UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

KLARA MÜLLER ALVES

AGONISTAS DE RECEPTOR DE GLP-1 PARA PERDA DE PESO EM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Porto Alegre
2025

KLARA MÜLLER ALVES

AGONISTAS DE RECEPTOR DE GLP-1 PARA PERDA DE PESO EM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Orientador(a): Luciana Verçoza Viana

Porto Alegre

2025

CIP – Catalogação na Publicação

Alves, Klara Müller
Agonistas de Receptor de GLP-1 para Perda de Peso em Transtornos Psiquiátricos: Uma Revisão Sistemática e Metanálise / Klara Müller Alves. -- 2025.
93 f.
Orientador: Luciana Verçoza Viana.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Obesidade . 2. Transtornos Psiquiátricos . 3. Agonistas de Receptor de GLP-1. 4. Perda de Peso. I. Viana, Luciana Verçoza, orient. II. Título.

KLARA MÜLLER ALVES

AGONISTAS DE RECEPTOR DE GLP-1 PARA PERDA DE PESO EM TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas: Endocrinologia.

Aprovado em: 06/06/2025

Prof. Dra. Carina de Araújo
Universidade La Salle

Prof. Dra. Caroline Kaercher Kramer
Universidade de Toronto - Division of Endocrinology & Metabolism

Prof. Dra. Clarissa Severino Gama
UFRGS - PPG Psiquiatria e Ciências do Comportamento

DEDICATÓRIA

À minha família e ao meu namorado, pelo amor incondicional, apoio e incentivo em cada etapa desta jornada.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho foi possível graças ao apoio e contribuição de diversas pessoas e instituições, às quais expresso minha profunda gratidão.

Agradeço a minha orientadora, Luciana Verçoza Viana, pela dedicação, paciência e valiosas orientações ao longo de toda a pesquisa. Seu conhecimento e incentivo foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

A colega nutricionista Manoela Teixeira da Silva, pela parceria durante a execução da revisão, pelas sugestões enriquecedoras e pelo olhar crítico que ajudaram a aprimorar esta dissertação.

À estatística Vania Naomi Hirakata e à bibliotecária Raquel Domingos, pelos auxílios imprescindíveis.

Aos meus amigos, que souberam me fortalecer nos momentos difíceis e celebrar comigo cada conquista.

Aos colegas de pesquisa do programa de pós-graduação, por compartilharem conhecimento e experiências que tornaram esta jornada mais inspiradora.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos.

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo.” Martin Luther King

RESUMO

A obesidade apresenta alta prevalência entre indivíduos com transtornos psiquiátricos, condição frequentemente agravada pelo uso prolongado de psicofármacos, particularmente antipsicóticos de segunda geração. Já se sabe que a obesidade está associada ao desenvolvimento de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e a maiores taxas de mortalidade. Para que se possa intervir de forma eficiente no tratamento da perda de peso em indivíduos com obesidade e transtornos psiquiátricos, faz-se necessário o uso de terapias mais assertivas. Uma vez que o manejo do excesso de peso nessa população é complexo, mais pesquisas são necessárias para que se possa avaliar a melhor forma de prevenir e de tratar obesidade nessa população.

Diante das limitações das abordagens convencionais de manejo do peso nessa população, os agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) têm emergido como alternativas farmacológicas com potencial terapêutico significativo.

Nesse contexto, a presente dissertação teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança dos GLP-1RAs na perda de peso em pacientes com transtornos psiquiátricos e obesidade/sobrepeso, por meio de uma revisão sistemática com metanálise. Os desfechos avaliados incluíram peso corporal, IMC, circunferência da cintura, glicose em jejum, triglicérides, colesterol total, colesterol HDL, pressão arterial sistólica e eventos adversos.

A busca nas bases de dados identificou 1.950 registros. Ao final, 10 ensaios clínicos randomizados (543 indivíduos) foram incluídos na revisão sistemática. Os transtornos psiquiátricos diagnosticados nos estudos foram esquizofrenia/transtorno esquizoafetivo (n=4), transtorno bipolar (n=2), psicose (n=1), transtorno depressivo maior (n=2) e transtorno de compulsão alimentar periódica (n=3). Em relação às intervenções farmacológicas, cinco estudos utilizaram liraglutida, três avaliaram o uso de exenatida, um empregou semaglutida na formulação oral e um utilizou dulaglutida, todos comparando com placebo ou tratamento controle. A metanálise demonstrou que o uso de GLP-1RAs resultou em reduções estatisticamente significativas no peso corporal em quilos (MD −5.03kg; 95%CI −6.04 a −4.01), IMC (MD −1.59kg/m²; 95%CI −2.00 a −1.18), circunferência da cintura (MD −3.40cm 95% CI; −4.83 a −1.97), e glicemia de jejum (MD −0.29mmol/L; 95%CI −0.53 a −0.05) em comparação aos grupos controle. Eventos adversos gastrointestinais foram os mais frequentemente relatados. Além disso, os ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram baixo risco de viés, o que sustenta a confiabilidade dos achados.

