body mass.

Key words: Obesity. Glucagon-like peptide 1. Exercise. Weight loss.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	9
3. RACIONAL TEÓRICO	10
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
4.1 Pergunta de Pesquisa.....	12
4.2 Estratégia de busca na literatura.....	12
4.3 Seleção dos estudos	12
4.4 Critérios de elegibilidade	13
4.6 Extração dos dados	13
4.7 Qualidade das evidências e risco de viés.....	14
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSSÃO	21
7. CONCLUSÃO	23
8. REFERÊNCIAS.....	24

1. INTRODUÇÃO

A obesidade, atualmente reconhecida como uma doença crônica, alcançou o status de uma pandemia global, representando um desafio de saúde pública de proporções significativas ^{1,2,3}. Ela não apenas afeta um número crescente de pessoas em todo o mundo, mas também coloca em evidência a necessidade urgente de intervenções e políticas eficazes para abordar essa epidemia de saúde ⁴.

Essa condição patológica, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo no organismo, representa um fator de risco substancial para a saúde, sendo influenciada por uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos ².

Neste contexto, o manejo da obesidade envolve uma abordagem multifacetada, que abraça a terapia de mudança de comportamento, intervenções dietéticas, atividades físicas, tratamentos medicamentosos e em casos selecionados, a cirurgia bariátrica ^{4,5,6}. Assim, a prática de exercício físico se torna um elemento essencial na estratégia de combate à obesidade, complementando outras abordagens terapêuticas^{5,6}.

Segundo Oppert et al., (2021) a prática de exercícios físicos emerge como um fator crítico na redução de peso, promovendo um gasto energético substancial, com consequente redução de peso, fator que pode ser potencializado quando associado a intervenção medicamentosa ^{7,8}.

Dados previamente publicados destacam que o uso de medicamentos, aliados a mudanças no padrão alimentar e à prática de atividades física, constitui uma estratégia importante no controle da obesidade ^{9,10,11}. Dentre os fármacos utilizados na terapia medicamentosa para perda de peso, destacam-se a Liraglutida e a Semaglutida, pois são análogos de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1) amplamente utilizados na prática clínica ¹².

A Liraglutida e a Semaglutida assemelham-se ao hormônio endógeno GLP1 secretado no trato gastrointestinal e induzem a produção de insulina pelas células beta do pâncreas no período pós-prandial, inibem a secreção de glucagon, retardam o esvaziamento gástrico, contribuindo para a sensação de saciedade e, conseqüentemente, desempenham um papel na modificação do peso corporal ^{13,7}.

Além disso, faltam evidências científicas que integrem os resultados de estudos longitudinais para avaliar de forma abrangente o papel do exercício físico associado à

terapia farmacológica na redução da massa corporal. Além disso, a heterogeneidade nos protocolos de dieta e exercícios utilizados nos estudos primários pode gerar um fator de confusão e dificultar a interpretação dos resultados. Portanto, esta revisão sistemática visa preencher uma lacuna significativa no conhecimento atual, fornecendo uma análise crítica das evidências disponíveis sobre esta abordagem combinada, com potencial para informar as práticas clínicas relacionadas à obesidade.

À luz dessas considerações, esta revisão sistemática tem como objetivo analisar as evidências disponíveis na literatura sobre os efeitos dos análogos do GLP-1 associados ao exercício físico na alteração da massa corporal total em pacientes com obesidade.

2. OBJETIVO

Geral (primário): Analisar os efeitos dos análogos de GLP1 associados à prática de exercícios físicos na redução de massa corporal total em indivíduos com obesidade.

3. RACIONAL TEÓRICO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo. Globalmente, dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 1 bilhão de pessoas apresentam excesso de peso, e dentre elas, 300 milhões apresentam obesidade¹⁴. Considerada uma doença crônica não transmissível, a obesidade está classificada como uma das condições de doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas na 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)¹⁵. Devido à sua natureza de difícil reversibilidade, o tratamento da obesidade requer uma abordagem multidisciplinar que englobe diagnóstico e terapia adequados¹⁶.

Dentre os medicamentos utilizados na terapia farmacológica para perda de peso, os análogos do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), como a liraglutida e a semaglutida, são amplamente empregados na prática clínica¹⁷. A Liraglutida e a semaglutida são análogos do hormônio endógeno GLP-1, que é secretado no trato gastrointestinal. O GLP-1 endógeno é uma incretina, um hormônio derivado do intestino que amplifica a secreção de insulina em resposta a altas concentrações de glicose plasmática^{13,18}.

Durante o período pós-prandial, as células L enteroendócrinas no intestino liberam GLP-1 em reação à ingestão de nutrientes como carboidratos, gorduras e proteínas. Este processo estimula a secreção de insulina pelas células beta, inibe a secreção de glucagon e retarda o esvaziamento gástrico devido ao seu efeito ileal, que suprime a secreção ácida induzida pela gastrina^{13,18,19}.

