

A photograph showing a woman with dark hair tied back, wearing a light grey ribbed sweater, sitting at a wooden desk. She is gesturing with her hands while speaking. Across the desk from her, the back of a man's head and shoulders are visible; he is wearing a white collared shirt. The background is a modern interior with purple walls and a potted plant.

# Caso Clínico: Análogos de GLP-1 no Tratamento da Obesidade

**Michael Alexandre dos Santos**

**Pós Graduado em Nutrição Esportiva**

**Pós Graduado em Neurociência e Comportamento Humano**

**Prof. Coord. Pós Graduação Faculdade Uniguaçu**

# Diagnóstico e Indicação Terapêutica

## Avaliação Clínica Inicial

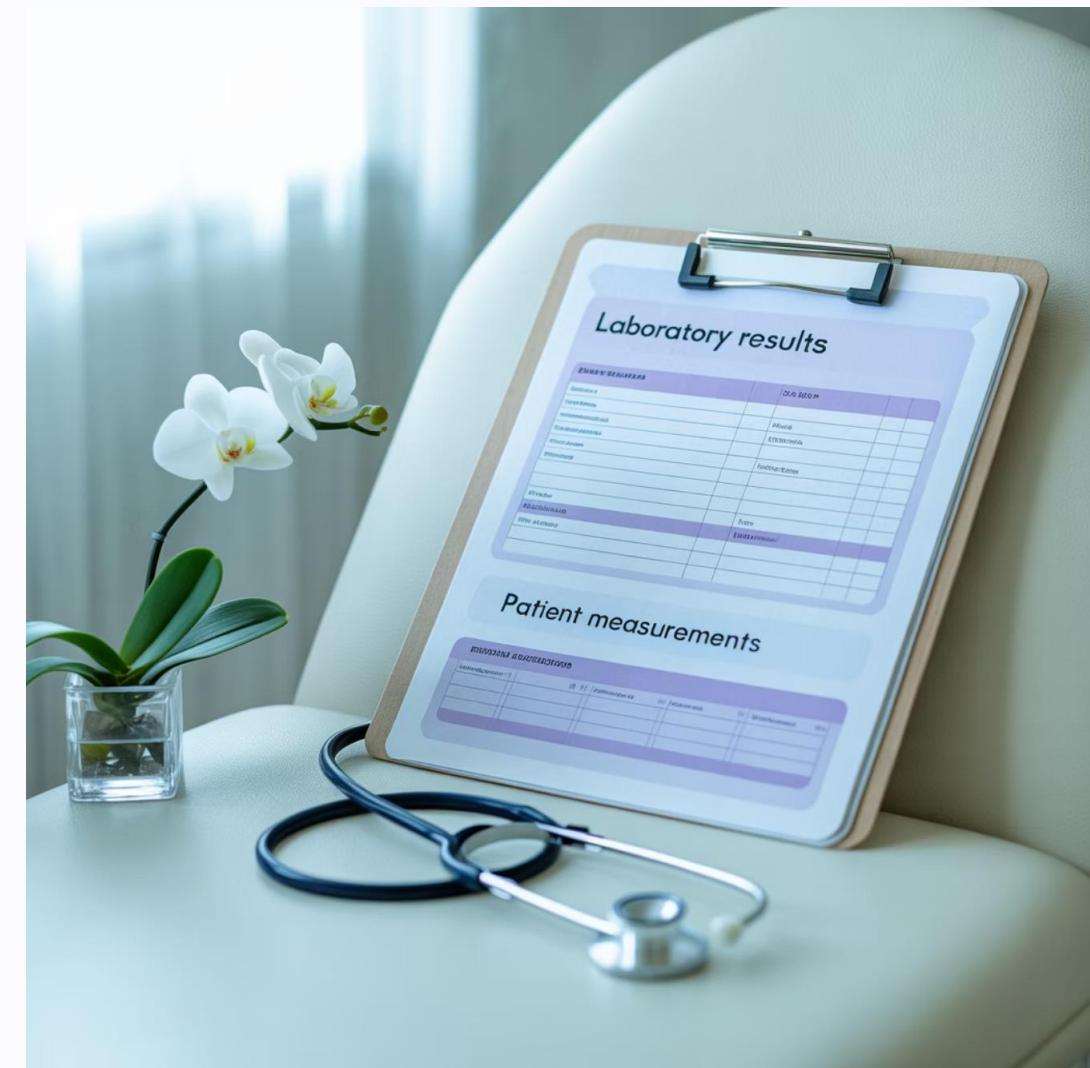
- Peso: 93 kg, Altura: 1,60m, IMC: 36 kg/m<sup>2</sup>
- Pressão arterial: 145/95 mmHg
- Histórico familiar: DM2 e doença cardiovascular
- Tentativas prévias de perda de peso com falhas

## Exames Laboratoriais

- Glicemia de jejum: 118 mg/dL
- HbA1c: 6,3% (pré-diabetes)
- Colesterol total: 240 mg/dL, LDL: 160 mg/dL
- Triglicerídeos: 190 mg/dL

## Critérios para Indicação

- IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades
- Pré-diabetes e dislipidemia
- Falha em intervenções anteriores no estilo de vida



# Critérios para Iniciar Terapia Medicamentosa



## Critérios de IMC

IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (obesidade) ou

IMC  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  + comorbidades associadas à obesidade

## Falha Terapêutica Prévia

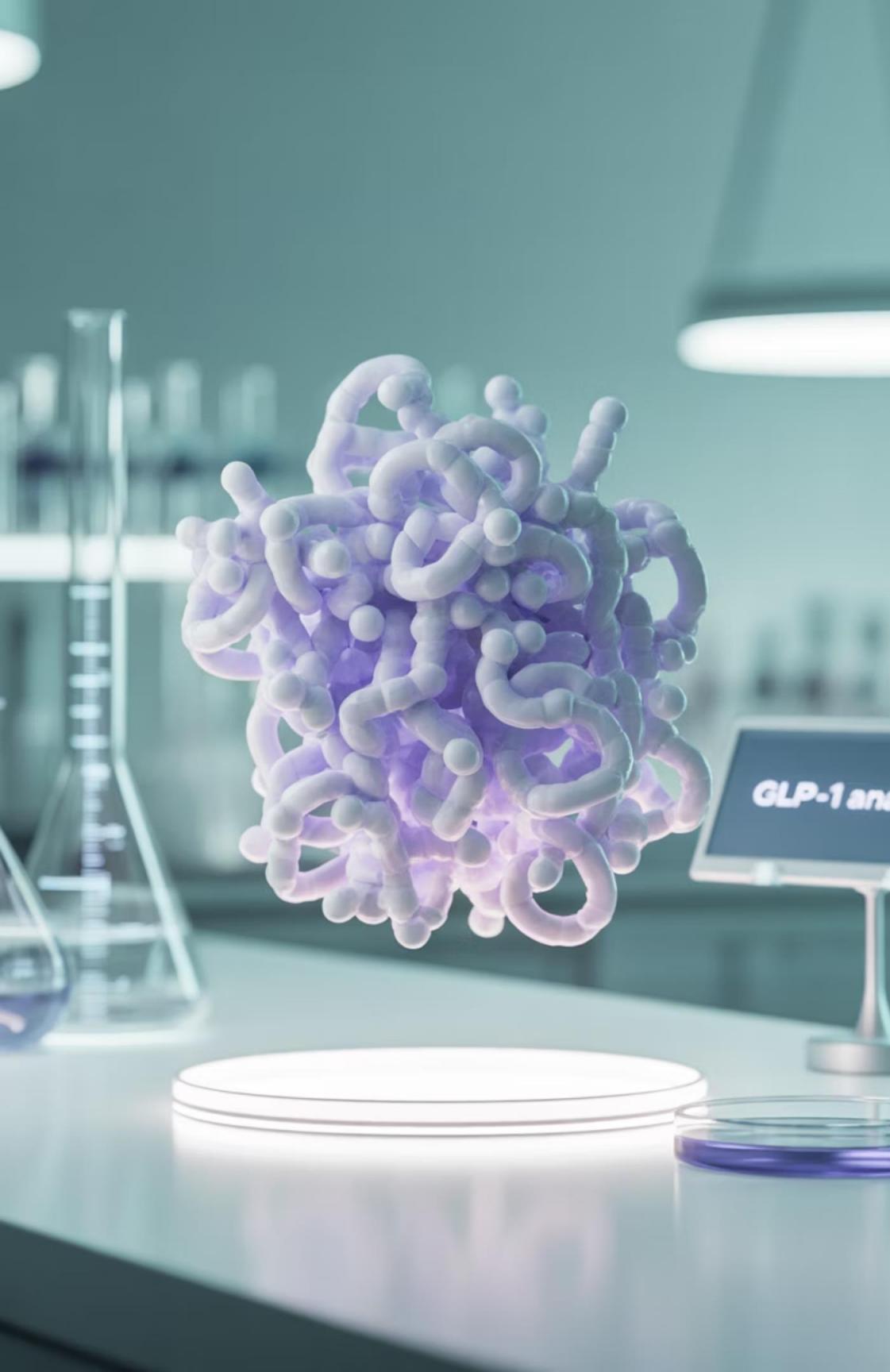
Insucesso da terapia comportamental isolada (dieta, atividade física e modificação comportamental)

Tentativas anteriores de perda de peso sem resultados satisfatórios

## Avaliação Individual

Paciente sem contraindicações ao uso do medicamento proposto

Condições para acompanhamento médico regular



# Análogos de GLP-1: O que São?

## Definição

Medicamentos que imitam a ação do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), hormônio intestinal que regula a glicemia e a saciedade

## Principais Análogos

- Liraglutida (Saxenda®) - diário
- Semaglutida (Wegovy®, Ozempic®) - semanal
- Dulaglutida (Trulicity®) - semanal
- Tirzepatida (Mounjaro®) - semanal, duplo agonista

## Aprovações

Inicialmente aprovados para tratamento de diabetes tipo 2, posteriormente alguns receberam aprovação para tratamento da obesidade

# Agentes GLP-1: Nova Fronteira

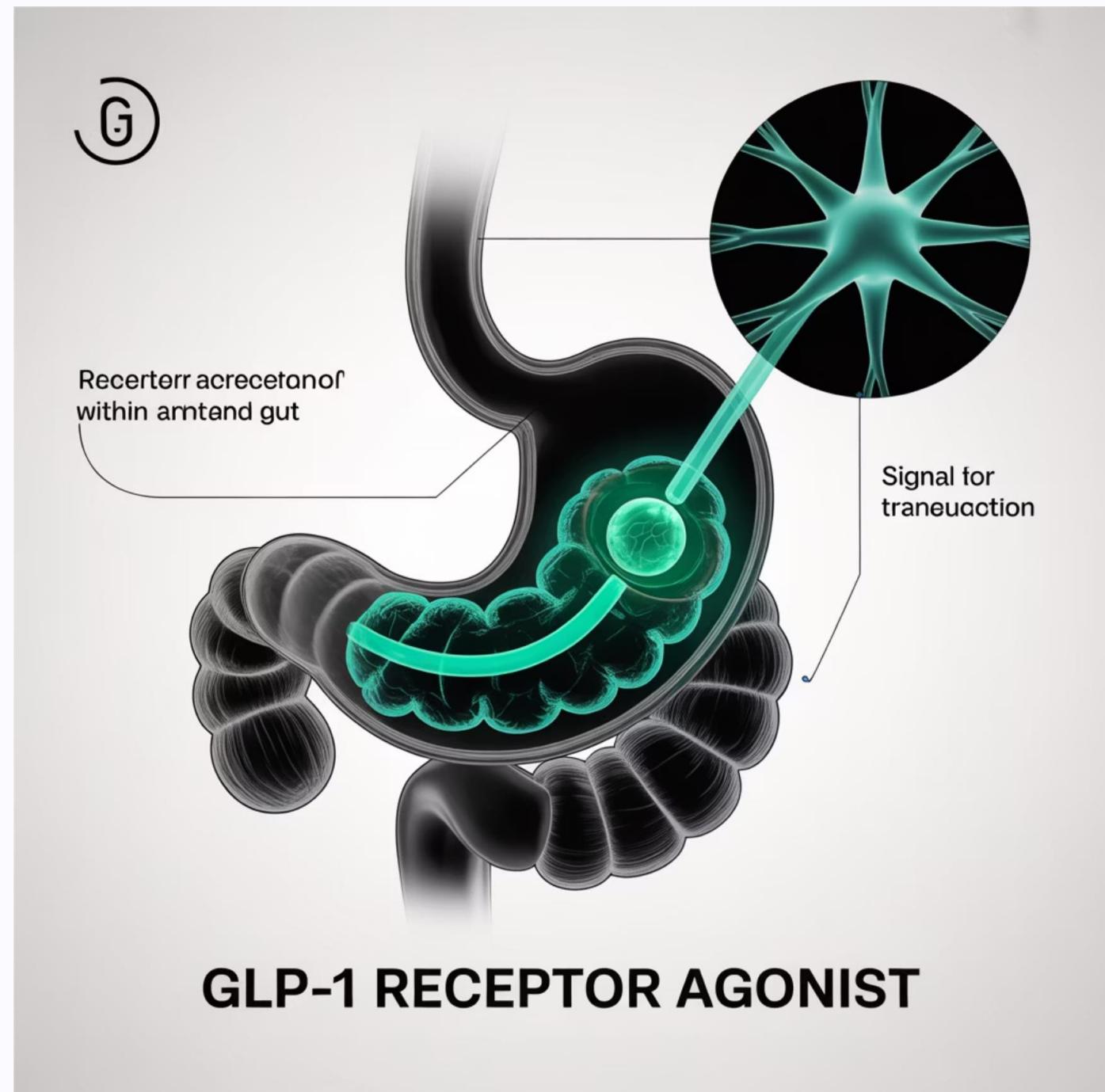
## Medicamentos Revolucionários

Os agonistas do receptor GLP-1 representam uma nova classe de medicamentos originalmente desenvolvidos para diabetes tipo 2, mas que demonstraram notável eficácia para obesidade:

- Semaglutida (Wegovy®, Ozempic®)
- Liraglutida (Saxenda®, Victoza®)
- Tirzepatida (Mounjaro®) - agonista dual GLP-1/GIP

## Mecanismo de Ação

- Redução do apetite via ação central
- Retardo do esvaziamento gástrico
- Aumento da saciedade
- Melhora da sensibilidade à insulina



Tratamento	Dose Usual para Obesidade	Mecanismo de Ação	Eficácia (Perda de Peso)	Efeitos Colaterais Comuns	Considerações
<b>Orlistat</b>	120 mg, 3x/dia (cada refeição principal)	Inibe a lipase intestinal, reduz absorção de gordura	~5-10% em 6-12 meses	Diarreia, gases, incontinência fecal	Requer dieta com ≤30% de gordura; evita perda de vitaminas lipossolúveis
<b>Sibutramina</b>	10-15 mg/dia (máx. 15 mg)	Inibe recaptação de NA/5-HT, reduz apetite	~5-10% em 6 meses	Taquicardia, hipertensão, boca seca	Contraindicada em hipertensos; monitorar pressão
<b>Anfepramona</b>	25-50 mg, 2-3x/dia (máx. 75 mg/dia)	Estimulante adrenérgico, reduz fome	~5-10% em 3-6 meses	Insônia, taquicardia, risco de dependência	Uso limitado a 3 meses; evitar à noite
<b>Topiramato</b>	50-200 mg/dia (usado off-label ou em combinação)	Modula GABA/glutamato, aumenta saciedade	~5-10% (isolado)	Formigamento, confusão, risco de malformações	Usado em combinação (ex: Qsymia®)
<b>Contrave® (Bupropiona + Naltrexona)</b>	1 comp (8 mg naltrexona + 90 mg bupropiona) 2x/dia	Reduz desejo por comida e compulsão	~5-10% em 1 ano	Náuseas, cefaleia, risco de suicídio	Evitar em epilépticos ou dependentes de opioides
<b>Liraglutida (Saxenda®)</b>	3 mg/dia (iniciar com 0,6 mg e aumentar semanalmente)	Análogo de GLP-1, aumenta saciedade	~5-15% em 1 ano	Náuseas, vômitos, pancreatite (raro)	Aplicação subcutânea diária
<b>Semaglutida (Wegovy®)</b>	2,4 mg/semanal (iniciar com 0,25 mg e titular)	Análogo de GLP-1 de longa ação	~10-20% em 1 ano	Náuseas, diarreia, risco de tireoidite medular	Aplicação semanal; melhor eficácia entre fármacos injetáveis
<b>Tirzepatida (Zepbound®)</b>	5-15 mg/semanal (iniciar com 2,5 mg e aumentar a cada 4 semanas)	Duplo agonista GIP/GLP-1	~15-25% em estudos	Náuseas, vômitos, pancreatite (raro)	Dose semanal; maior eficácia que semaglutida
<b>Cirurgia Bariátrica</b>	N/A (procedimento cirúrgico)	Redução do estômago e alterações hormonais	~20-35% em 1-2 anos	Risco cirúrgico, deficiências nutricionais	Indicada para IMC ≥40 ou ≥35 com comorbidades

# Mecanismo de Ação dos Análogos de GLP-1

## Efeito Pancreático

Estimula secreção de insulina glicose-dependente (efeito incretina)

Suprime a secreção de glucagon, reduzindo produção hepática de glicose

Preserva função das células beta pancreáticas

## Efeito Gástrico

Retarda o esvaziamento gástrico

Aumenta sensação de plenitude

Reduz velocidade de absorção de nutrientes

## Efeito Central

Atua no hipotálamo regulando apetite

Reduz ingestão calórica

Diminui recompensa associada ao consumo alimentar



# GLP-1: Posologia e Principais Estudos



## Liraglutida

**Posologia:** Injeção subcutânea diária

Início: 0,6 mg/dia, com aumento semanal gradual

Dose terapêutica: 3,0 mg/dia

**Estudo SCALE:** Perda de peso média de 8,4% vs. 2,8% com placebo em 56 semanas

Ambos os medicamentos demonstram eficácia significativamente superior aos antiobesidade tradicionais, com perfil de segurança favorável em pacientes sem contraindicações específicas.



## Semaglutida

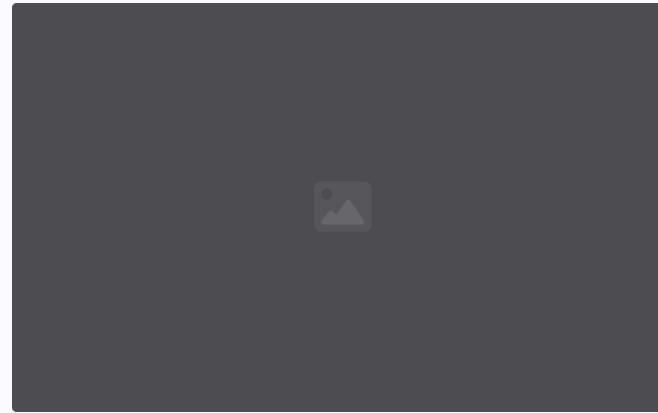
**Posologia:** Injeção subcutânea semanal

Início: 0,25 mg/semana, com aumento mensal

Dose terapêutica: 2,4 mg/semana

**Estudos STEP:** Perda de peso média de 14,9% vs. 2,4% com placebo em 68 semanas

# Resultados Clínicos: Tirzepatida e Retatrutida



## Tirzepatida (Mounjaro®)

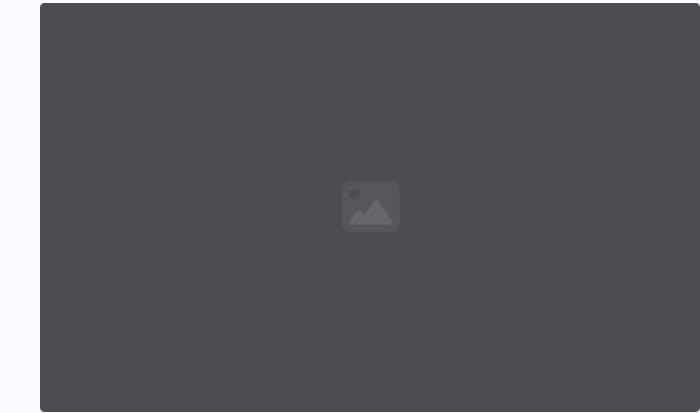
**Mecanismo:** Agonista dual dos receptores GLP-1 e GIP.

**Posologia:** Injeção subcutânea semanal.

Início: 2,5 mg/semana, com aumento mensal.

Dose terapêutica: Até 15 mg/semana.

**Estudo SURMOUNT-1:** Perda de peso média de 15% a 20,9% (dependendo da dose) vs. 3,1% com placebo em 72 semanas.



## Retatrutida (LY3437943)

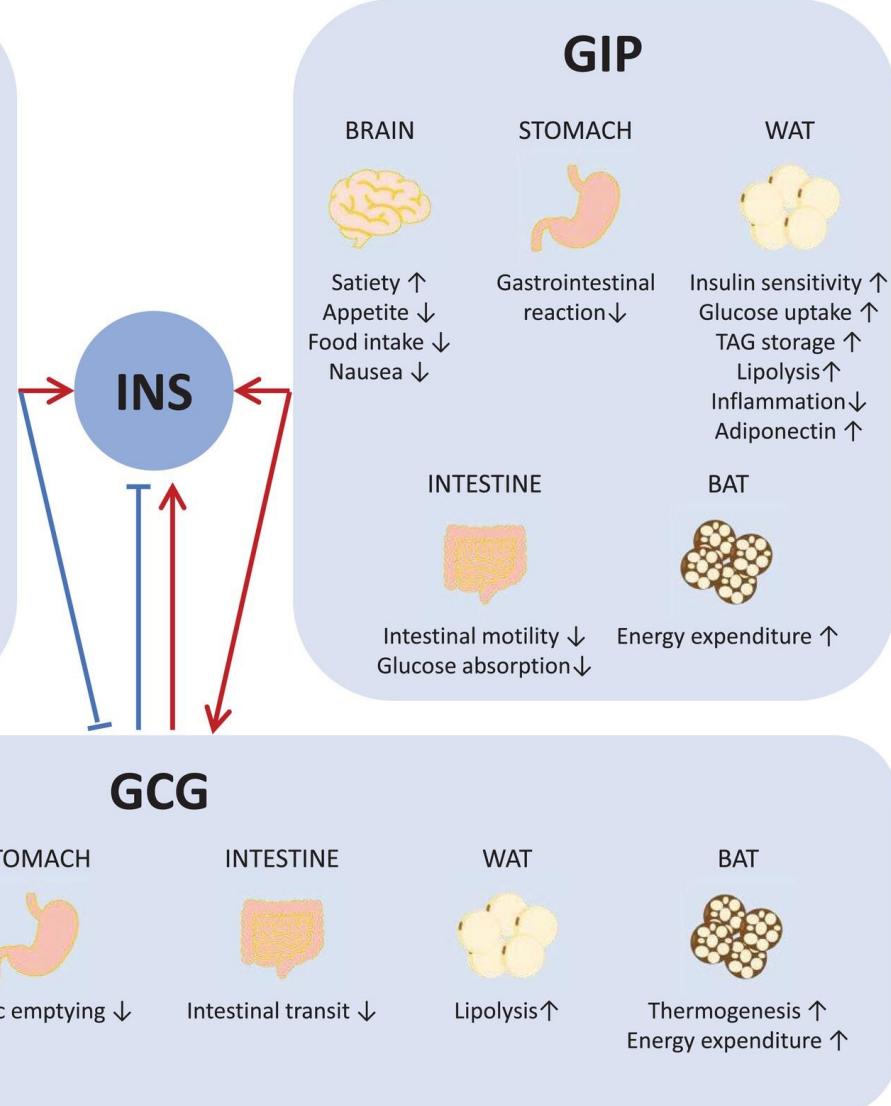
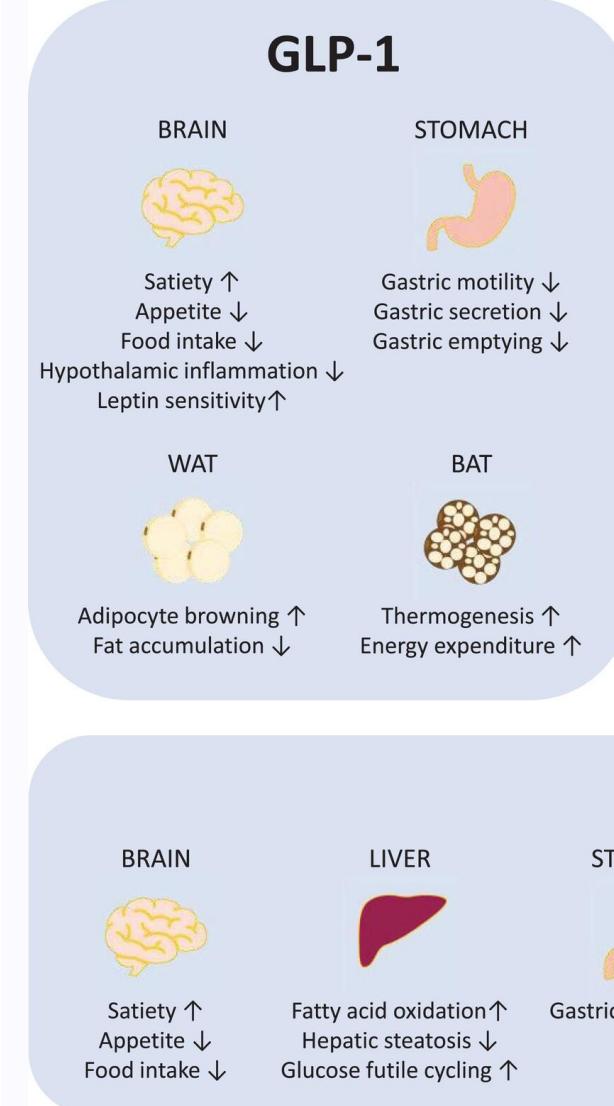
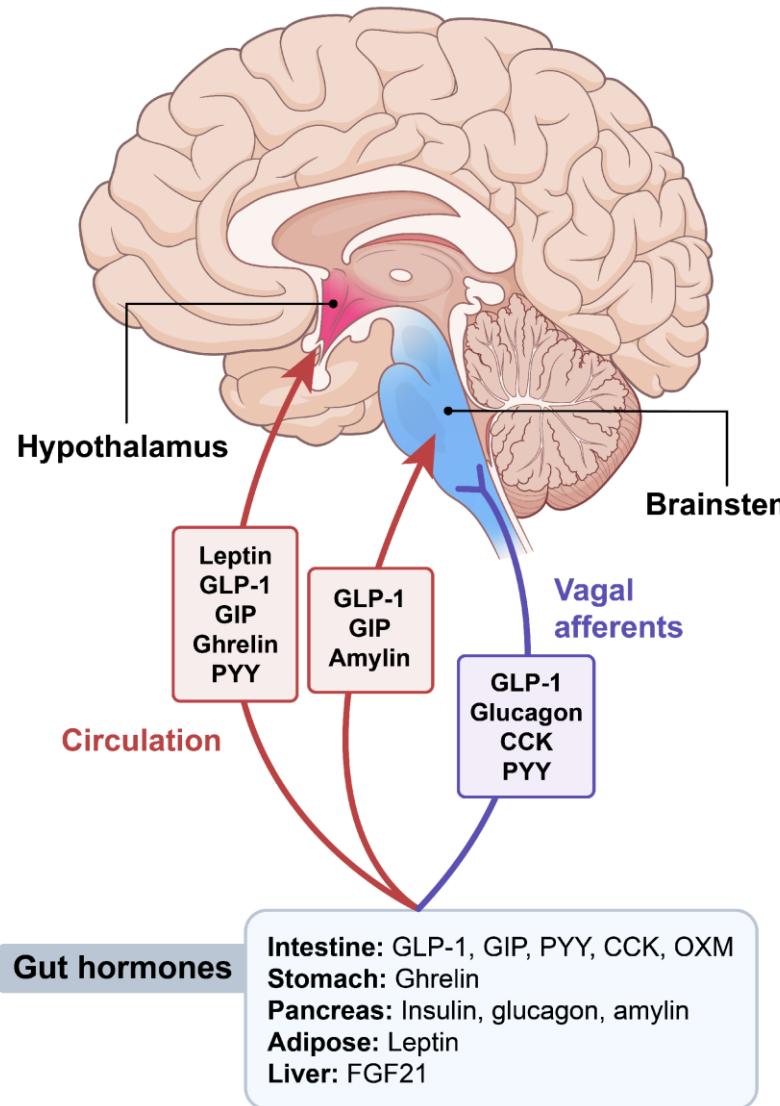
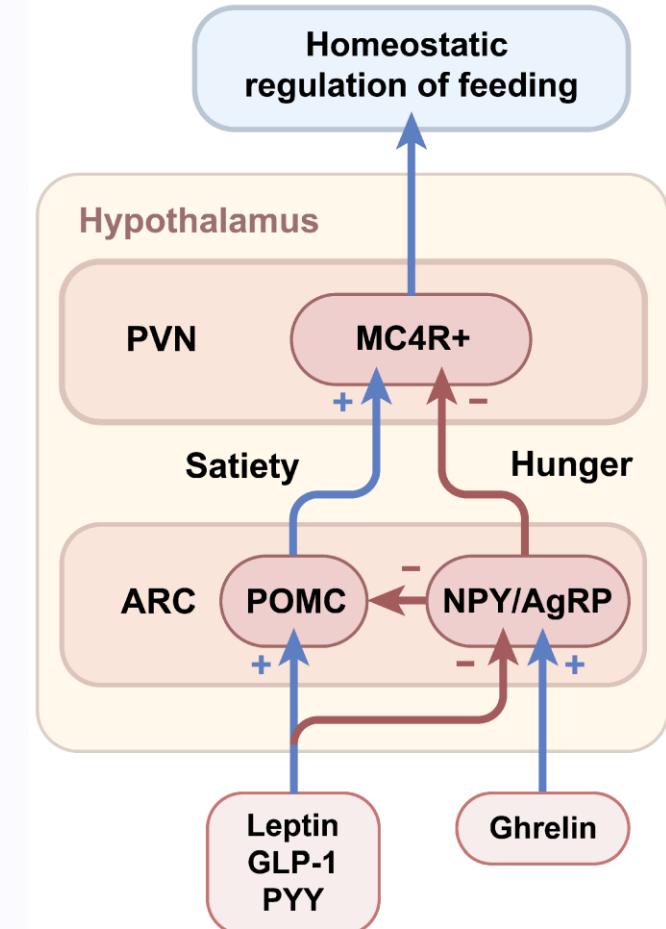
**Mecanismo:** Agonista triplo dos receptores GIP, GLP-1 e glucagon.