Os achados sustentam a eficácia e a boa tolerabilidade dos GLP-1RAs no manejo do excesso de peso em populações psiquiátricas, com impactos positivos sobre parâmetros antropométricos e metabólicos. Estudos futuros devem priorizar a investigação de novas moléculas como semaglutida e tirzepatida, especialmente em amostras clínicas mais heterogêneas e em diferentes contextos geográficos, com ênfase na segurança, adesão e aplicabilidade clínica de longo prazo.

Palavras-chave: agonistas de receptor de GLP-1, liraglutida, exenatida, semaglutida, perda de peso, obesidade, transtorno psiquiátrico

ABSTRACT

Obesity has a high prevalence among individuals with psychiatric disorders, partially due to the prolonged use of psychotropic medications, especially the second-generation antipsychotics. It is well established that obesity is associated with the development of chronic diseases such as cardiovascular disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, and higher mortality rates. In order to implement effective weight-loss interventions in individuals with both obesity and psychiatric disorders, more targeted therapies are necessary. Given the complexity of weight management in this population, further research is essential to determine the most appropriate strategies for the prevention and treatment of obesity.

In light of the limitations of conventional weight management approaches in this context, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) have emerged as pharmacological alternatives with significant therapeutic potential.

In this context, the present dissertation aimed to evaluate the efficacy and safety of GLP-1RAs for weight loss in patients with psychiatric disorders and obesity/overweight, through a systematic review and meta-analysis. The assessed outcomes included body weight, BMI, waist circumference, fasting glucose, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol, systolic blood pressure, and adverse events.

Database searches identified 1,950 records. Ultimately, 10 randomized controlled trials (RCTs), comprising 543 individuals, were included in the systematic review. The psychiatric disorders diagnosed in the studies included schizophrenia/schizoaffective disorder (n=4), bipolar disorder (n=2), psychosis (n=1), major depressive disorder (n=2), and binge eating disorder (n=3). Regarding pharmacological interventions, five studies used liraglutide, three evaluated exenatide, one employed oral semaglutide, and one used dulaglutide—all compared with placebo or standard care. The meta-analysis demonstrated that the use of GLP-1RAs resulted in statistically significant reductions in body weight in kilograms (MD −5.03 kg; 95% CI −6.04 to −4.01), BMI (MD −1.59 kg/m²; 95% CI −2.00 to −1.18), waist circumference (MD −3.40 cm; 95% CI −4.83to −1.97), and fasting glucose (MD −0.29 mmol/L;95% CI −0.53 to −0.05) compared to control groups. Gastrointestinal adverse events were the most frequently reported. In addition, the included RCTs presented a low risk of bias, supporting the reliability of the findings.

These results support the efficacy and tolerability of GLP-1RAs in managing excess weight in psychiatric populations, with positive effects on anthropometric and metabolic parameters. Future studies should prioritize the investigation of newer agents, such as semaglutide and tirzepatide, particularly in more heterogeneous clinical samples and across different geographical settings, with emphasis on long-term safety, adherence, and clinical applicability.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, liraglutide, exenatide, semaglutide, weight loss, obesity, psychiatric disorder

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Consequências Neuroendócrinas e Metabólicas da Obesidade 2
Artigo
Figura 1 – Fluxograma da Revisão Sistemática 48
Figura 2 – Gráfico de Floresta - Perda de Peso (kg e %) 49
Figura 3 – Gráfico de Floresta – Demais Desfechos 50
Figura 4 – Risco de Viés 51
Apêndice
Figura 6.1 - Gráfico de Floresta – Perda de Peso (kg) 80
Figura 6.2 - Gráfico de Floresta – Perda de Peso (%) 80
Figura 6.3 - Gráfico de Floresta – IMC 80
Figura 6.4 - Gráfico de Floresta – Circunferência da Cintura 81
Figura 6.5 - Gráfico de Floresta – Pressão Arterial Sistólica 81
Figura 6.6 - Gráfico de Floresta – Glicose em jejum..... 81
Figura 6.7 - Gráfico de Floresta – Triglicérides 82
Figura 6.8 - Gráfico de Floresta – Colesterol Total 82
Figura 6.9 - Gráfico de Floresta – HDL Colesterol 82
Figura 7.1 - Gráfico de Floresta – Análise de subgrupo por tipo de GLP-1RAs 83
Figura 7.1 - Gráfico de Floresta – Análise de subgrupo por patologia 85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Hormônios envolvidos na obesidade 3
Tabela 2 - Eficácia em um ano de tratamento de indivíduos com obesidade das medicações aprovadas para o tratamento desta condição no Brasil 5
Artigo
Tabela 1 – Características dos estudos 45
Tabela 2 – Eventos adversos 47
Apêndice
Tabela 8 – Metanálise indireta 86
Tabela 9 – Efeitos adversos 87
Tabela 10 – Risco de Viés 88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCK	Colecistoquinina
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
GIP	Gastric Inhibitory Polypeptide
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GLP-1RA	Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists
HDL	High Density Lipoprotein
IC	Intervalo de Confiança
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
MASLD	Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease
OMS	Organização Mundial da Saúde
PYY	Peptídeo YY
RCT	Randomized Controlled Trial
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-alpha