A ação e os mecanismos de ligação do GLP-1 são mediados pelo seu receptor específico, conhecido como receptor GLP-1 (GLP-1R), que está intimamente acoplado à família da proteína G^{13,18,19,20}. O GLP-1, por sua vez, é expresso em diversos tecidos, incluindo estômago, pâncreas, cérebro, coração, rim e pulmão^{13,18}. No sistema nervoso central (SNC), o GLP-1 é expresso principalmente em neurônios localizados no tronco cerebral e seu receptor é encontrado em regiões hipotalâmicas que desempenham um papel crucial no controle da homeostase energética e da ingestão alimentar¹³. Essa distribuição dos receptores GLP-1 no SNC pode explicar os efeitos observados na redução da ingestão alimentar e, conseqüentemente, na redução do peso corporal^{13,18}.

Portanto, estas propriedades de redução de peso também foram observadas de forma semelhante nos agonistas do GLP-1, liraglutida e semaglutida ¹³. Além disso, é importante destacar que o GLP-1 endógeno tem meia-vida circulante relativamente curta, devido à rápida degradação mediada pela ação da enzima proteolítica dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) ^{13,18,19}. Em contraste, os agonistas do GLP-1 não sofrem inativação pelo DPP-4, tendo assim uma meia-vida mais longa. Este perfil farmacocinético resulta na ativação prolongada das células beta pancreáticas e, conseqüentemente, em um efeito incretina duradouro ^{13,18}.

A prática de exercício físico é reconhecida como uma intervenção não farmacológica eficaz no tratamento da perda de peso. No entanto, estudos mostram que uma parcela significativa da população não atinge a quantidade necessária de atividade física recomendada. Dados apontam que aproximadamente 1 em cada 3 adultos não alcançam os níveis mínimos de atividade física ²¹. O aumento do gasto energético proporcionado pelo exercício induz alterações benéficas no tecido adiposo e promove melhorias na saúde metabólica como aumento da lipólise do tecido adiposo, diminuindo a adiposidade, mobilização de ácidos graxos livre e expressão de proteínas metabólicas ²². Além disso, os análogos, ao agirem como supressores do apetite, complementam esse processo, contribuindo para o controle do peso.

No que concerne à redução da massa corporal total com os análogos de GLP1, o estudo conduzido por Maselli et al. (2022) evidenciou, por meio de um ensaio clínico randomizado com duração de 16 semanas, que a liraglutida promoveu a perda de peso e reduziu a ingestão calórica ²³.

Outro estudo descrito por Garg et al. (2024), de caráter retrospectivo, avaliou a eficácia da semaglutida em pacientes com sobrepeso e obesidade, demonstrando que o análogo foi eficaz na redução do peso corporal e do índice de massa corporal ²⁴.

O estudo randomizado realizado por Kim et al. (2020) também investigou as concentrações circulantes do GLP1 endógeno durante o tratamento com liraglutida ao longo de 14 semanas, demonstrando que os pacientes apresentaram uma redução significativa de peso em comparação com o grupo placebo ²⁵.

4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada nos critérios do *Preferred Reporting Items guideline for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)²⁶. O protocolo original foi registrado no PROSPERO sob ID: CRD42023454783.

4.1 Pergunta de Pesquisa

A pergunta de pesquisa foi delineada com base no framework PICOS (Participantes, Intervenções, Comparativos, Resultados e Desenho do Estudo), conforme a seguir: Em indivíduos obesos os análogos agonistas do GLP1 (Liraglutida e Semaglutida), associados a prática de exercícios físicos, promovem redução da massa corporal?

4.2 Estratégia de busca na literatura

As buscas ocorreram entre o mês de setembro e outubro de 2023 sem restrição de ano de publicação e idioma, nas bases de dados: Medline via Pubmed, Semantic Scholar, Web of Sciece, Scopus e Embase. O Google Scholar e as referências dos trabalhos selecionados também foram verificados com o objetivo de encontrar outros estudos relacionados ao tema.

Para a busca, foi realizado o cruzamento dos termos do *Medical Subject Headings* (MeSH): *obesity, semalgutide, liraglutide, GLP1, Glucagon-like peptide 1, Peptide-1 receptor agonist, exercise, e weight loss*. Ademais, as referências dos estudos utilizados foram revisadas para identificar pesquisas que pudessem atender aos critérios de inclusão. O cruzamento das palavras-chave que compõem a estratégia de busca para as bases de dados aqui citadas, estão presentes no protocolo dessa revisão.

4.3 Seleção dos estudos

A pesquisa sistemática na literatura e o processo de seleção de estudos foram conduzidos de maneira rigorosa e independente por dois pesquisadores que adotaram o método de cegamento para mitigar qualquer viés. Eventuais divergências foram resolvidas por meio de discussão colaborativa. Posteriormente, os autores procederam à análise do texto completo com o propósito de determinar a elegibilidade dos estudos com base nos critérios de inclusão estabelecidos. Qualquer artigo incorporado à pesquisa por meio de verificação de referências ou busca manual foi

submetido ao mesmo processo criterioso de triagem, assemelhando-se à abordagem utilizada na pesquisa inicial no banco de dados.