**Posologia:** Injeção subcutânea semanal.

Doses estudadas: Variam de 1 mg a 12 mg por semana.

**Estudo TRIUMPH-1 (Fase 2):** Perda de peso média de até 24,2% com as doses mais altas em 48 semanas.

A introdução de Tirzepatida e Retatrutida representa avanços significativos no tratamento da obesidade, oferecendo maior eficácia na perda de peso e melhorias metabólicas em comparação com terapias anteriores.



# Principais Estudos Clínicos em Obesidade



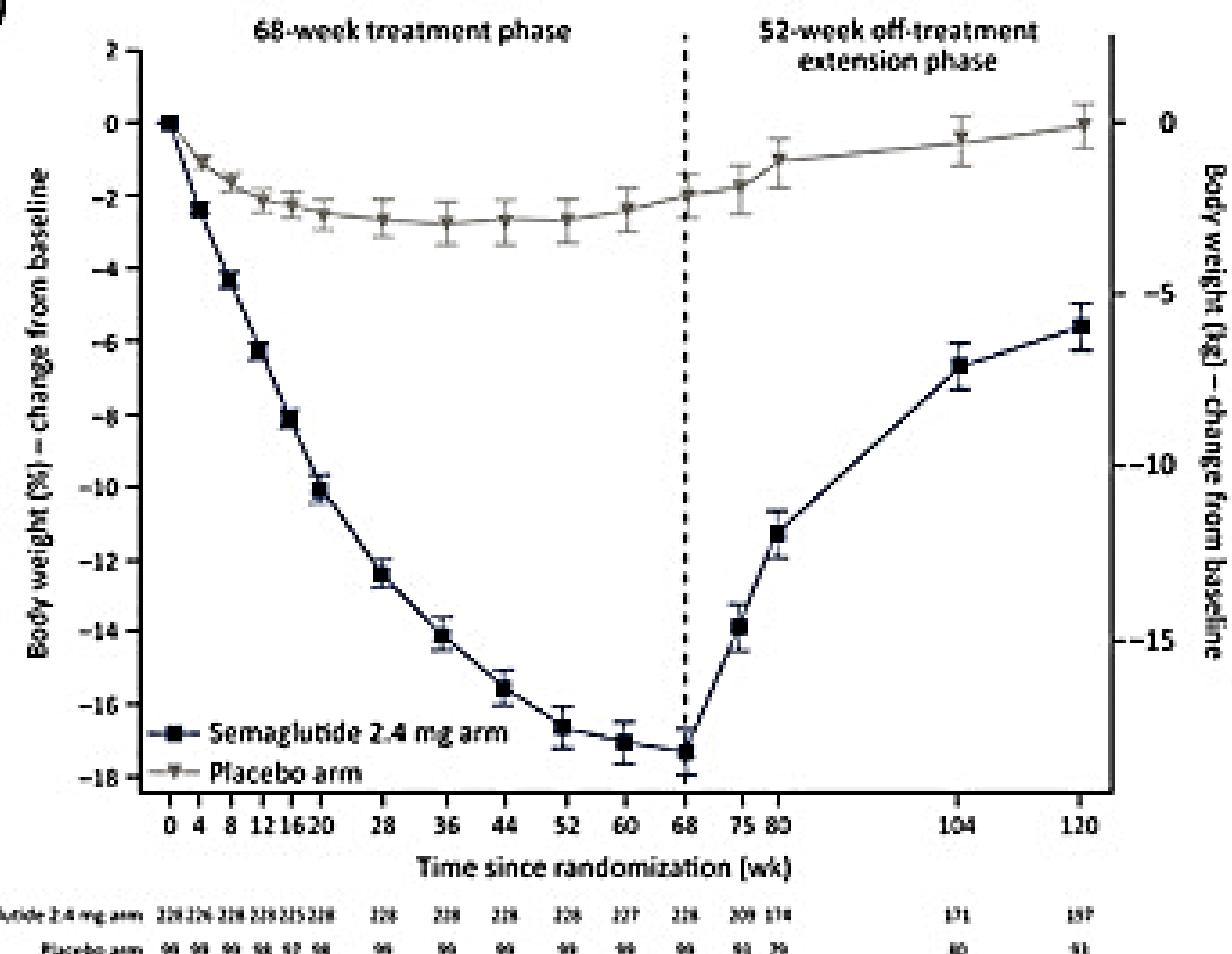
- 1 — STEP 1 (NEJM, 2021)  
Semaglutida 2,4mg vs placebo por 68 semanas  
Perda média de 14,9% do peso corporal vs 2,4% com placebo  
86,4% dos pacientes atingiram perda  $\geq 5\%$  do peso
- 2 — STEP 2 (Lancet, 2021)  
Semaglutida em pacientes com diabetes tipo 2  
Perda média de 9,6% do peso corporal com 2,4mg  
Melhora significativa no controle glicêmico
- 3 — SCALE (NEJM, 2015)  
Liraglutida 3,0mg vs placebo por 56 semanas  
Perda média de 8,0% do peso vs 2,6% com placebo  
63,2% dos pacientes atingiram perda  $\geq 5\%$  do peso
- 4 — SURMOUNT-1 (NEJM, 2022)  
Tirzepatida em diferentes doses por 72 semanas  
Perda média de até 22,5% do peso corporal na maior dose  
Eficácia superior aos análogos de GLP-1 isolados

## Health and Well-Being Coaching Adjuvant to GLP-1 Induced Weight Loss

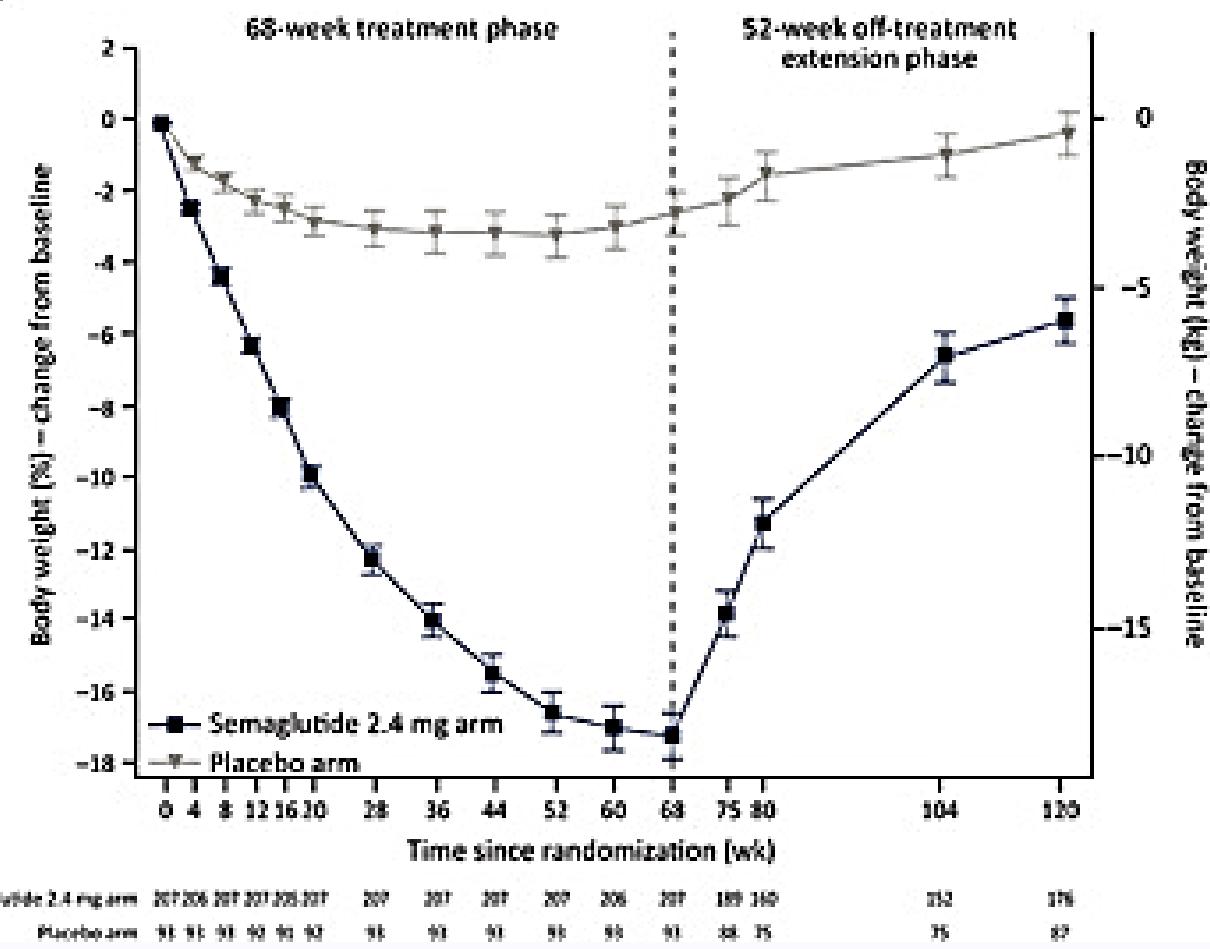
Importante dizer que a prescrição de GLP-1 não cura a obesidade, mas a trata de forma muito semelhante à que um medicamento para pressão arterial atenua a hipertensão. Remova a medicação e, na ausência de uma intervenção significativa e contínua de medicina do estilo de vida, o reganho de peso ocorrerá no paciente obeso com a mesma certeza que a pressão arterial cronicamente alta retornará no paciente hipertenso.

**Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal  
of semaglutide: The STEP 1 trial extension**

(A)

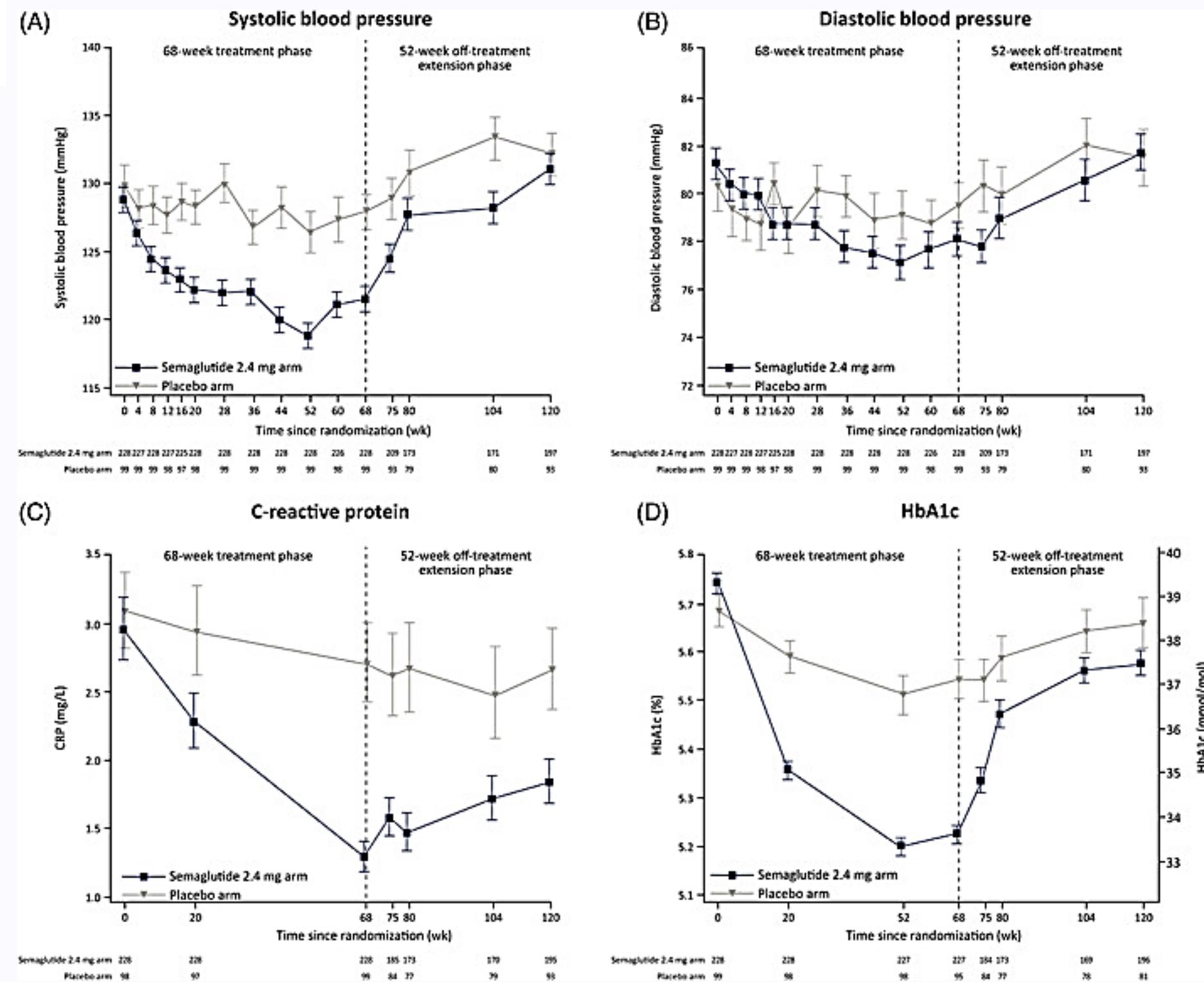


(C)



Um ano após a suspensão da administração subcutânea semanal de 2,4 mg de semaglutida e a intervenção no estilo de vida, os participantes recuperaram dois terços da perda de peso anterior, com alterações semelhantes nas variáveis cardiométrabólicas. Os resultados confirmam a cronicidade da obesidade e sugerem que o tratamento contínuo é necessário para manter a melhora do peso e da saúde.

**Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal  
of semaglutide: The STEP 1 trial extension**



**QUESTION** What effect does continued treatment with subcutaneous semaglutide, 2.4 mg once weekly, have on the maintenance of body weight loss in adults with overweight or obesity without diabetes?

**CONCLUSION** Among adults with overweight or obesity who completed a 20-week run-in of semaglutide treatment, maintaining treatment with semaglutide vs switching to placebo resulted in continued weight loss over the following 48 weeks.

#### POPULATION

634 Women  
169 Men



Adults with body mass index of at least 30 (or  $\geq 27$  with  $\geq 1$  weight-related comorbidity) and without diabetes

Mean age: 46 years

#### LOCATIONS

73 Sites  
in 10 countries



#### INTERVENTION



#### Continued semaglutide

Continued to receive semaglutide, 2.4 mg once weekly, for 48 weeks (after 20-week run-in period with semiglutide)

#### Placebo

Switched to once-weekly placebo for 48 weeks (after 20-week run-in period with semaglutide)

#### PRIMARY OUTCOME

Percent change in body weight from week 20 to week 68

#### FINDINGS

Mean body weight change from week 20 to week 68

#### Continued semaglutide

Weight change: **-7.9%**

#### Placebo

Weight change: **+6.9%**

Between-group difference in percent change in body weight was statistically significant:

**-14.8 percentage points**

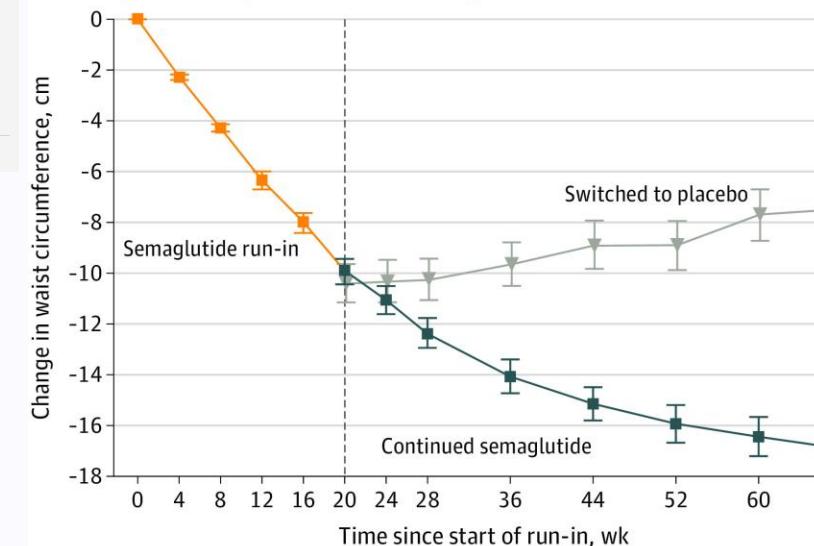
(95% CI, -16.0 to -13.5);  $P < .001$

© AMA

**Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity**  
The STEP 4 Randomized Clinical Trial

Domenica Rubino, MD<sup>1</sup>; Niclas Abrahamsson, MD<sup>2</sup>; Melanie Davies, MD<sup>3,4</sup>; et al

**A** Mean change in waist circumference during the entire trial (weeks 0–68; observed in-trial data)



No. of participants

Semaglutide run-in

803 801 803 802 800

Continued semaglutide

535 527 531

525

523

521

515

518

Switched to placebo

268 266 264

258

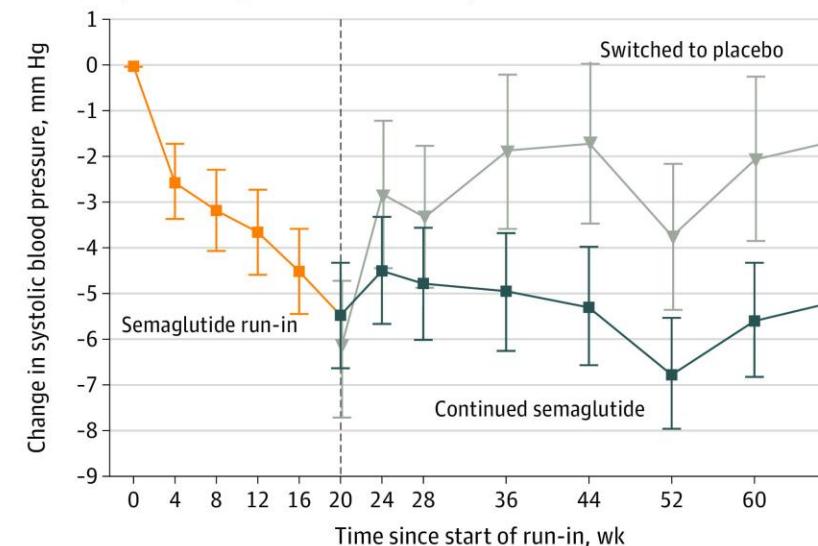
259

254

245

248

**B** Mean change in systolic blood pressure during the entire trial (weeks 0–68; observed in-trial data)



No. of participants

Semaglutide run-in

803 803 803 802 801

Continued semaglutide

535 527 531

525

522

522

515

518

Switched to placebo

268 267 265

258

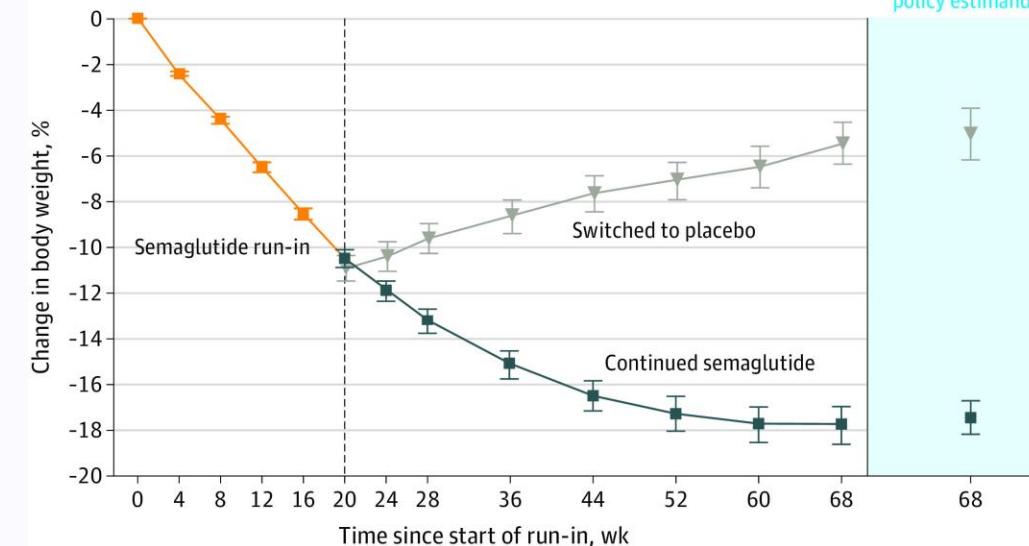
258

254

246

248

**C** Mean percent change in body weight during the entire trial (weeks 0–68; observed in-trial data)



No. of participants

Semaglutide run-in

803 803 803 802 801

Continued semaglutide

535 527 531

525

523

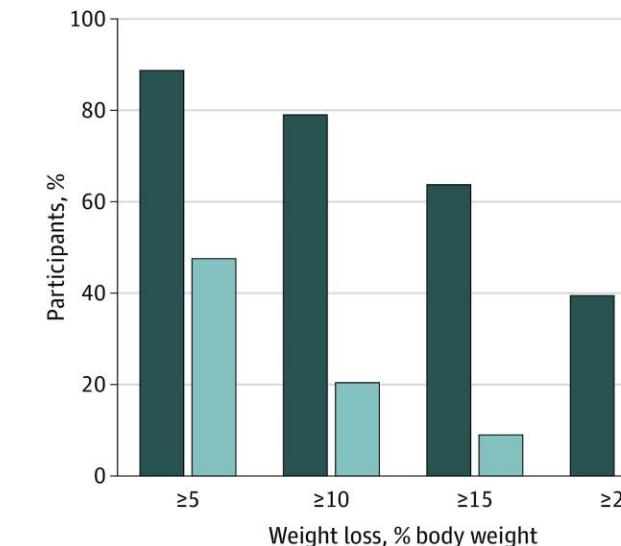
521

516

520

535  
268 267 265

**D** Proportion of participants achieving thresholds of weight loss during the entire trial (weeks 0–68; observed in-trial data)



20 weeks of semaglutide run-in + 48 weeks of continued semaglutide, 2.4 mg/wk (n=520)  
20 weeks of semaglutide run-in + 48 weeks of placebo (n=250)



# Efeitos Colaterais Comuns e Gestão

(3)

## Náuseas e Vômitos

**Incidência:** 20-40% dos pacientes (náuseas),  
5-10% (vômitos)

### Intervenções:

- Titulação gradual da dose
- Refeições menores e mais frequentes
- Redução de gorduras nas refeições
- Evitar alimentos com forte odor
- Em casos graves: antieméticos

## Constipação e Diarreia

**Incidência:** 15-20% (constipação), 10-15%  
(diarreia)

### Intervenções:

- Aumento da ingestão de fibras solúveis
- Hidratação adequada (mínimo 2L/dia)
- Atividade física regular
- Prebióticos e probióticos
- Medicamentos apenas se necessário

## Hipoglicemia

**Incidência:** Baixa (< 5%), maior risco em  
pacientes usando insulina ou sulfonilureias

### Intervenções:

- Ajuste prévio de outros antidiabéticos
- Monitoramento glicêmico regular
- Reconhecimento de sintomas
- Planejamento de lanches pré-exercício