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Revisão da Literatura 1
1.1.1 Obesidade: conceitos e epidemiologia 1
1.1.2 Fisiopatologia da obesidade e repercussões metabólicas 1
1.1.3 Tratamentos disponíveis para obesidade: mudanças de estilo de vida e fármacos 3
1.1.4 Obesidade em pacientes com transtornos psiquiátricos severos: prevalência, causas e principais transtornos associados ao ganho de peso 5
1.1.5 Influência de psicotrópicos e do estilo de vida no ganho de peso em pacientes psiquiátricos 6
1.1.6 Avanços no tratamento da obesidade em pacientes psiquiátricos com agonistas do receptor de GLP-1 8
1.2 Justificativa 9
1.3 Objetivos 10
1.3.1 Objetivo geral 10
1.3.2 Objetivos específicos 10
2 MÉTODOS 11
3 ARTIGO 24
3.1 Introdução 26
3.2 Métodos 27
3.3 Resultados 29
3.4 Discussão 32
3.5 Conclusão 33
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS 52
5 APÊNDICE 54

1 INTRODUÇÃO

1.1 Revisão da literatura

1.1.1 Obesidade: conceitos e epidemiologia

A obesidade é uma condição crônica multifatorial, progressiva e recidivante, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, associada a alterações inflamatórias, hormonais e metabólicas que impactam significativamente a saúde física e mental dos indivíduos. (1). É importante destacar que a obesidade se configura como uma condição de alcance global e impacto multirracial, presente em países com diferentes níveis socioeconômicos, de alta, média e baixa renda, com maior prevalência em zonas urbanas e afetando ambos os sexos em diferentes faixas etárias. (2)

Nas últimas décadas, sua ocorrência tem aumentado globalmente, alcançando cerca de 12% da população adulta mundial (3), o que a torna um dos principais desafios de saúde pública. Além disso, um índice de massa corporal (IMC) elevado ($\geq$25kg/m²) foi responsável por aproximadamente quatro milhões de mortes, correspondendo a 7,1% de todas as causas de morte no mundo em 2015. (3,4) No Brasil, a prevalência da obesidade tem aumentado de forma alarmante. Dados recentes indicam que cerca de 20% da população brasileira apresenta obesidade, e aproximadamente 60% dos adultos estão com excesso de peso. (5)

A compreensão da obesidade como uma condição multifatorial é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento. Fatores genéticos, ambientais, comportamentais e sociais interagem de maneira complexa, influenciando o desenvolvimento e a manutenção da obesidade. Portanto, abordagens integradas e individualizadas são essenciais para enfrentar esse desafio de saúde pública.

1.1.2 Fisiopatologia da obesidade e repercussões metabólicas

De uma maneira simplista, a fisiopatologia da obesidade envolve um desequilíbrio crônico entre a ingestão calórica, principalmente de alimentos ultraprocessados, ricos em gordura saturada, açúcar e sal, e o gasto energético, levando ao acúmulo excessivo de tecido adiposo. Entretanto, esse acúmulo não apenas altera a homeostase energética, mas também leva à produção e à liberação de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-6 (IL-6), que atuam tanto local quanto sistemicamente para induzir

resistência periférica à insulina, gerando uma série de outras alterações fisiopatológicas que impactam negativamente diversos sistemas do organismo. (Figura 1) (6-9) Além disso, a hipertrofia dos adipócitos, característica da obesidade, pode levar à hipóxia tecidual, promovendo a infiltração de macrófagos e agravando o processo inflamatório. (9, 10) Esse estado de inflamação crônica de baixo grau está associado a outras alterações como a disbiose intestinal, a disfunção endotelial, bem como alterações no metabolismo lipídico. A inflamação crônica e a resistência à insulina aumentam o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca. (11-13) Além disso, a obesidade está associada a diabetes tipo 2, dislipidemias, apneia obstrutiva do sono, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) e certos tipos de câncer. (14-19) Além de sua contribuição para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, há um aumento de disfunções cognitivas e da vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos.