4.4 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão consistiram em ensaios clínicos randomizados e não randomizados, sendo a população do estudo composta por indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 27 kg/m², com idade igual ou superior a 18 anos, que faziam uso de análogos do GLP-1 (liraglutida ou semaglutida), em combinação com exercício físico. O desfecho de interesse foi a redução da massa corporal total (MCT). Foram considerados não elegíveis estudos envolvendo indivíduos com hipotireoidismo, submetidos à cirurgia bariátrica ou em uso de glicocorticoides.

4.5 Síntese dos dados

Dois pesquisadores revisaram independentemente os artigos nas bases de dados e os artigos duplicados foram excluídos. Os critérios de elegibilidade também foram aplicados na ordem de título, resumo e texto completo.

4.6 Extração dos dados

Seguimos um processo meticuloso e transparente de extração de dados para coletar informações relevantes dos estudos incluídos em nossa revisão sistemática. A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores, sem conhecimento prévio dos estudos, para reduzir possíveis vieses.

As variáveis extraídas abrangeram uma ampla gama de informações, incluindo nome do autor e ano de publicação, tamanho da amostra, desenho do estudo, protocolo de exercícios, protocolo de intervenção farmacológica, método de administração do medicamento e desfechos primários e secundários. Esses dados foram registrados em formulário padronizado, incluindo campos específicos para cada variável extraída.

Não identificamos dados faltantes significativos que pudessem impactar a análise dos resultados, pois todos os estudos incluídos forneceram informações completas. Os dados extraídos foram organizados em tabelas e gráficos para facilitar análises posteriores, enquanto o risco de viés foi avaliado com base na qualidade metodológica de cada estudo. Utilizamos uma planilha customizada desenvolvida no software Microsoft Excel (versão 2310 Build 16.0.16924.20054) 64 bits para agilizar o processo de extração de dados.

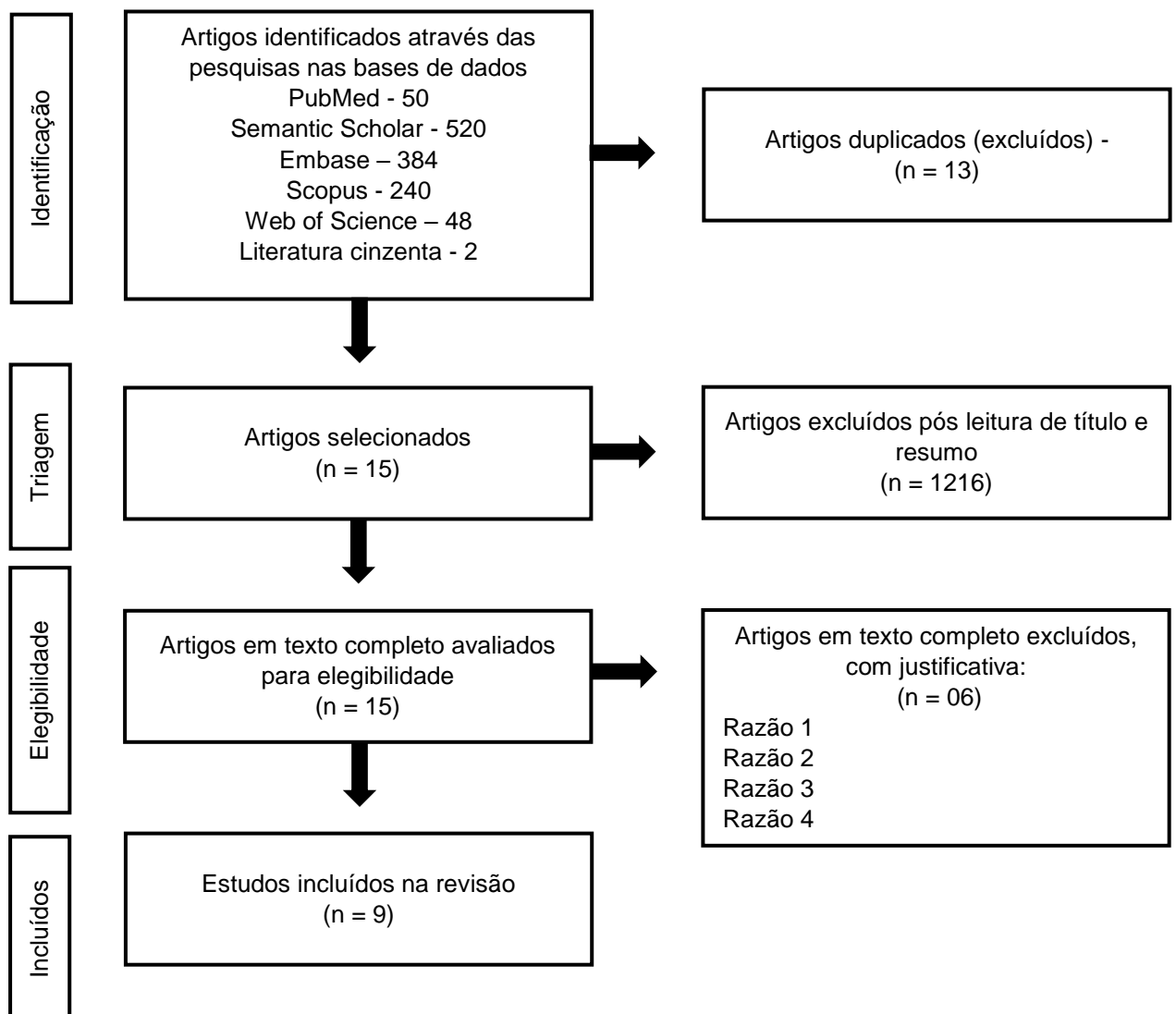
4.7 Qualidade das evidências e risco de viés