# Principais Análogos de GLP-1: Perfil de Efeitos Colaterais e Gestão

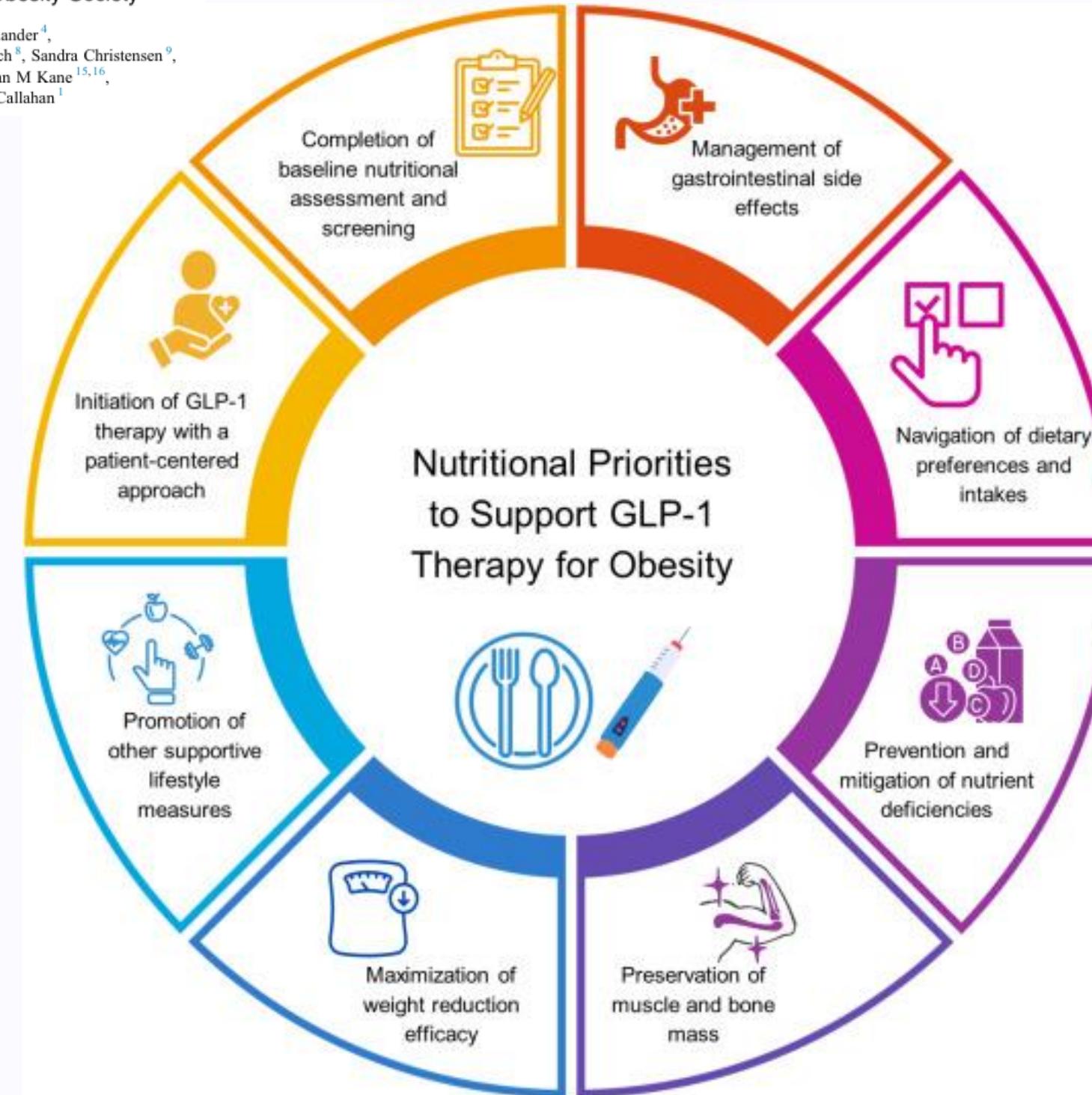
Os análogos de GLP-1 e GIP, como a Semaglutida, Liraglutida e Tirzepatida, possuem um perfil de segurança bem estabelecido, com efeitos colaterais predominantemente gastrointestinais. A incidência e a intensidade podem variar ligeiramente entre as classes de medicamentos e as doses, sendo a titulação gradual uma estratégia chave para a gestão.

Efeito Colateral	Semaglutida (Ozempic/Wegovy)	Liraglutida (Victoza/Saxenda)	Tirzepatida (Mounjaro/Zepbound)
Náuseas e Vômitos	Comuns, especialmente no início e durante a titulação. Geralmente leves a moderados.	Comuns, similar à semaglutida, com incidência no início do tratamento.	Comuns, mas geralmente bem tolerados com titulação lenta. Podem ser menos intensos em algumas pessoas.
Diarreia	Relatada por uma parcela dos pacientes.	Similar à semaglutida.	Relatada por uma parcela dos pacientes.
Constipação	Observada em alguns pacientes.	Similar à semaglutida.	Observada em alguns pacientes.
Hipoglicemia	Baixo risco em monoterapia. Aumenta quando combinado com sulfonilureias ou insulina.	Baixo risco em monoterapia. Aumenta quando combinado com sulfonilureias ou insulina.	Baixo risco em monoterapia. Aumenta quando combinado com sulfonilureias ou insulina.
Outros (Menos Comuns)	Dispepsia, dor abdominal, fadiga.	Dispepsia, dor abdominal, fadiga.	Dispepsia, dor abdominal, fadiga.

A gestão dos efeitos colaterais, principalmente os gastrointestinais, baseia-se em estratégias como a titulação lenta da dose, a ingestão de refeições menores e mais frequentes, a redução de gorduras e a boa hidratação. O monitoramento contínuo da tolerabilidade e o ajuste individualizado da dose são essenciais para o sucesso do tratamento.

Nutritional priorities to support GLP-1 therapy for obesity: a joint Advisory from the American College of Lifestyle Medicine, the American Society for Nutrition, the Obesity Medicine Association, and The Obesity Society

Dariush Mozaffarian <sup>1,\*</sup>, Monica Agarwal <sup>2</sup>, Monica Aggarwal <sup>3</sup>, Lydia Alexander <sup>4</sup>, Caroline M Apovian <sup>5</sup>, Shagun Bindlish <sup>6</sup>, Jonathan Bonnet <sup>7</sup>, W Scott Butsch <sup>8</sup>, Sandra Christensen <sup>9</sup>, Eugenia Giansos <sup>10</sup>, Mahima Gulati <sup>11</sup>, Alka Gupta <sup>12,13</sup>, Debbie Horn <sup>14</sup>, Ryan M Kane <sup>15,16</sup>, Jasdeep Saluja <sup>17</sup>, Deepa Sannidhi <sup>18</sup>, Fatima Cody Stanford <sup>19,20</sup>, Emily A Callahan <sup>1</sup>



**Aporte calórico:** déficit moderado de 500–1000 kcal/dia, ajustado a cada reavaliação (meta  $\approx$  -0,5% a -1% peso/semana).

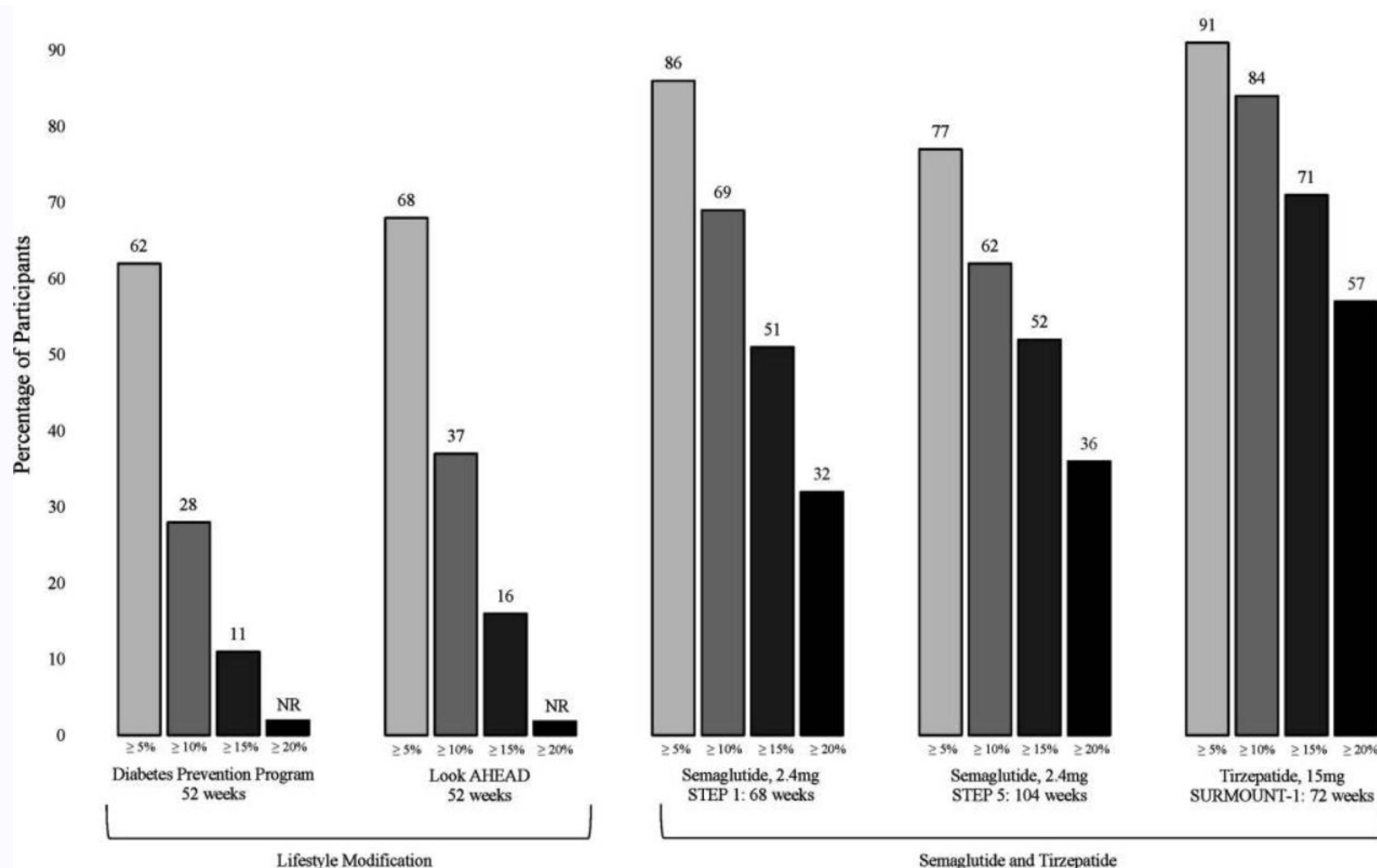
**Distribuição de macronutrientes** (adaptada a tolerância digestiva e controle glicêmico):

- **Proteínas:** 1–1,2 g/kg peso/dia, distribuídas pelo menos em três refeições para reduzir a perda de massa magra.
  - **Carboidratos:** 35–45% do VET, priorizando maior qualidade e fibrosos (leguminosas, grãos integrais, hortaliças, frutas inteiras).
  - **Gorduras:** 20–35% do VET, com ênfase em mono e poli-insaturadas (azeite, oleaginosas, sementes, peixes gordos).
- 
- **Fracionamento alimentar:** 4–5 pequenas refeições/dia para reduzir desconforto gástrico e melhorar tolerância.
  - **Mastigação lenta e pausada:** intensifica os estímulos sacietogênico e evita sobrecarga no esvaziamento gástrico.
  - **Texturas adaptadas:** priorizar preparações macias ou levemente pastosas nos dias de maior sintoma GI.
  - **Alta densidade nutricional:** cada refeição deve conter proteína magra, fibra e gordura boa para maximizar saciedade com menor volume.
  - **Adequar ingestão de eletrólitos e hídrica:** A adequada ingestão hídrica na presença de diarreia/constipação; a ingestão adequada de eletrólitos, inclusive sódio, é importante em quadros de diarreia, bastante comum sintomas de distúrbio de eletrólitos em pacientes utilizando análogos de GLP-1. A ingestão de água sugerida é de 2,2L para mulheres e 3L para homens.
  - **Fibras:** 25-35g

# The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities

Thomas A. Wadden<sup>1</sup> · Ariana M. Chao<sup>2</sup> · Molly Moore<sup>1</sup> · Jena S. Tronieri<sup>1</sup> · Adam Gilden<sup>3</sup> · Anastassia Amaro<sup>4</sup> ·  
Sharon Leonard<sup>1</sup> · John M. Jakicic<sup>5</sup>

Accepted: 22 October 2023 / Published online: 2 December 2023  
© The Author(s) 2023



## Behavioral Treatment of Obesity

Meghan L. Butryn, Ph.D.<sup>1</sup>, Victoria Webb, B.A.<sup>2</sup>, and Thomas A. Wadden, Ph.D.<sup>2</sup>