Figura 1 – Consequências neuroendócrinas e metabólicas da obesidade

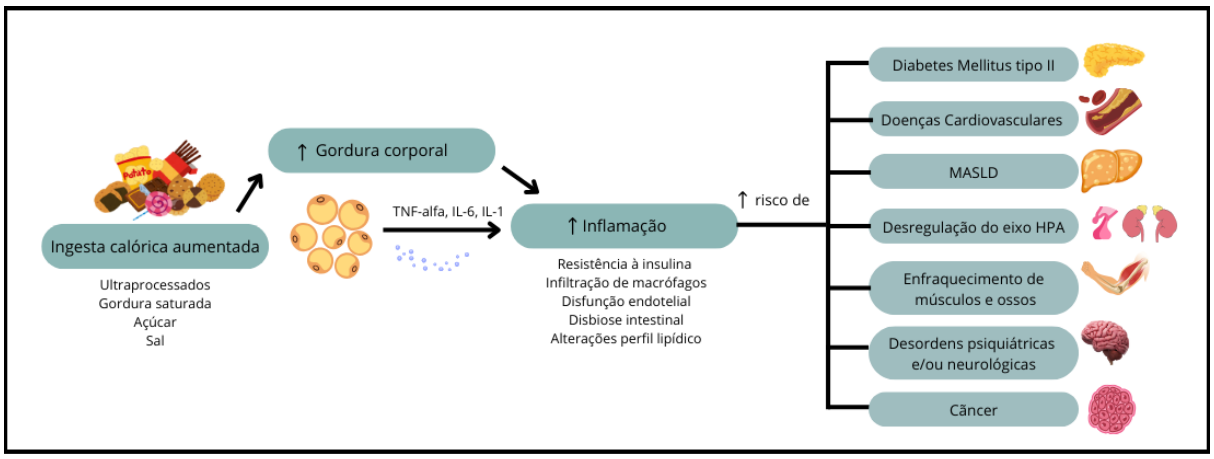

Figura elaborada pela autora.

MASLD – doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica; HPA- hipófise, hipotálamo e adrenal

Estudos recentes também demonstram que o aumento do volume de órgãos, como fígado, pâncreas e rins, em indivíduos com obesidade, está correlacionado com um risco elevado de desenvolvimento de neoplasias nesses órgãos. (20) No sistema musculoesquelético, o excesso de peso impõe uma carga adicional sobre as articulações, aumentando o risco de osteoartrite, dor lombar crônica e outras condições ortopédicas que comprometem a mobilidade e a qualidade de vida. (21)

O controle hormonal da obesidade envolve diferentes vias. (22,23) A tabela 1 sumariza os principais hormônios envolvidos e suas ações. A resistência à leptina, hormônio responsável

pela regulação da saciedade, é um fator crítico na fisiopatologia da obesidade. Apesar dos níveis elevados de leptina em indivíduos com obesidade, a sinalização leptínica é prejudicada, resultando em hiperfagia e redução do gasto energético. (24, 25)

Tabela 1 – Hormônios envolvidos na obesidade

Hormônio	Papel nas vias envolvidas	Alterações na Obesidade
Leptina	Suprime apetite, aumenta gasto energético	Resistência a leptina, níveis aumentados com sensibilidade reduzida
Grelina	Estimula apetite e ingestão calórica	Níveis basais e pós-prandiais reduzidos
GLP-1	Promove saciedade e reduz ingestão calórica	Alterações na síntese influenciadas pela microbiota intestinal
PYY	Promove saciedade e reduz ingestão calórica	Níveis pós-prandiais diminuídos
CCK	Promove saciedade e reduz ingesta calórica	Resposta reduzida na obesidade
GIP	Promove secreção de insulina em resposta a ingestão de glicose ou de gordura, inibe a liberação de glucagon	Aumenta resistência à insulina, promove armazenamento de energia nos adipócitos e leva ao ganho de peso

Tabela elaborada pela autora.

GLP-1 – peptídeo 1 semelhante ao glucagon; PYY – peptídeo YY; CCK - colecistoquinina

Além dos impactos físicos, a obesidade também afeta a saúde mental, estando associada a transtornos como depressão e ansiedade. A estigmatização social e a baixa autoestima frequentemente observadas em indivíduos com obesidade podem agravar esses quadros, criando um ciclo vicioso que dificulta o manejo da condição. (26, 27)

1.1.3 Tratamentos disponíveis para obesidade: mudanças de estilo de vida e fármacos

O manejo da obesidade requer uma abordagem multifatorial, que inclui intervenções no estilo de vida, terapias farmacológicas e, em casos específicos, procedimentos cirúrgicos.

As modificações no estilo de vida são a primeira linha de tratamento para a obesidade. Isso envolve a adoção de uma alimentação saudável, baseada em alimentos in natura e minimamente processados, conforme orienta o Guia Alimentar para a População Brasileira. (28)

Além disso, a prática regular de atividade física é fundamental, sendo recomendada a escolha de atividades que a pessoa goste e consiga manter de forma constante (29). As diretrizes atuais, respaldadas por instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil, recomendam a realização de 150 a 300 minutos semanais de atividade aeróbica de intensidade moderada, ou 75 a 150 minutos semanais de atividade aeróbica de alta intensidade, como estratégia eficaz para indução de perda ponderal. Complementarmente, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome

Metabólica (ABESO) destaca que a combinação de exercícios aeróbicos com treinamento resistido potencializa os efeitos metabólicos da atividade física, favorecendo a preservação da massa magra e a melhora da composição corporal. (30) A redução do comportamento sedentário também é fortemente recomendada, dado seu impacto negativo sobre os marcadores cardiometabólicos e a manutenção da perda de peso a longo prazo. (31) Mesmo perdas modestas de peso, entre 5% a 10% do peso corporal, podem trazer benefícios significativos para a saúde, como redução da pressão arterial, do risco cardiovascular, do colesterol e da glicemia. (32)