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram avaliados pela Escala PEDro ¹⁸ para ensaios clínicos randomizados. Essa ferramenta possui itens para avaliar o risco de viés dos artigos, com pontuação que varia de 0 a 10. Assim, a qualidade metodológica do ensaio clínico é considerada “ruim” quando a pontuação é < 4, “regular” entre 4-5, “bom” entre 6 e 8 ou “excelente” entre 9 e 10. A ferramenta ROBINS-I¹⁹ foi utilizada para avaliar o risco de viés em estudos de coorte não randomizados e outros estudos observacionais. Os estudos com pontuação superior a 6 foram incluídos nesta revisão sistemática.

5. RESULTADOS

De acordo com a estratégia metodológica proposta, foram encontrados 2.610 estudos sem filtro e 1.242 com filtro nas bases de dados, além de 2 na literatura cinzenta, totalizando 1.244 estudos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 9 artigos foram incluídos nesta revisão. A Figura 1 fornece uma visão geral detalhada do processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos



*Razão 1: Apenas realizou apenas aconselhamentos na mudança do estilo de vida.; *Razão 2: Não utiliza o exercício físico como intervenção; *Razão 3: Não era ensaio clínico; *Razão 4: Não tinha alteração da massa corporal como desfecho.

A Tabela 1 apresenta uma análise dos estudos incluídos na revisão sistemática, compreendendo um total de 4.236 participantes com diagnóstico de obesidade, alguns

com comorbidades como diabetes, hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares. Destes participantes, 2.878 eram mulheres e 1.358 eram homens. A faixa etária da amostra variou entre 18 e 65 anos, com índice de massa corporal (IMC) superior a 27 kg/m², conforme critérios de inclusão dos estudos.

Cada estudo adotou um método de randomização para alocar os participantes em diferentes grupos de tratamento. Nos estudos de Sandsdal et al., 2023³⁰, Lundgren et al., 2021³¹ e Jensen et al., 2023³², os participantes foram divididos em quatro categorias: combinação (liraglutida e exercício), liraglutida, exercício e placebo. Khoo et al., 2019³³ optaram por uma estratégia de randomização que separou os grupos em duas categorias: dieta e exercício (grupo DE) ou liraglutida 0,6 mg e exercício (grupo LI). Davies et al., 2015³⁴ exploraram os efeitos de diferentes dosagens de liraglutida (1,8 e 3 mg) em comparação a um grupo placebo, todas seguindo a recomendação de exercício físico. Por sua vez, Astrup et al., 2012³⁵, Mensberg et al., 2020³⁷ e Tronieri et al., 2020³⁸ dividiram seus participantes em duas categorias distintas: exercício e liraglutida ou exercício e placebo. Wilding et al., 2021³⁶ conduziram seu estudo administrando semaglutida 2,4 mg ou placebo em conjunto com mudanças no estilo de vida.

Em relação aos medicamentos utilizados nos ensaios clínicos, a maioria utilizou a liraglutida em dose diária, sendo a dosagem inicial muitas vezes de 0,6 mg, aumentando semanalmente até atingir a dose proposta de 3 mg. Já a semaglutida foi administrada na dosagem de 0,25 mg, com incrementos semanais até atingir a dose de 2,4 mg. Quanto ao protocolo de exercícios físicos, os estudos basearam-se nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁹, que preconiza exercícios aeróbicos (EA) de intensidade moderada durante 150 a 300 minutos por semana ou exercícios de intensidade vigorosa para 75 a 150 minutos semanais. Um estudo incluiu treinamento resistido com frequência semanal de um dia, complementando o protocolo junto com exercícios aeróbicos. A caminhada destacou-se como a atividade física mais recomendada. Em média, a maioria dos estudos teve duração de 53 semanas.