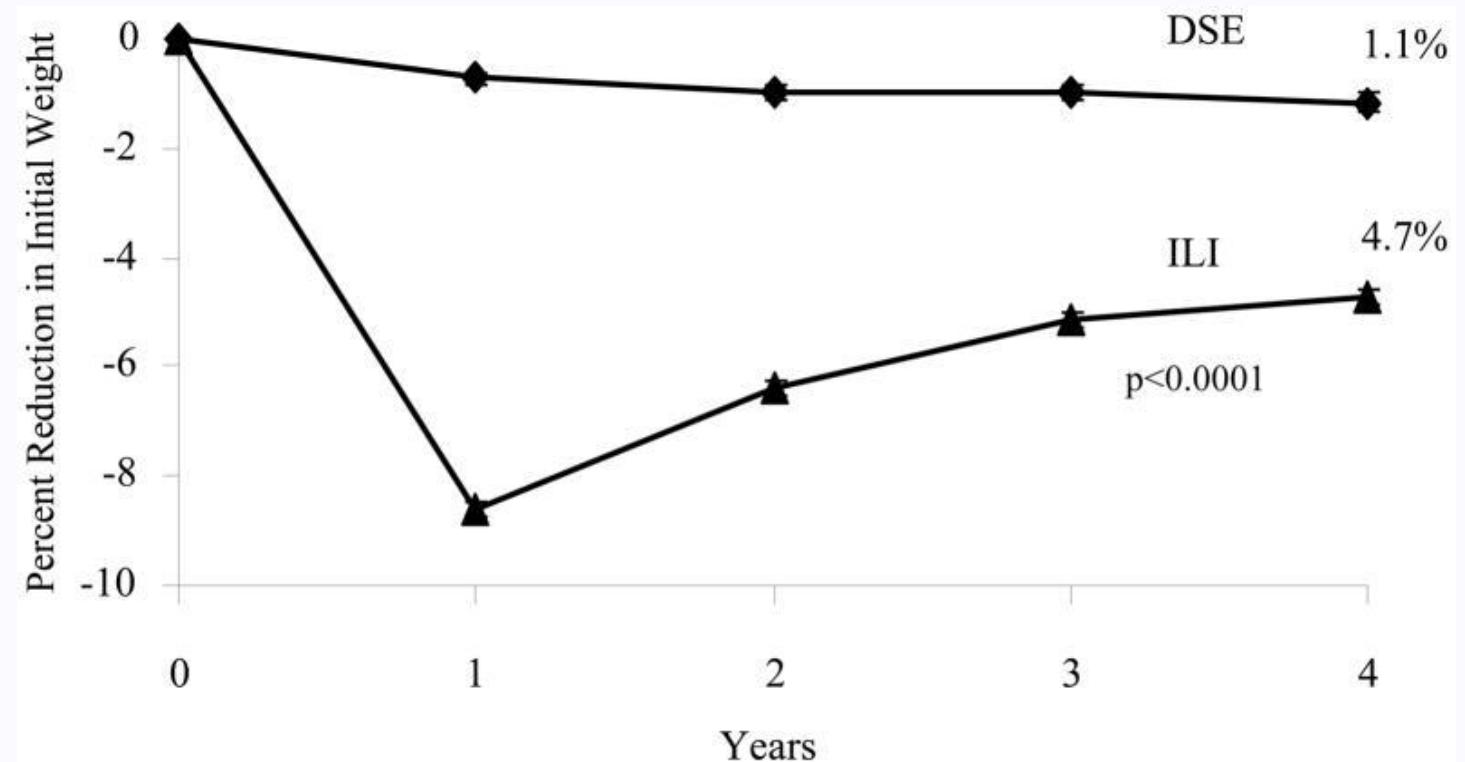
<sup>1</sup>Drexel University, Philadelphia, PA

<sup>2</sup>University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Os participantes do ILI tiveram uma perda de peso média de 4,7%, em comparação com 1,0% significativamente menor para aqueles no DSE. Considerado uma maiores perdas de peso alcançadas com uma intervenção de estilo de vida em 4 anos, ligeiramente maior do que a perda obtida no DPP no mesmo período.

O desenho do estudo do Look AHEAD impede que os pesquisadores avaliem os benefícios dos contatos de tratamento duas vezes por mês (ou os outros componentes da intervenção) na manutenção das perdas de peso alcançadas no final do primeiro ano.

- Encontros mensais, sendo mais frequentes nos primeiros meses e ano.
- Encontros individuais e, se possível, elaboração de um grupo.
- Do 2º ao 4º ano, os participantes do ILI tiveram uma reunião presencial (de 20 a 25 minutos) por mês com seu conselheiro de estilo de vida.
- Contato mensal adicional por telefone (de 5 a 15 minutos) ou e-mail.
- Os participantes também tiveram a oportunidade (mas não foram obrigados a comparecer) de sessões mensais em grupo aberto, nas quais puderam se pesar e receber novos diários para monitorar seu peso, ingestão alimentar e atividade física.



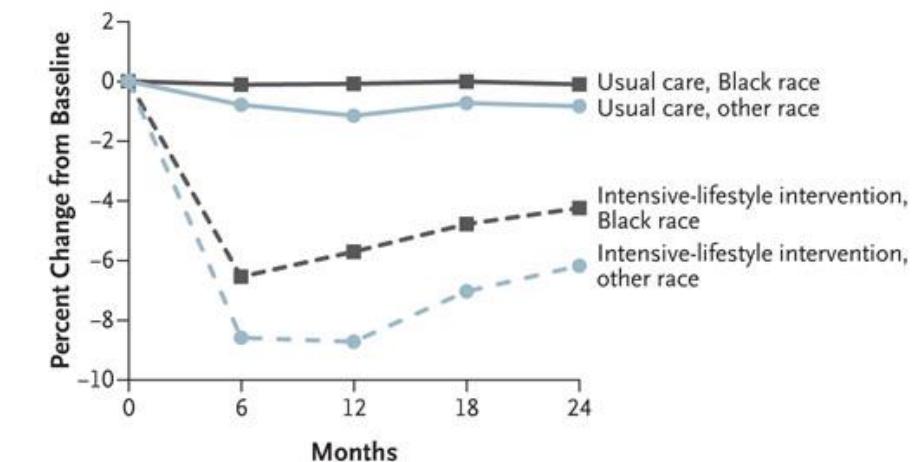
**Indivíduos com obesidade refratária devem receber apoio do paciente-profissional por tempo indeterminado para facilitar a manutenção do peso perdido.**

## Weight Loss in Underserved Patients —A Cluster-Randomized Trial

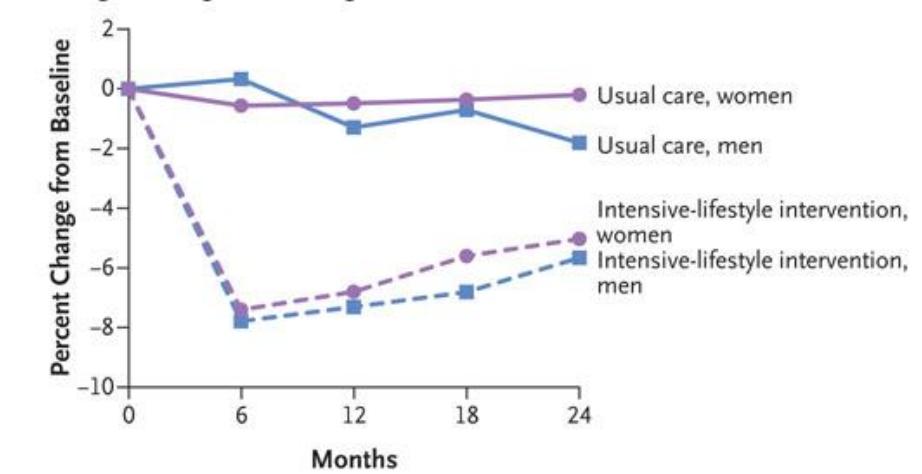
Peter T. Katzmarzyk, Ph.D., Corby K. Martin, Ph.D., Robert L. Newton, Jr., Ph.D., John W. Apolzan, Ph.D., Connie L. Arnold, Ph.D., Terry C. Davis, Ph.D., Eboni G. Price-Haywood, M.D., Kara D. Denstel, M.P.H., Emily F. Mire, M.S., Tina K. Thethi, M.D., Phillip J. Brantley, Ph.D., William D. Johnson, Ph.D., Vivian Fonseca, M.D., Jonathan Gugel, M.D., Kathleen B. Kennedy, Ph.D., Carl J. Lavie, M.D., Daniel F. Sarpong, Ph.D., and Benjamin Springgate, M.D.

- Para os pacientes no grupo de estilo de vida intensivo, a meta pessoal era uma perda de 10% no peso corporal; os pacientes receberam treinamento sobre como definir suas próprias metas e desenvolver planos de ação para alimentação e atividade física.
- O foco inicial da intervenção foi em alimentos com porções controladas (por exemplo, bananas, maçãs, sopas e pratos principais congelados) e no fornecimento de alimentos pré-embalados e shakes substitutos de refeição durante o primeiro mês.
- Após o primeiro mês, os pacientes receberam instruções sobre como comprar, preparar e embalar alimentos para gerenciar o tamanho das porções e a ingestão de energia.
- Uma calculadora de perda de peso foi usada para calcular metas personalizadas de ingestão de energia para cada paciente que resultariam em perda de peso de 10% em 6 meses e foi então usada para criar um gráfico de peso que mostrava a perda de peso prevista de cada paciente ao longo do tempo.
- Os pacientes receberam uma balança eletrônica e foram encorajados a se pesar diariamente. Os pesos diários foram plotados automaticamente no gráfico de peso, que estava disponível para os pacientes e seus treinadores de saúde e permitia que os treinadores monitorassem a perda de peso e adaptassem a intensidade da intervenção.

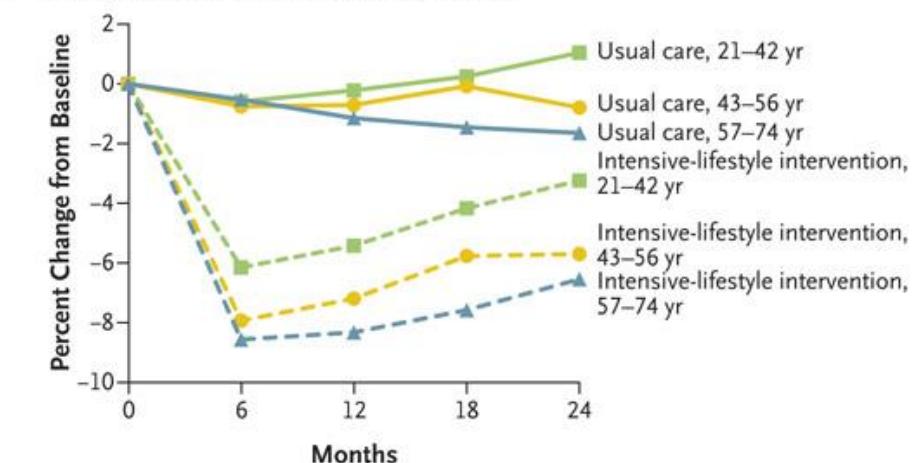
**A Change in Weight According to Race**



**B Change in Weight According to Sex**



**C Change in Weight According to Age Group**



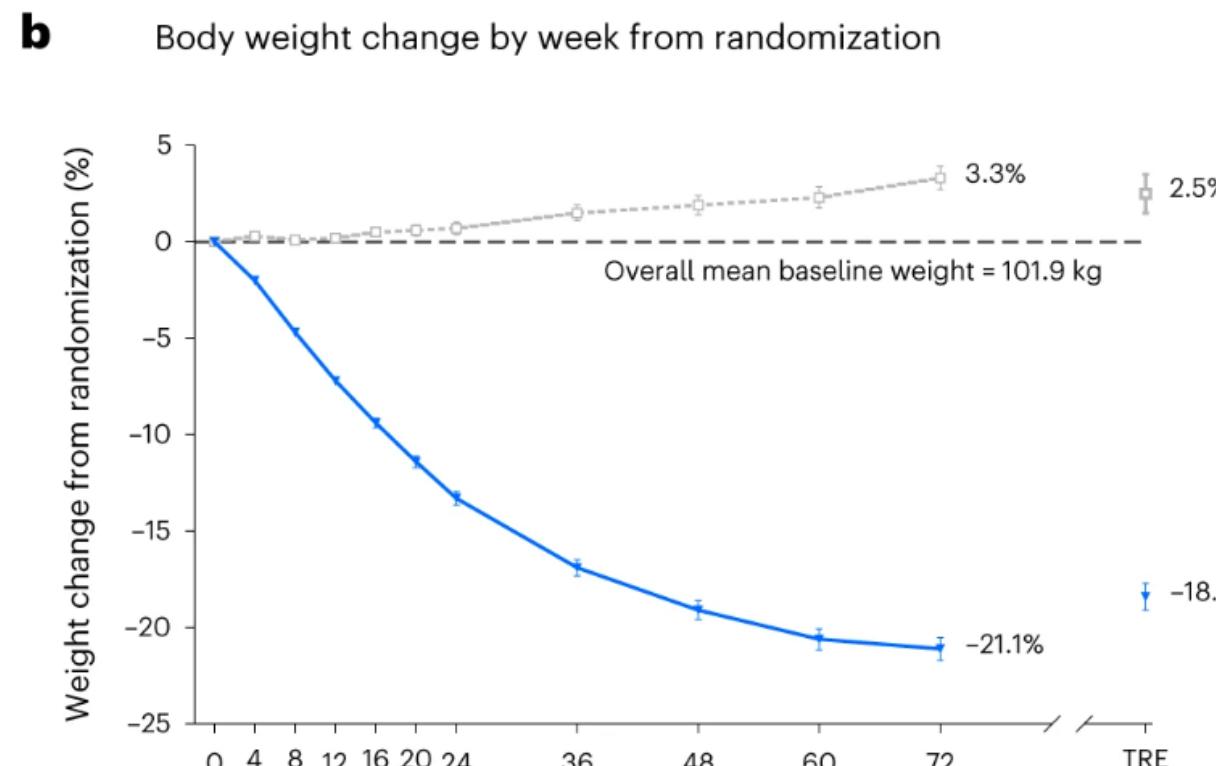
## Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial

Received: 18 August 2023

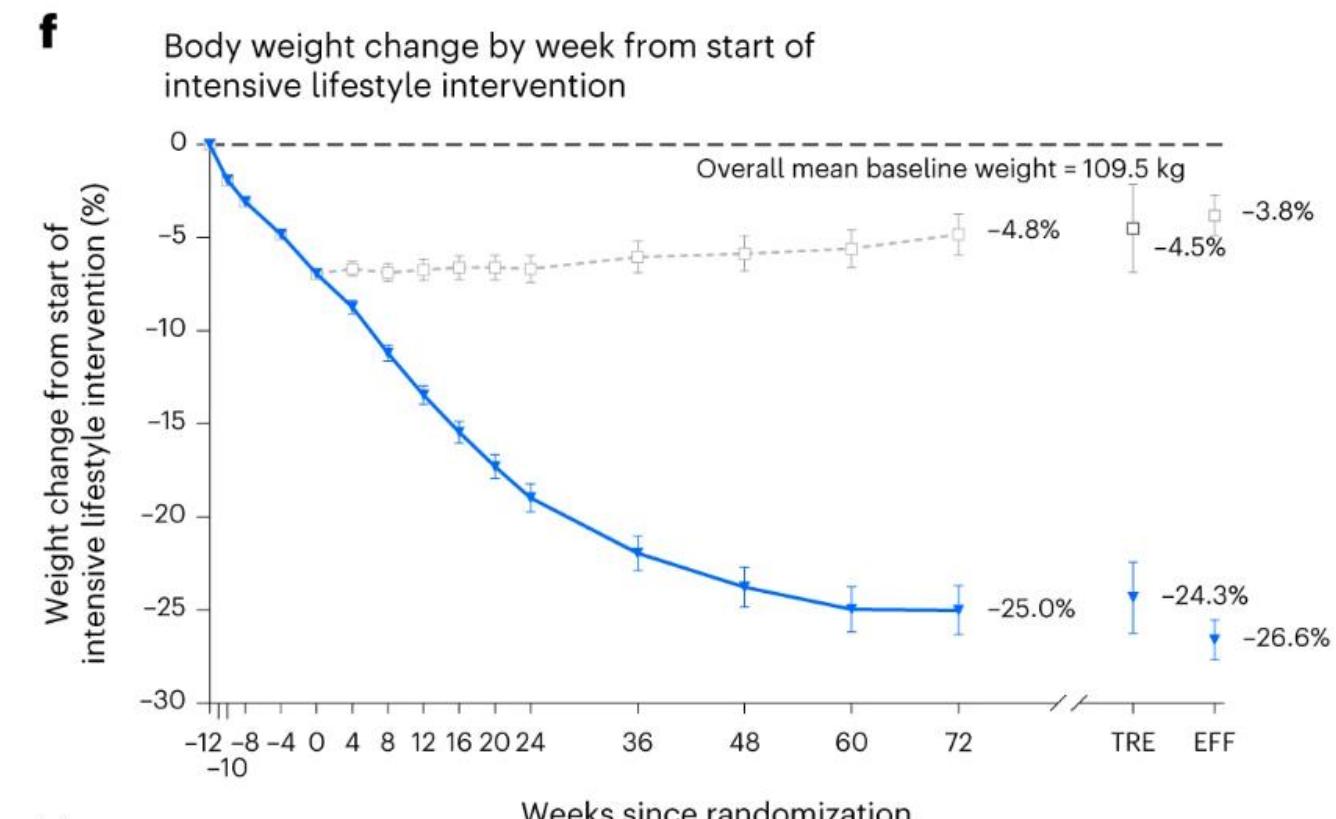
Accepted: 15 September 2023

Published online: 15 October 2023

Thomas A. Wadden<sup>1</sup>✉, Ariana M. Chao<sup>2</sup>, Sriram Machineni<sup>3</sup>, Robert Kushner<sup>4</sup>,  
Jamy Ard<sup>5</sup>, Gitanjali Srivastava<sup>6,7</sup>, Bruno Halpern<sup>8</sup>, Shuyu Zhang<sup>9</sup>,  
Jiaxun Chen<sup>9</sup>, Mathijs C. Bunck<sup>9</sup>, Nadia N. Ahmad<sup>9</sup> & Tammy Forrester<sup>10,9</sup>



No. of participants	Weeks since randomization									
	0	4	8	12	16	20	24	36	48	72
Tirzepatide MTD	284	278	268	262	250	240	232	227	221	218
Placebo	291	285	265	251	232	218	205	202	200	200



No. of participants	Weeks since randomization									
	0	4	8	12	16	20	24	36	48	72
Tirzepatide MTD	287	287	283	279	279	273	266	261	262	287
Placebo	292	292	288	268	260	242	228	218	223	284

**Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events  
in Patients Treated with GLP-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary  
Expert Consensus**

by Juan J. Gorgojo-Martínez 1,†, Pedro Mezquita-Raya 2,†, Juana Carretero-Gómez 3 , Almudena Castro 4,  
Ana Cebrián-Cuenca 5 , Alejandra de Torres-Sánchez 2, María Dolores García-de-Lucas 6, Julio Núñez 7 ,  
Juan Carlos Obaya 8, María José Soler 9, José Luis Górriz 10,\*  and Miguel Ángel Rubio-Herrera 11 

Diretrizes para pacientes.

**Recomendações para minimizar a ocorrência/gravidade de eventos adversos gastrointestinais  
ao iniciar a terapia com GLP-1 AR**

**Recomendações gerais**

Observe as orientações da ficha de dados quanto à posologia e modo de administração

Melhore os hábitos alimentares

Coma devagar

Coma somente se estiver com muita fome

Coma porções menores

Evite deitar-se após as refeições

Pare de comer em caso de sensação de saciedade

Aumente a frequência das refeições

Evite beber com canudo

Coma sem distrações e aproveite para saborear a comida

Tente não ser muito ativo depois de comer

Evite comer muito perto da hora de dormir

Adapte a composição dos alimentos às suas necessidades

Escolha alimentos fáceis de digerir e dietas com baixo teor de gordura  
(concentre-se em alimentos leves)

Use forno, chapa para cozinhar ou panela para ferver

Aumente a ingestão de líquidos, especialmente bebidas claras e frescas (em pequenos goles), mas não tanto a ponto de fazer você se sentir muito cheio

Alimentos saudáveis que contenham água (sopas, iogurte líquido, gelatina e outros)

Evite refeições doces

Evite molhos, alimentos picantes, alimentos enlatados, molhos que não sejam caseiros

Tome um pouco de ar fresco e faça algum exercício leve

Mantenha um diário alimentar, pois pode ser útil identificar alimentos ou horários de refeições que pioram a situação

**Recomendações adicionais para pacientes com náuseas**

Desde que tenham passado 30 minutos desde a última dose de GLP-1 RA, coma alimentos capazes de aliviar os sintomas de náusea, como biscoitos, maçãs, hortelã, raiz de gengibre ou bebidas à base de gengibre

Evite cheiros fortes

## Recomendações adicionais para pacientes com vômitos

Tenha especial cuidado com a hidratação

Coma quantidades menores de comida em refeições mais frequentes

## Recomendações adicionais para pacientes com diarreia

Hidratação generosa, por exemplo com água, limão e uma colher de chá de bicarbonato

Evite bebidas isotônicas destinadas ao uso em atividades esportivas

Evite laticínios, sucos ou refeições laxantes, café, bebidas alcoólicas, refrigerantes, alimentos muito frios ou muito quentes, produtos com adoçantes terminados em “ol” (sorbitol, manitol, xilitol, maltitol), incluindo doces e gomas de mascar

Evite (ou reduza temporariamente a ingestão de) alimentos com alto teor de fibras \*, como grãos e sementes, como cereais, nozes, sementes, arroz, cevada, pão integral ou assados, vegetais como alcachofras, espargos, feijões, repolho, couve-flor, alho e sais de alho, lentilhas, cogumelos, cebolas, ervilhas-tortas, frutas com casca, maçãs, damascos, amoras, cerejas, manga, nectarinas, peras, ameixas

Coma caldo de galinha, arroz, cenoura, frutas bem maduras sem casca

## Recomendações adicionais para pacientes com constipação

Certifique-se de que a quantidade de fibras na sua dieta seja adequada

Aumentar a atividade física

Garanta que sua dieta seja saudável e equilibrada

Beba grandes quantidades de água (ou outros líquidos sem açúcar)

## Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with GLP-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus

by Juan J. Gorgojo-Martínez <sup>1,†</sup>, Pedro Mezquita-Raya <sup>2,†</sup>, Juana Carretero-Gómez <sup>3</sup> , Almudena Castro <sup>4</sup>, Ana Cebrián-Cuenca <sup>5</sup> , Alejandra de Torres-Sánchez <sup>2</sup>, María Dolores García-de-Lucas <sup>6</sup>, Julio Núñez <sup>7</sup> , Juan Carlos Obaya <sup>8</sup>, María José Soler <sup>9</sup>, José Luis Górriz <sup>10,\*</sup>  and Miguel Ángel Rubio-Herrera <sup>11</sup> 

Recomendações adicionais quando a AR GLP-1 for excepcionalmente grave ou/e persistente

Em caso de persistência de náuseas e/ou vômitos, evitar bebidas durante as refeições, preferindo tomá-las entre 30 e 60 minutos antes e/ou depois das refeições.

Se náuseas, vômitos, diarreia e/ou constipação persistirem apesar de seguir todas as diretrizes descritas acima, informe o profissional de saúde o mais rápido possível.

- Se ocorrerem eventos adversos gastrointestinais durante a fase de aumento da dose, os profissionais de saúde podem modificar o cronograma planejado implementando um ou vários dos seguintes pontos.
- Prolongue a duração da fase de escalonamento da dose (mais 2 a 4 semanas com a dose anterior ou suspensão temporária).
- Evite o aumento da dose enquanto os efeitos colaterais gastrointestinais persistirem.
- Se ocorrer um evento adverso gastrointestinal ao aumentar a dose, volte a tomar a dose mais baixa e mantenha-a por alguns dias. Em seguida, aumente a dose gradualmente, aproveitando a caneta injetora multidose, quando disponível.
- Em caso de limitações persistentes de tolerabilidade, estabelecer uma dose inferior à máxima recomendada pela ficha técnica como dose de manutenção.
- Suspenda o tratamento temporariamente até a resolução dos eventos adversos e então retome o tratamento.

## **Café da Manhã (~250 kcal)**

- 25 g de farelo de aveia (5g fibra, 17g CHO)
- 150 ml de bebida vegetal sem açúcar ou leite desnatado
- 1 colher de chá de chia (5 g)
- ½ maçã ralada (50 g) com canela

### **Macros:**

C: 25 g | P: 7 g | G: 7 g | Fibras: 7 g

**Observação:** textura semilíquida, rica em fibras solúveis, promove saciedade e facilita digestão.

## **Lanche da Manhã (~150 kcal)**

- 1 iogurte proteico sem açúcar (120 g) – ≥12 g de proteína
- 1 colher de sopa de psyllium (ou 1/2 colher, se for início de uso)

### **Macros:**

C: 6 g | P: 13 g | G: 4 g | Fibras: 5 g

**Observação:** combinação funcional para o intestino, com boa tolerância gástrica.

## **Almoço (~350 kcal)**

- 100 g filé de frango grelhado ou cozido
- 3 colheres de sopa de arroz integral (90 g cozido)
- ½ concha de lentilha (50 g cozida)
- Legumes cozidos: cenoura, abobrinha, vagem (100 g)
- 1 colher de chá de azeite extra virgem (5 g)

### **Macros:**

C: 30 g | P: 28 g | G: 12 g | Fibras: 7 g

**Observação:** proteína magra + fibras insolúveis cozidas + gordura boa para o trânsito intestinal.

## **Lanche da Tarde (~150 kcal)**

- 1 fatia média de mamão (120 g)
- 1 colher de sopa de semente de girassol (10 g) ou abóbora
- Chá de hortelã ou gengibre sem açúcar

### **Macros:**

C: 15 g | P: 3 g | G: 7 g | Fibras: 3 g

**Observação:** mamão fornece enzimas digestivas naturais; semente dá gordura boa e fibra insolúvel leve.

## **Jantar (~300 kcal)**

2 ovos mexidos com azeite (100 g)

Purê de couve-flor com 1 colher de sopa de farelo de aveia (100 g couve-flor)

Mix de brócolis e chuchu cozidos (80 g)

1 colher de chá de azeite

### **Macros:**

C: 15 g | P: 25 g | G: 10 g | Fibras: 4 g

**Observação:** jantar com excelente digestibilidade, alta saciedade e baixa fermentação intestinal.

## **Total estimado (média):**

**Calorias:** 1100–1200 kcal

**Carboidratos:** 95–105 g ( $\approx$  40%)

**Proteínas:** 85–90 g ( $\approx$  30%)

**Gorduras:** 35–38 g ( $\approx$  30%)

**Fibras totais:** 25–26 g



# Estratégias para Minimizar Reganho de Peso

## Monitoramento Contínuo

- Pesagem semanal durante manutenção
- Ajuste imediato caso haja reganho > 2kg
- Acompanhamento trimestral com equipe
- Avaliação periódica da composição corporal

## Ajuste Nutricional Progressivo

- Aumento gradual das calorias (+100-200 kcal/semana)
- Manutenção da adequação proteica (1,2-1,5g/kg/dia)
- Plano alimentar flexível e sustentável
- Adaptações para eventos sociais

## Intensificação da Atividade Física

- Aumento progressivo para 300 min/semana de aeróbico
- Mínimo de 3 sessões/semana de treinamento resistido
- Incorporação de atividades prazerosas no cotidiano
- Monitoramento com tecnologia (apps, wearables)

## Estratégia Farmacológica

- Manutenção do GLP-1 em dose efetiva mínima
- Reajuste de dose se necessário
- Considerar medicamentos adjuvantes específicos
- Plano de descontinuação gradual se possível

**The Role of Lifestyle Modification with Second-Generation Anti-obesity Medications: Comparisons, Questions, and Clinical Opportunities**

Thomas A. Wadden<sup>1</sup> · Ariana M. Chao<sup>2</sup> · Molly Moore<sup>1</sup> · Jena S. Tronieri<sup>1</sup> · Adam Gilden<sup>3</sup> · Anastassia Amaro<sup>4</sup> ·  
Sharon Leonard<sup>1</sup> · John M. Jakicic<sup>5</sup>

Accepted: 22 October 2023 / Published online: 2 December 2023  
© The Author(s) 2023

O automonitoramento alimentar frequente não parece ser necessário para a perda de peso bem-sucedida com medicamentos anti-obesidade de segunda geração, PORÉM, a frequência de automonitoramento e contatos de intervenção de estilo de vida, para adotar um padrão alimentar mais saudável pode ser substancialmente maior do que a necessária para perder peso.

Indivíduos que optam por interromper as medicações, recuperam cerca de dois terços do peso perdido no ano seguinte. No entanto, observamos clinicamente que uma pequena minoria de pacientes mantém grande parte de sua perda de peso após a retirada da medicação. Por 2 a 3 meses antes de interromper os análogos de glp-1, os pacientes devem ser auxiliados na adoção de um programa comportamental de manutenção da perda de peso.