Quando as intervenções no estilo de vida não são suficientes para alcançar a perda de peso desejada, o tratamento farmacológico deve ser considerado. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) e da ABESO recomendam o uso de medicamentos para pacientes com IMC ≥30 kg/m² ou ≥27 kg/m² com comorbidades associadas. (33)

Entre os medicamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da obesidade, destacam-se:

- Sibutramina: atua como supressor do apetite, mas seu uso é restrito devido aos efeitos colaterais cardiovasculares e contraindicações em pacientes com histórico de doenças cardíacas. Uma revisão sistemática mostrou uma média de perda de 4,6% do peso corporal em 10 estudos avaliados. (34, 35)
- Orlistate: inibe a absorção de gorduras no intestino, promovendo perda de peso quando associado a uma dieta hipocalórica. Estudos mostraram uma perda de peso de 8,7% a 10,2% em dois anos de tratamento. (34, 36)
- Naltrexona/Bupropiona: a combinação desses medicamentos atua na redução do apetite e no aumento do gasto energético. Em estudos, 62% dos participantes perderam pelo menos 5% do peso corporal, e 34% alcançaram perda acima de 10%. (37-39)
- Liraglutida: análogo do GLP-1 que também promove perda de peso significativa por meio da redução da ingestão calórica, aumento da saciedade e diminuição da fome. No estudo *Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence* (SCALE) que avaliou indivíduos com obesidade e pré-diabetes, 63,2% e 33,1% perderam, respectivamente, mais de 5% e 10% do peso inicial após 56 semanas. (32) O estudo continuou por mais 2 anos, totalizando três, nos pacientes com pré-diabetes. A perda de 5%, 10% e 15% de peso naqueles randomizados para liraglutida foi de, respectivamente, 49,6%, 24,8% e 11%. (40,41)

- Semaglutida: outro análogo do GLP-1 que promove perda de peso significativa por meio da redução da ingestão calórica, aumento da saciedade e diminuição da fome. O estudo *Semaglutide treatment effect in people with obesity - Study 1* (STEP1), da série de estudos clínicos fase III, demonstrou uma perda de peso média de 16,9% em 68 semanas com a dose de 2,4 mg, associada a dieta hipocalórica e atividade física. (42)
- Tirzepatida (aprovada apenas para tratamento de diabetes no Brasil): atua como agonista em duas vias: polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) e GLP-1, potencializando a secreção de insulina dependente da glicose, inibindo a liberação de glucagon e promovendo redução do apetite e retardo do esvaziamento gástrico. Gera perda de peso de até 20% do peso corporal (43,44)

Tabela 2 - Eficácia em 1 ano de tratamento de indivíduos com obesidade das medicações aprovadas para o tratamento desta condição no Brasil

			Percentual atingido em metas de perda de peso em 1 ano				
Medicação	Peso inicial	Peso perdido em 1 ano	5%	10%	15%	20%	25%
Sibutramina 15mg	-	-6,4kg (SIB)/-1,6kg (PLB)	57	34	-	-	-
Orlistate 120mg	99,1 (61,0-148,6)	-3,9kg	68,5	29,5 (entre 10,1 e 20%)		9,3	-
Liraglutida 3,0mg	106,2 ±21,2	-5,6kg / 5,4%	63,2	33,1	14,4	-	-
Semaglutida 2,4mg	105,4 ±22,1	-12,7kg / 12,4%	86,4	69,1	50,5	32	
Tirzepatida 10mg *	105,6 ±22,92	-16,4%	88,9	78,1	66,6	50,1	32,3
Tirzepatida 15mg *	105,6 ±22,92	-17,8%	90,9	83,5	70,6	56,7	36,2
Naltrexona/Bupropiona 32/360mg	99,9 ±15,9	-8,1% / -1,8% (PLB) -8,0kg / -1,9kg (PLB)	62	34	17	-	-

Dados apresentados como média ± desvio padrão, exceto orlistate – mediana (mínimo – máximo)

*Diferença na perda de peso no grupo tratado *versus* placebo.

SIB – sibutramina; PLB – placebo.

Fonte: Adaptado de Abeso e SBEM (33)

Para casos de obesidade grave e quando outras intervenções não resultam em perda de peso significativa, a cirurgia bariátrica pode ser indicada. As técnicas mais comuns incluem a gastroplastia em Y de Roux e a gastrectomia vertical, que promovem perda de peso substancial e melhora das comorbidades associadas. (45,46)

1.1.4 Obesidade em pacientes com transtornos psiquiátricos severos: prevalência, causas e principais transtornos associados ao ganho de peso

Estudos recentes têm demonstrado que a prevalência de obesidade entre pacientes com transtornos psiquiátricos encontra-se consistentemente elevada, situando-se em níveis que variam de 25% a 30% – índices superiores aos observados na população geral (47, 48). Essa alta prevalência deve-se, em grande parte, à complexa interação entre fatores intrínsecos aos transtornos mentais e os efeitos adversos de tratamentos farmacológicos, sobretudo os psicotrópicos, que frequentemente induzem alterações no metabolismo e promovem o ganho de peso (47, 49-53).