Em relação à MCT total, os grupos que receberam a combinação de análogos do GLP-1 e exercício físico demonstraram perda de peso mais acentuada que os demais grupos analisados. Os grupos subsequentes incluíram aqueles que receberam

apenas liraglutida, realizaram apenas exercícios físicos ou fizeram uso de placebo. A perda média de peso e a duração do estudo nos grupos combinados (liraglutida e exercício físico) foram de aproximadamente 5 kg ao longo de 53 semanas, em comparação com o grupo placebo e apenas exercício. Estes resultados sugerem que uma abordagem combinada de análogos do GLP-1 e exercício físico pode ser altamente eficaz na redução da TBM em pacientes com obesidade.

Tabela 1- Características dos estudos selecionados

Autor / ano	Características da amostra	Desenho de estudo	Protocolo de exercício	Protocolo de intervenção farmacológica	Resultados
Sandsdal et al., (30) 2023	50 H e 80 M com idade entre 18-65 anos e IMC 32-43 kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA com intensidade moderada ou 75 minutos/semana de EC com intensidade vigorosa.	Liraglutida a 0,6 mg/dia, com incrementos semanais de 0,6 chegando eventualmente a 3,0 mg/dia.	Após 52 semanas, o grupo combinação (L + E) teve PP de -6,0 kg (IC 95% 9,0 a 3,0). Já no grupo Placebo, houve aumento de +6,1 kg (IC 95% 3,4 a 8,7). (p<0,001).
Lundgren et al., (31) 2021	71 H e 124 M com idade entre 18-65 anos e IMC entre 32-43 kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA com intensidade moderada ou 75 minutos/semana de EC com intensidade vigorosa.	Liraglutida a 0,6 mg/dia com incrementos semanais de 0,6 mg/dia até 3,0 mg/dia ou dose máxima tolerada.	Após 52 semanas, o grupo combinação (L + E) teve PP de -3,4 kg. Já no grupo Placebo, houve aumento de +6,1 kg (p<0,001).
Jensen et al., (32) 2023	71 H e 124 M com idade entre 18-65 anos e IMC entre 32-43 kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA com intensidade moderada ou 75 minutos/semana de EA com intensidade vigorosa.	Liraglutida a 0,6 mg/dia com incrementos semanais de 0,6 mg/dia até 3,0 mg/dia ou dose máxima tolerada.	Após 1 ano, o grupo combinação teve PP de -3,4 kg (IC 95%, -13,1 a -5,9). Já no grupo Placebo, houve aumento de 6,1 kg, (p<0,001).
Khoo et al., (33) 2019	28 H e 2M com idade entre 18-65 anos.	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA com intensidade moderada ou 75 minutos/semana de EA com intensidade vigorosa.	Liraglutida a 0,6 mg/dia com incrementos semanais de 0,6 mg até atingir 3,0 mg.	Após 52 semanas, o grupo L teve PP de 1,78 kg ± 2,1. Já no grupo D+E, houve PP de -0,36. (p<0,001).
Davies et al., (34) 2015	425 H e 421 M com idade maior que 18 anos com IMC ≥ 27,0 Kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA (caminhada rápida).	Liraglutida a 0,6 mg/dia com incrementos semanais de 0,6 mg/dia por 2 semanas para a dose de tratamento de 1,8 mg e 4 sem para a dose de tratamento de 3,0 mg.	Os grupos combinação tiveram PP de 6,4 kg para dose de 3,0 mg e 5,0 kg para dose de 1,8 mg. Já o grupo Placebo teve PP de 2,2 kg. (p<0,001).

Astrup et al., (35) 2012	135 H e 429 M com idade entre 18-65 anos e IMC entre 30-40 Kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	Recomendação de manutenção ou acréscimo de EA sob monitorização de pedômetros	Liraglutida a 0,6 mg/dia (para 1,2; 1,8; 2,4 ou 3,0 mg) com incrementos semanais ou Orlistat a 120 mg 3x/dia.	O grupo Liraglutida teve PP -7,8kg (3.0 mg), -6,1kg (2,4 mg), -5,4kg (1,8 mg), -3,8kg (1,2 mg) respectivamente. O grupo Placebo teve PP -2,0kg. Para a comparação entre os grupos Liraglutida e Placebo (p<0,001).
Wilding et al., (36) 2021	508 H e 1453 M com idade entre 18 e 78 anos e IMC ≥ 27 kg/m ² com alguma comorbidade associada.	Ensaio clínico randomizado.	150 minutos/semana de EA (caminhada).	Semaglutida 1x/semana na dose de 2,4 mg.	O grupo combinação teve PP de -14,9% (IC 95% -13,4 a -11,5). Já o grupo Placebo teve PP de -2,4%. (p<0,001).
Mensberg et al., (37) 2020	23 H e 10 M com idade maior que 18 anos e IMC ≥ 25 kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	3 sessões semanais com duração de 60 minutos, com intensidade entre 65-85% da FC _{máx} . Dentre as sessões realizadas, 2 foram com spinning a sprints de 30 segundos (4-10 repetições) seguido de intervalo com recuperação ativa de 1 minuto. A 3 ^o sessão consiste em ER utilizando halters, com 8 exercícios mono e multiarticulares realizados a 3 séries, 12 repetições e 30-45 segundos de intervalo.	Liraglutida a 0,1 mL/dia (para 0,6 mg), 0,2 mL (para 1,2 mg) na semana seguinte e 0,3 mL (para 1,8 mg) no período restante.	O grupo combinação teve PP de 3,4 kg (IC 95% -8,5 kg a +2,3). Já o grupo placebo teve PP -1,6 kg (IC 95% -9,3 a +2,8). (p<0,001).
Tronieri et al., (38) 2020	47 H e 235 M com idade maior que 18 anos e IMC ≥ 30 Kg/m ² .	Ensaio clínico randomizado.	100 min/sem de EC (caminhada ou atividade semelhante) com acréscimos de 25 minutos a cada 4 semanas, até alcançar 250 minutos/semana.	Liraglutida a 3,0 mg/dia.	O grupo combinação teve PP de 8,4%. Já o grupo placebo teve PP de -3,8%. (p<0,001).