Melhor compreensão dos efeitos da interrupção das medicações em aspectos **subjetivos e objetivos** do **apetite** e do **comportamento** alimentar pode ajudar os pacientes a lidar com os desafios nas primeiras semanas e meses após a interrupção do medicamento. Reduzir gradualmente a dose do medicamento, ao longo de 2 a 3 meses, da mesma forma que foi introduzido gradualmente, pode ajudar a facilitar a descontinuação.

## Análise da Cadeia Comportamental em Ambientes de Alta Densidade Alimentar

A alta reatividade a estímulos (comum na obesidade) e o efeito de atenuação do GLP-1 sobre a resposta dopaminérgica se encontram em ambientes repletos de comida. A estratégia não é simplesmente "evitar o ambiente", mas **desmembrar a cadeia de estímulo-resposta**.

O comportamento impulsivo de comer não é um evento isolado, mas o elo final de uma cadeia. Em um ambiente de trabalho, por exemplo, o gatilho pode não ser o bolo na copa, mas o e-mail estressante que causa uma emoção de desconforto. A resposta habitual é buscar uma recompensa rápida (o bolo) para aliviar o estresse.

**Estratégia:** Utiliza-se a **análise funcional do comportamento**. O paciente mapeia detalhadamente a sequência:

- Antecedente (gatilho):** O estresse do e-mail.
- Emoção:** Ansiedade ou frustração.
- Comportamento:** Ir à copa.
- Consequência:** Comer um doce para obter alívio. A intervenção sofisticada atua em múltiplos pontos. Cria-se um **comportamento concorrente** no antecedente (ex: após o e-mail, fazer um exercício de respiração ou caminhar 5 minutos) e modifica-se a **consequência** (ex: um elogio perante a forma como lidou com o problema). O GLP-1, ao diminuir o prazer do doce, facilita a quebra dessa cadeia, tornando o comportamento alternativo mais convidativo.

## Aceitação e Compromisso (ACT) com a Desconforto Fisiológico

O tratamento com GLP-1 pode gerar efeitos colaterais como náuseas e plenitude desconfortável, que são gatilhos para a interrupção do tratamento. A abordagem aqui não é focar na eliminação do desconforto, mas na **construção de resiliência psicológica**.

Pacientes com alta tolerabilidade buscam evitar ou suprimir sensações desagradáveis. A náusea, nesse contexto, é vista como um obstáculo, e a interrupção do tratamento torna-se uma forma de "evitar a dor". No entanto, essa esquiva tem um custo: a interrupção da perda de peso e a não realização dos objetivos de saúde a longo prazo.

**Estratégia:** Utiliza-se o princípio da **aceitação** da ACT. O paciente é orientado a ver as sensações desconfortáveis não como um problema a ser combatido, mas como um sinal de que o medicamento está agindo. A intervenção busca que o paciente **se comprometa** com seus valores (ter mais saúde, viver mais, etc.) e aceite o desconforto como parte do processo. A técnica envolve a **defusão cognitiva**, onde o paciente aprende a observar a sensação de náusea como uma sensação passageira e não como um imperativo para interromper a dieta ou o tratamento.

## **Reestruturação de Cues Alimentares no Ambiente Doméstico**

Manipular pistas ambientais (visual, olfativa, auditiva) modifica decisões alimentares de forma inconsciente (Wansink, 2010; Hollands et al., 2019, *Cochrane Review*).

**Situação cotidiana:** Paciente relata que, ao chegar do trabalho, sente desejo imediato por snacks ultraprocessados.

### **Estratégia:**

- Criar um **ponto de transição comportamental** na entrada de casa: uma mesa com frutas lavadas, porções individuais de nuts sem sal e garrafa de água aromatizada.
- Armazenar alimentos de alta densidade calórica fora do campo visual e em locais de difícil acesso (ex.: caixa opaca em armário alto).
- Utilizar estímulos auditivos calmantes (playlist pré-selecionada) ao chegar, para reduzir associação entre estresse do trabalho e consumo calórico imediato.
- Implementar um “delay de decisão” de 10 minutos: antes de consumir qualquer snack não planejado, realizar 10 minutos de atividade relaxante (respiração diafragmática, banho, etc).

Hollands GJ, Carter P, Anwer S, King SE, Jebb SA, Ogilvie D, Shemilt I, Higgins JPT, Marteau TM. Altering the availability or proximity of food, alcohol, and tobacco products to change their selection and consumption. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 9. Art. No.: CD012573. DOI: 10.1002/14651858.

## **Treinamento de Inibição de Resposta em Contexto Social**

O *inhibitory control training* melhora a capacidade de resistir a estímulos alimentares em indivíduos com alta responsividade ao alimento (Jones et al., 2016; Lawrence et al., 2015).

**Situação cotidiana:** Eventos sociais com buffet livre ou rodízio, nos quais o paciente costuma perder o controle alimentar.

### **Estratégia:**

Antes do evento, visualizar mentalmente 3 pratos equilibrados que seriam consumidos no local, fortalecendo representações cognitivas protetoras.

Durante o evento, utilizar **estratégia de busca inversa**: começar pela seleção de vegetais e proteínas magras, deixando alimentos de alta densidade calórica para o final, reduzindo sua ingestão pelo efeito da saciedade precoce induzida pelo GLP-1.

Introduzir um “sinal de interrupção” interno: tocar discretamente um objeto pessoal (anel, pulseira) ao sentir impulso de repetir o prato, criando um **âncora** para retomada da consciência da meta.

Jones A, Di Lemma LC, Robinson E, Christiansen P, Nolan S, Tudur-Smith C, Field M. Inhibitory control training for appetitive behaviour change: A meta-analytic investigation of mechanisms of action and moderators of effectiveness. *Appetite*. 2016 Feb 1;97:16-28. doi: 10.1016/j.appet.2015.11.013. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26592707.

## **Substituição de Recompensa no Ciclo Estresse–Comida**

A Teoria do Reforço Relativo (Epstein et al., 2007) indica que reduzir o valor reforçador do alimento exige aumentar o acesso a reforçadores alternativos.

**Situação cotidiana:** Após discussões familiares ou contratemplos, paciente recorre a doces como forma de alívio.

### **Estratégia complexa:**

- Mapear no início do acompanhamento uma lista de **atividades alternativas de alto valor emocional/reforçador** (ex.: tocar um instrumento, caminhar com música preferida, leitura).
- Criar uma **hierarquia de recompensas rápidas** (2, 5 e 15 minutos) para serem aplicadas imediatamente após eventos estressantes.
- Utilizar registro diário para associar episódio de estresse à escolha do reforçador alternativo, fortalecendo o circuito de habituação.
- Introduzir *self-licensing* positivo: reforçar a autoimagem de “pessoa que sabe cuidar de si sem precisar comer para lidar com emoções”, favorecendo consistência comportamental.

Epstein LH, Leddy JJ, Temple JL, Faith MS. Food reinforcement and eating: a multilevel analysis. *Psychol Bull.* 2007 Sep;133(5):884-906. doi: 10.1037/0033-2909.133.5.884. PMID: 17723034; PMCID: PMC2219695.

## **Microplanejamento de Alimentação Fora de Casa**

**Base científica:** O *implementation intention* (“se X, então Y”) reduz lapsos alimentares (Gollwitzer & Sheeran, 2006; Adriaanse et al., 2011).

**Situação cotidiana:** Paciente frequentemente almoça em restaurantes próximos ao trabalho e escolhe pratos por impulso.

### **Estratégia complexa:**

- Antes de sair, definir: “Se o cardápio tiver opção de grelhado + salada + leguminosa, então escolherei esta combinação; se não tiver, então pedirei porção de salada separada e proteína simples”.
- Utilizar **revisão de menu online** antes de ir, para evitar decisões sob gatilho visual de comida.
- Estabelecer um **padrão de montagem de prato** ( $\frac{1}{2}$  vegetais,  $\frac{1}{4}$  proteína,  $\frac{1}{4}$  carboidrato complexo) como atalho decisório.

ADRIAANSE, M. A. et al. Breaking habits with implementation intentions: A test of underlying processes. *Personality and Social Psychology Bulletin*, v. 37, n. 4, p. 502–513, 2011. DOI: 10.1177/0146167211399102.

## **Controle de Janelas de Exposição Noturna a Estímulos Alimentares**

Ambientes e horários de exposição a sinais alimentares influenciam ingestão calórica total (Harris et al., 2009; Lowe et al., 2019).

**Situação cotidiana:** Paciente tende a consumir calorias extras à noite assistindo TV.

### **Estratégia:**

- Definir **hora de fechamento da cozinha** (ex.: 21h) e criar um ritual de “desligamento alimentar” (ex.: preparo de chá sem cafeína, escovar dentes, luzes baixas na cozinha).
- Associar assistir TV a outra atividade manual não alimentar.

## **Modulação da Resposta Interoceptiva e Exteroceptiva**

O uso de GLP-1 altera de forma significativa a percepção de saciedade, o que cria uma oportunidade terapêutica única. A estratégia aqui não é apenas "ouvir os sinais", mas **calibrarativamente** os sinais interoceptivos do corpo.

O GLP-1 retarda o esvaziamento gástrico e aumenta a saciedade, criando uma sensação de plenitude precoce.

**Estratégia:** O paciente é orientado aumentar sua atenção enquanto se alimenta, prestando atenção à progressão da saciedade durante as refeições. A intervenção vai além de "comer devagar"; ela envolve o paciente em uma análise detalhada da escala de saciedade, de 1 (totalmente vazio) a 10 (excessivamente cheio), para cada refeição. O objetivo é que o paciente aprenda a identificar o ponto de "satisfação" (nível 6-7), que pode ser menor do que o ponto de "plenitude total" ao qual estava acostumado. Essa prática, repetida, ajuda na construção da percepção de saciedade, usando o efeito do GLP-1 como um "biofeedback" que facilita o aprendizado.

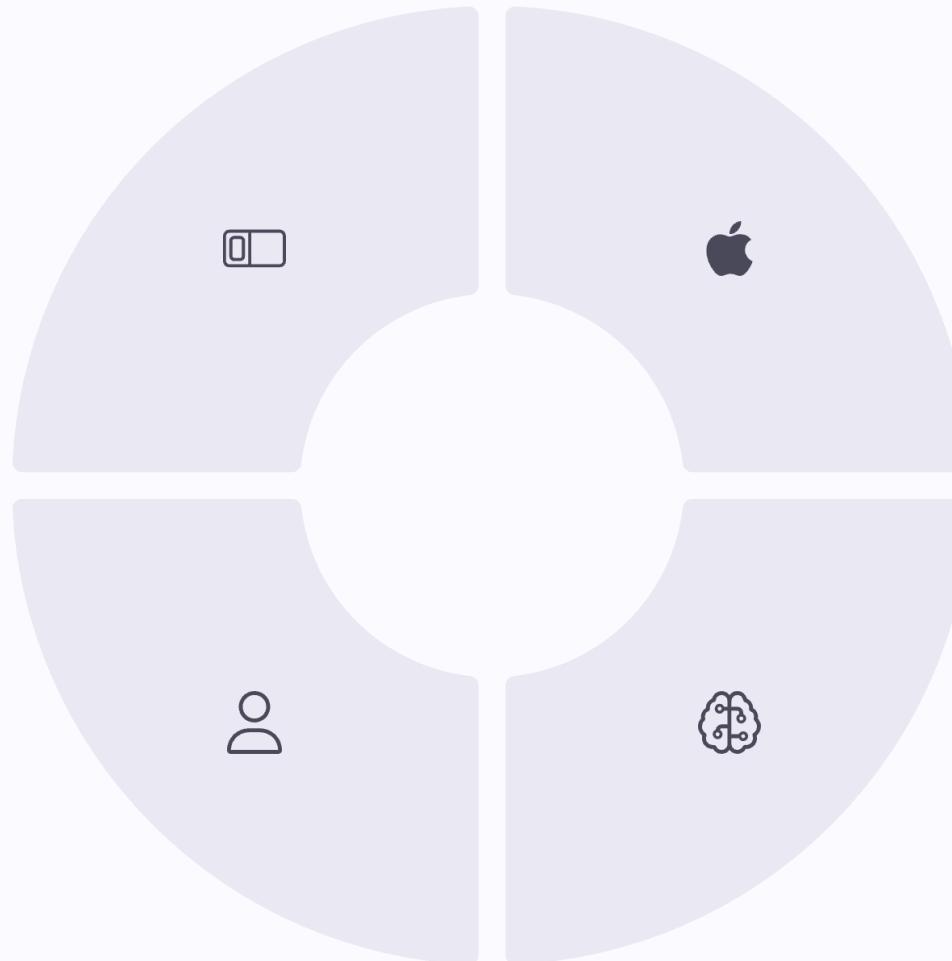
# Conclusão

## Farmacoterapia Eficaz

Os análogos de GLP-1 representam um avanço significativo no tratamento da obesidade e distúrbios metabólicos, com eficácia comprovada na redução de peso e melhora de múltiplos parâmetros de saúde.

## Abordagem Multidisciplinar

A integração entre diferentes profissionais de saúde é fundamental para um tratamento eficaz, personalizado e com resultados duradouros.



O tratamento com análogos de GLP-1 é mais eficaz quando implementado como parte de uma estratégia abrangente que integra farmacoterapia, nutrição personalizada e intervenções comportamentais, sob acompanhamento multidisciplinar.

## Intervenção Nutricional

A adequação dietética potencializa resultados, minimiza efeitos colaterais e estabelece hábitos sustentáveis para manutenção dos benefícios a longo prazo.

## Mudança Comportamental

O sucesso prolongado depende da reestruturação de hábitos e da relação com a alimentação, utilizando técnicas como mindful eating e terapia cognitivo-comportamental.