A administração de antipsicóticos, estabilizadores de humor e alguns antidepressivos tem sido associada a modificações no apetite, metabolismo da glicose e na distribuição da gordura corporal, contribuindo significativamente para a obesidade nesses indivíduos (49, 52). Por outro lado, fatores comportamentais como sedentarismo, hábitos alimentares inadequados e dificuldade na adesão a intervenções não farmacológicas também são frequentemente reportados em amostras psiquiátricas, o que agrava ainda mais o quadro (48, 51, 54).

Revisões sistemáticas e estudos observacionais demonstram que transtornos do humor, como a depressão e o transtorno bipolar, assim como os transtornos do espectro da esquizofrenia, estão fortemente associados ao desenvolvimento da obesidade. Esses achados sugerem uma relação bidirecional, na qual os sintomas psiquiátricos podem tanto predispor ao ganho de peso quanto ser agravados pelo excesso de gordura corporal (55,56).

O Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) também é frequentemente associado a obesidade, de forma bidirecional. (57,58) Um estudo observou prevalência de TCAP entre 3,3 e 5,5% em populações com obesidade (59). Além disso, pesquisas multicêntricas da OMS, por meio das Pesquisas Mundiais de Saúde Mental, evidenciaram elevadas taxas de obesidade entre pessoas com transtornos alimentares, como o TCAP e a bulimia nervosa (60). Isso se deve a episódios de consumo de grandes quantidades de alimentos, frequentemente acompanhados por uma sensação de perda de controle, culpa e angústia.

Esses achados sublinham a importância de abordagens integradas e multidisciplinares no manejo de pacientes com doenças psiquiátricas severas, visando não apenas o controle dos sintomas psiquiátricos, mas também a prevenção e o tratamento da obesidade.

1.1.5 Influência de psicotrópicos e do estilo de vida no ganho de peso em pacientes psiquiátricos

Diversos mecanismos têm sido propostos para explicar a maior vulnerabilidade de indivíduos com transtornos psiquiátricos ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos. Entre os fatores mais discutidos estão os hábitos de vida desfavoráveis, caracterizados por padrões alimentares monótonos e nutricionalmente inadequados, dificuldades no autocuidado em saúde, níveis reduzidos de atividade física frequentemente relacionados à baixa motivação, um sintoma intrínseco de muitas condições psiquiátricas, além do uso de psicofármacos com potencial efeito adverso de indução ao ganho de peso. (61,62)

A utilização de psicotrópicos no tratamento de transtornos mentais, embora fundamental para o controle sintomático e funcionalidade dos pacientes, está frequentemente associada a efeitos metabólicos adversos, sendo o ganho de peso um dos mais relevantes e prevalentes. Esse efeito colateral pode surgir de forma rápida, nos primeiros meses de tratamento, e tende a persistir ou se agravar com o uso prolongado, impactando negativamente a adesão terapêutica e a qualidade de vida dos indivíduos. (52, 63)

Entre as classes farmacológicas mais associadas ao aumento ponderal estão os antipsicóticos de segunda geração (como olanzapina, clozapina e quetiapina), alguns antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como paroxetina), bem como estabilizadores do humor como o lítio e o valproato de sódio. (63-65) A magnitude do ganho de peso pode variar conforme a substância, dose utilizada, duração do tratamento, predisposição genética e presença de comorbidades metabólicas prévias. (65)

Os mecanismos envolvidos nesse processo são multifatoriais e ainda não totalmente elucidados. Evidências apontam para a interferência desses fármacos em vias hipotalâmicas de regulação do apetite (66-68), no eixo leptina–insulina, e na atividade de neurotransmissores como dopamina e serotonina, modulando o comportamento alimentar, a saciedade e o metabolismo energético (69). Além disso, alterações no ritmo circadiano, na qualidade do sono e na função mitocondrial também têm sido propostas como fatores contribuintes. (61-72)

O risco de ganho de peso induzido por psicotrópicos deve ser considerado na escolha do tratamento, especialmente em pacientes com fatores de risco para obesidade ou doenças metabólicas. Estratégias preventivas, como monitoramento antropométrico regular, abordagem nutricional precoce e, em alguns casos, a prescrição de psicotrópicos com menor impacto metabólico, são recomendadas para mitigar esses efeitos adversos. (73,74)