H: homem, **M:** mulher, **D:** dieta, **E:** exercício, **L:** liraglutida, **P:** placebo, **PP:** perda de peso, **IMC:** índice de massa corporal, **EC:** exercício cíclico, **FC_{máx}:** frequência cardíaca máxima, **ER:** exercícios com resistência

A Escala PEDro foi empregada para avaliar a qualidade das evidências e o risco de viés em estudos incorporados à síntese qualitativa. Esses estudos foram classificados em diferentes domínios, variando de "bom" a "excelente", conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 - Risco de viés

Autor	Score	Itens da Escala PEDro										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sandsdal et al., (30) 2023	9	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S
Lundgren et al., (31) 2021	7	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S
Jensen et al., (32) 2023	7	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S
Khoo et al., (33) 2019	6	S	S	S	S	N	N	N	N	N	S	S
Davies et al., (34) 2015	6	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	N
Astrup et al., (35) 2012	10	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S
Wilding et al., (36) 2021	7	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S
Mensberg et al., (37) 2020	9	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S
Tronieri et al., (38) 2020	8	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S

S: Sim, **N:** Não

6. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar de forma abrangente a literatura sobre os efeitos dos análogos do GLP-1 combinados ao exercício físico na modificação da TBM em indivíduos com obesidade. Dentro dessa perspectiva, estudos que atenderam aos critérios de inclusão sugerem que a liraglutida e a semaglutida promovem efetivamente a perda de peso em pessoas com obesidade³⁰⁻³⁸. Além disso, os análogos demonstram superioridade quando utilizados com exercício físico³⁰⁻³⁸.

Ao comparar o presente estudo com os achados de Pi-Sunyer et al (2015), cujo desfecho primário é a alteração de peso em relação ao valor basal, várias análises de sensibilidade confirmam a superioridade da liraglutida sobre o placebo. Quando usada como complemento de uma dieta hipocalórica, o análogo de GLP1 foi associado ao aumento da perda de peso em adultos com sobrepeso e obesidade³⁹.

Outros artigos também indicam que a combinação de análogos do GLP-1 e exercícios promoveu a perda de peso mais significativa. Essa dinâmica se estabelece devido ao aumento do gasto energético promovido pelo exercício físico, induzindo alterações no tecido adiposo e melhorando a saúde metabólica do organismo. Adicionalmente, o efeito de saciedade resultante da ação dos análogos, discutido anteriormente neste artigo, complementa esse processo^{40,41}.

Além disso, vale ressaltar que a maioria dos artigos analisados nesta revisão enfatizou a importância da recomendação de exercícios físicos no manejo da obesidade^{30-33,35,37,38}. Orientações sobre a prática de exercícios físicos foram abordadas nos artigos³⁰⁻³⁸, sendo a maioria exercícios cíclicos ou musculação.

Entretanto, a falta de especificidade nos protocolos de exercícios aeróbicos (EA) em muitos dos estudos revisados pode representar uma limitação na avaliação da real influência dos diferentes tipos de exercícios na resposta terapêutica aos análogos do GLP-1^{30-36,38}. Apesar das extensas evidências sobre os benefícios do exercício físico no controle do peso e na melhoria da composição corporal, a maioria dos estudos apresentou uma abordagem geral da atividade física sem detalhar tipos específicos de exercícios ou intensidades empregadas^{30-36,38}.

O estudo de Mensberg et al., 2020³⁷, foi o único que se destacou ao especificar o uso do EA, o que pode ter implicações significativas para a compreensão da eficácia desta combinação com análogos do GLP1. Embora existam evidências claras de que o exercício físico é benéfico combinado com análogos do GLP-1, é essencial reconhecer a necessidade de futuras investigações que se aprofundem na especificidade dos protocolos de exercício e estabeleçam critérios de avaliação mais uniformes para avançar na compreensão das nuances desta abordagem terapêutica³⁰⁻³⁸.