Uma revisão Cochrane de 2022 sobre intervenções farmacológicas (sem incluir os agonistas de receptor de GLP-1 ou GLP-1RAs) para a prevenção de ganho de peso induzido por antipsicóticos constatou que a metformina foi o único agente farmacológico que pode ser eficaz na prevenção desse ganho de peso quando iniciada com um antipsicótico (75). Uma revisão sistemática com meta-análise realiza por Yu et. al. mostrou que o uso de metformina versus placebo iniciada no momento do início do antipsicótico foi associada à atenuação do ganho de peso. (76) Recentemente, foi publicada uma diretriz clínica (77) para o uso de metformina para a prevenção de ganho de peso associado a antipsicóticos que recomenda o uso desse medicamento associado a medicações de alto (olanzapina ou clozapina) ou médio risco (quetiapina, paliperidona ou risperidona) para ganho de peso ou ganho de peso superior a 3% no primeiro ano de tratamento. Apesar disso, a metformina para a prevenção do ganho de peso não é rotineiramente oferecida na prática psiquiátrica. A mesma diretriz sugere que pacientes com IMC> 30 kg/m² ou IMC≥27 kg/m² e comorbidades associadas são candidatos ao uso de GLP-1RAs associado ao uso de antipsicóticos.

1.1.6 Avanços no tratamento da obesidade em pacientes psiquiátricos com agonistas do receptor de GLP-1

Diante da complexidade do manejo da obesidade em pacientes com transtornos mentais, agentes farmacológicos como os GLP-1RAs têm ganhado destaque como alternativas promissoras, uma vez que exercem efeitos benéficos tanto no controle glicêmico quanto na regulação do apetite e do peso corporal (78). Estudos recentes (79-81) demonstram que esses agentes, inicialmente desenvolvidos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2, promovem perda de peso significativa ao retardar o esvaziamento gástrico. Além disso, os análogos do GLP-1 têm se mostrado capazes de modular a liberação de neurotransmissores envolvidos na regulação da fome e da recompensa, atuando em regiões como o hipotálamo e o estriado, o que resulta na diminuição da ingestão alimentar (82). A sinalização mediada pelos receptores de GLP-1 desempenha um papel fundamental tanto na regulação do comportamento alimentar homeostático quanto no controle da resposta de recompensa associada aos alimentos. As vias neurais responsáveis pela diminuição da ingestão induzida pelo receptor de GLP-1 englobam centros hipotalâmicos e do rombencéfalo ligados ao controle da alimentação, o sistema de recompensa mesolímbico (incluindo o hipocampo ventral) e áreas específicas do prosencéfalo, como o córtex pré-frontal medial. (83,84)

Com ensaios clínicos recentes evidenciando que medicamentos como semaglutida, liraglutida e tirzepatida podem induzir perdas de peso superiores a 10% do peso corporal inicial em pacientes com obesidade (86-88), há um crescente interesse na utilização desses fármacos em indivíduos com sobrepeso ou obesidade que apresentam transtornos psiquiátricos associados.

Além dos efeitos na perda de peso, a segurança desses agentes em populações com transtornos psiquiátricos tem sido objeto de investigação. Uma análise abrangente de prontuários eletrônicos nos Estados Unidos indicou que a semaglutida não está associada a um aumento no risco de eventos neurológicos ou psiquiátricos em comparação com outros antidiabéticos. (88) Adicionalmente, estudos sugerem que esses medicamentos podem ter efeitos positivos em aspectos cognitivos e emocionais (89), embora a relação não seja completamente linear e requeira monitoramento cuidadoso. É importante notar que, embora eficazes, os agonistas do receptor de GLP-1 podem apresentar efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. Esses sintomas tendem a ser de leves a moderados e geralmente diminuem com o tempo ou com ajustes na dosagem. (90)

Em suma, ainda se investiga a segurança e a eficácia dos GLP-1RAs em pacientes psiquiátricos, especialmente devido às interações com fármacos psicotrópicos e aos possíveis efeitos sobre o humor e a cognição (91). Portanto, é fundamental aprofundar o conhecimento sobre seus mecanismos de ação, sua aplicabilidade clínica e os benefícios potenciais para pacientes psiquiátricos que apresentam obesidade, contribuindo para a construção de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras para o manejo dessa população.

Como ainda não há evidências sólidas que recomendem a prescrição rotineira de medicamentos da classe de análogos de GLP-1 para essa população, a revisão sistemática e metanálise elaborada visa esclarecer os benefícios do seu uso e sua segurança.

1.2 Justificativa

Apesar do conhecimento em relação a epidemiologia, fisiopatologia e estratégias de tratamento de obesidade em pacientes com desordens psiquiátricas esteja aumentando, muito ainda precisa ser explorado quando se trata do cuidado com a saúde desses indivíduos.