Os estudos comparando diferentes doses de liraglutida^{34,35,37}, mostraram que a dose de 3 mg proporcionou a perda de peso mais significativa. Esse achado sugere uma relação dose-resposta, na qual a magnitude da perda de peso está positivamente associada à quantidade administrada da substância, indicando que, em geral, doses mais elevadas de liraglutida podem resultar em maior perda de peso^{34,35,37}. Em relação à semaglutida, concluiu-se que a sua administração combinada com exercício físico é mais eficaz na redução da TBM do que o grupo placebo³⁶.

Alguns achados, notadamente apresentados nos estudos realizados por Sandsdal et al., 2023³⁰, Lundgren et al., 2021³¹ e Jensen et al., 2023³², indicam ganho de peso nos grupos que receberam o tratamento com placebo. Nos três estudos citados³⁰⁻³², os participantes foram submetidos a dieta hipocalórica antes da randomização. Assim, embora os resultados globais sugiram que a combinação de tratamentos é mais eficaz na redução de peso, é importante reconhecer que as condições iniciais dos participantes, como a dieta hipocalórica, podem influenciar substancialmente os resultados.

Reconhecendo as limitações discutidas nesta revisão, uma perspectiva importante para pesquisas futuras seria a realização de estudos que avaliassem a composição corporal de indivíduos. Estas investigações poderiam contribuir para uma compreensão mais abrangente de como a farmacoterapia para a obesidade afeta a distribuição da massa muscular esquelética e da massa gorda corporal, além das mudanças na composição corporal ao longo do tempo.

7. CONCLUSÃO

Com base nos dados analisados nesta revisão sistemática, a farmacoterapia com análogos do GLP-1 apresenta resultados promissores. O uso de doses mais elevadas de liraglutida foi associado a uma redução substancial e clinicamente significativa na massa corporal total, sugerindo a sua eficácia como agente de controle de peso. Além disso, a semaglutida na dose de 2,4 mg também demonstrou redução na massa corporal total.

É importante destacar que, em conjunto com o tratamento farmacológico, o exercício físico demonstrou potencializar os efeitos dos análogos do GLP-1, reforçando a importância de uma abordagem multifacetada no manejo da obesidade.

8. REFERÊNCIAS

1. Kolotkin RL, Meter K, Williams GR. Quality of life and obesity. *Obes Rev.* 2001 Nov;2(4):219-29. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00040.x. PMID: 12119993.
2. Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. [Updated 2023 May 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
3. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts.* 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
4. Sánchez-Garrido, M. A., Brandt, S. J., Clemmensen, C., Müller, T. D., DiMarchi, R. D., & Tschöp, M. H. (2017). *GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. Diabetologia, 60(10), 1851–1861.* doi:10.1007/s00125-017-4354-8.
5. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Oppert JM. Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obes Rev.* 2021 Jul;22 Suppl 4(Suppl 4):e13256. doi: 10.1111/obr.13256. Epub 2021 May 6. PMID: 33955140; PMCID: PMC8365736
6. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL; 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Association between Bout Duration of Physical Activity and Health: Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jun;51(6):1213-1219. doi: 10.1249/MSS.0000000000001933. PMID: 31095078; PMCID: PMC6527142.
7. Oppert JM, Bellicha A, Ciangura C. Physical activity in management of persons with obesity. *Eur J Intern Med.* 2021 Nov;93:8-12. doi: 10.1016/j.ejim.2021.04.028. Epub 2021 May 21. PMID: 34024703.
8. Jensen, S.B.K., Janus, C., Lundgren, J.R. *et al.* Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment. *Nat Commun* **13**, 4770 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32307-y>
9. Williams DM Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther.* 2020 Jun;11(6):1199-1216. doi: 10.1007/s13300-020-00816-y. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32297119; PMCID: PMC7261312.
10. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24. doi: 10.1159/000442721. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Obes Facts.* 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.

11. Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S269-77. doi: 10.2337/dc08-s265. PMID: 18227496.
12. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006. PMID: 17928588.
13. Reed J, Bain S, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Res*. 2020 Apr 6;9:F1000 Faculty Rev-239. doi: 10.12688/f1000research.20602.1. PMID: 32269764; PMCID: PMC7137394.
14. Excesso de peso e obesidade [Internet]. Available from: Excesso de peso e obesidade — Ministério da Saúde (www.gov.br) Available from: [<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude/excesso-de-peso-e-obesidade>]
15. Oliveira A de J, Conceição de Siqueira E. A obesidade como doença multicausal. *Rev Saúde*. 2021 Nov 16;12(3):37–41.
16. Dong Z, Shariful Islam SM, Simms-Walker E, Wang C. Precision Surgery for Obesity. *Am J Ther*. 2020 Sep/Oct;27(5):e491-e494. doi: 10.1097/MJT.0000000000000783. PMID: 29782345
17. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006. PMID: 17928588.
18. Graaf Cd, Donnelly D, Wootten D, Lau J, Sexton PM, Miller LJ, Ahn JM, Liao J, Fletcher MM, Yang D, Brown AJ, Zhou C, Deng J, Wang MW. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein-Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes. *Pharmacol Rev*. 2016 Oct;68(4):954-1013. doi: 10.1124/pr.115.011395. PMID: 27630114; PMCID: PMC5050443.
19. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 May;17(3):413-21. doi: 10.4103/2230-8210.111625. PMID: 23869296; PMCID: PMC3712370.
20. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022 Mar;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34626851; PMCID: PMC8859548.
21. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U; Lancet Physical Activity Series Working Group. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):247-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60646-1. PMID: 22818937
22. Stanford KI, Goodyear LJ. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*. 2016 May 18;5(2):153-62. doi: 10.1080/21623945.2016.1191307. PMID: 27386159; PMCID: PMC4916870.
23. Maselli D, Atieh J, Clark MM, Eckert D, Taylor A, Carlson P, Burton DD, Busciglio I, Harmsen WS, Vella A, Acosta A, Camilleri M. Effects of liraglutide on gastrointestinal functions and weight in obesity: A randomized clinical and pharmacogenomic trial. *Obesity*

(Silver Spring). 2022 Aug;30(8):1608-1620. doi: 10.1002/oby.23481. PMID: 35894080; PMCID: PMC9335902.

24. Garg SK, Kaur G, Haider Z, Rodriguez E, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy of Semaglutide in Overweight and Obese Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2024 Mar;26(3):184-189. doi: 10.1089/dia.2023.0490. PMID: 38444317.

25. Kim SH, Abbasi F, Nachmanoff C, Stefanakis K, Kumar A, Kalra B, Savjani G, Mantzoros CS. Effect of the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide versus placebo treatment on circulating proglucagon-derived peptides that mediate improvements in body weight, insulin secretion and action: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Feb;23(2):489-498. doi: 10.1111/dom.14242. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33140542; PMCID: PMC7856054.

26. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre R. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saúde* 2022;31(2):e2022107. doi: 10.5123/S1679-49742022000200033

27. Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*, 83(8), 713-721

28. Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., ... & Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *Bmj*, 355, i4919

29. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, *et al* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary *behaviour British Journal of Sports Medicine* 2020;**54**:1451-1462.

30. Sandsdal RM, Juhl CR, Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Blond MB, *et al.*, Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Feb 25;22(1):41. doi: 10.1186/s12933-023-01765-z. PMID: 36841762; PMCID: PMC9960425.

31. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, *et al.*, Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384(18):1719-1730. doi: 10.1056/NEJMoa2028198. PMID: 33951361.

32. Jensen SBK, Juhl CR, Janus C, Lundgren JR, Martinussen C, Wiingard C, *et al.*, Weight loss maintenance with exercise and liraglutide improves glucose tolerance, glucagon response, and beta cell function. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Apr;31(4):977-989. doi: 10.1002/oby.23715. PMID: 36942420.

33. Khoo J, Hsiang JC, Taneja R, Koo SH, Soon GH, Kam CJ, *et al.*, Randomized trial comparing effects of weight loss by liraglutide with lifestyle modification in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019 May;39(5):941-949. doi: 10.1111/liv.14065. Epub 2019 Feb 24. PMID: 30721572.

34. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al., Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):687-99. doi: 10.1001/jama.2015.9676. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jan 5;315(1):90. PMID: 26284720.
35. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al., Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):843-54. doi: 10.1038/ijo.2011.158. Epub 2011 Aug 16. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):890. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):322. PMID: 21844879; PMCID: PMC3374073.
36. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al., Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.
37. Mensberg P, Nyby S, Jørgensen PG, Storgaard H, Jensen MT, Sivertsen J, et al., Near-normalization of glycaemic control with glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment combined with exercise in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Feb;19(2):172-180. doi: 10.1111/dom.12797. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27717126; PMCID: PMC5298031.
38. Tronieri JS, Fabricatore AN, Wadden TA, Auerbach P, Endahl L, Sugimoto D, et al., Effects of Dietary Self-Monitoring, Physical Activity, Liraglutide 3.0 mg, and Placebo on Weight Loss in the SCALE IBT Trial. *Obes Facts*. 2020;13(6):572-583. doi: 10.1159/000511130. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197917; PMCID: PMC7802504.
39. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, Lau DC, le Roux CW, Violante Ortiz R, Jensen CB, Wilding JP; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892. PMID: 26132939.
40. Vidal P, Stanford KI. Exercise-Induced Adaptations to Adipose Tissue Thermogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 29;11:270. doi: 10.3389/fendo.2020.00270. PMID: 32411099; PMCID: PMC7201000.
41. Wen X, Zhang B, Wu B, Xiao H, Li Z, Li R, Xu X, Li T. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Aug 28;7(1):298. doi: 10.1038/s41392-022-01149-x. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Oct 21;7(1):369. PMID: 36031641; PMCID: PMC9420733.