Embora a mudança de estilo de vida seja considerada um método referência para o tratamento de obesidade (92-94), as suas limitações nessa população e a baixa magnitude nos resultados (95-97) tornam esse método com eficácia limitada ou variável para o combate à

obesidade, uma vez que seu sucesso depende da disposição, esclarecimento e comprometimento do indivíduo com o tratamento. (98,99)

Nesse cenário, os GLP-1RAs vêm se destacando como opções promissoras no manejo do excesso de peso, especialmente a semaglutida e a tirzepatida, com resultados mais expressivos e clinicamente relevantes do que medicações anteriores. (98) Além da perda de peso, outros desfechos clínicos e metabólicos são alvos de alguns estudos que avaliam a eficácia dessas medicações, embora poucos estudos tenham avaliado sua eficácia e segurança especificamente em indivíduos com transtornos psiquiátricos e obesidade. (100–108)

Existem algumas revisões sistemáticas abordando o uso de GLP-1RAs em casos de ganho de peso induzido por psicotrópicos (108–111), porém não há uma revisão mais ampla até o momento que avalie a eficácia dessa classe medicamentosa para perda de peso em pacientes com obesidade e algum transtorno psiquiátrico diagnosticado segundo os critérios do DSM-5. (112)

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Revisar sistematicamente a literatura científica para avaliar os efeitos dos agonistas do receptor de GLP-1, em comparação ao placebo, sobre a perda de peso (em quilos e percentual), variação de IMC, parâmetros clínicos e metabólicos (circunferência da cintura, glicose sérica, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol e pressão arterial sistólica), além dos efeitos adversos, em pacientes adultos com obesidade/sobrepeso e algum diagnóstico de transtorno psiquiátrico.

1.3.2 Objetivos específicos

a) Avaliar os efeitos dos GLP-1RAs sobre os desfechos clínicos e metabólicos descritos, em comparação ao placebo, em indivíduos com transtornos psiquiátricos e obesidade/sobrepeso.
b) Identificar e descrever os efeitos adversos associados ao uso de GLP-1RAs nesta população.

2 MÉTODOS

Para responder aos dois objetivos específicos acima apresentados, foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise, apresentada como artigo da presente dissertação. Esta será submetido para publicação em periódico Qualis A1. A revisão sistemática encontra-se no setor 3 desta dissertação.

REFERÊNCIAS

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715-723. doi:10.1111/obr.12551
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024;403(10431):1027-1050. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2
3. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
4. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic.* Geneva: World Health Organization; 2000. WHO Technical Report Series No. 894.
5. Salvador MVS, Palmeira CS, Macedo TTS, Mussi FC. Excesso de peso e obesidade em brasileiros adultos: estudo epidemiológico entre 2006 e 2020. *Cien Cuid Saude.* 2024;23:e70404. doi:10.4025/ciencuidsaude.v23i0.70404
6. Xu S, Lu F, Gao J, Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev*. 2024;25(6):e13724. doi:10.1111/obr.13724
7. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi:10.1038/s41574-019-0176-8
8. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. doi:10.1172/JCI92035
9. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
10. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52. doi:10.3389/fendo.2013.00052
11. Gallo G, Desideri G, Savoia C. Update on obesity and cardiovascular risk: from pathophysiology to clinical management. *Nutrients.* 2024;16(16):2781.

12. Khafagy R, Dash S. Obesity and cardiovascular disease: the emerging role of inflammation. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:768119. doi:10.3389/fcvm.2021.768119
13. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013
14. Ionescu VA, Gheorghe G, Bacalbasa N, Diaconu CC. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: pathogenetic links to cardiovascular risk. *Biomolecules.* 2025;15(2):163. doi:10.3390/biom15020163
15. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B.* 2023;13(6):2403-2424.
16. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniades C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J.* 2024;45(38):4063-4098.
17. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88. doi:10.1186/1471-2458-9-88
18. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1
19. Hany M, Abouelnasr AA, Abdelkhalek MH, et al. Effects of obstructive sleep apnea on non-alcoholic fatty liver disease in patients with obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(12):1200-1213.
20. Grant H, Zhang Y, Li L, et al. Larger organ size caused by obesity is a mechanism for higher cancer risk. *medRxiv.* Preprint posted online July 29, 2020. doi:10.1101/2020.07.27.223529
21. Spaziani BCG, Nunes FP, Teodoro GC, Bossay MEF, Rossini N. O impacto da obesidade nas doenças ortopédicas: um resumo sobre a literatura. *Epitaya.* 2025;1:75-76. doi:10.47879/ed.ep.2025806p75
22. Aukan MI, Coutinho S, Pedersen SA, Simpson MR, Martins C. Differences in gastrointestinal hormones and appetite ratings between individuals with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2023;24(2):e13531. doi:10.1111/obr.13531

23. Wolfe MM, Boylan MO, Chin WW. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide in incretin physiology: role in health and disease. *Endocr Rev.* Published online February 14, 2025. doi:10.1210/endrev/bnaf006
24. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2020;10:1607. doi:10.3389/fphys.2019.01607
25. Ray I, Mahata SK, De RK. Obesity: An Immunometabolic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:157. Published 2016 Dec 12. doi:10.3389/fendo.2016.00157
26. Perry C, Guillory TS, Dilks SS. Obesity and Psychiatric Disorders. *Nurs Clin North Am*. 2021;56(4):553-563. doi:10.1016/j.cnur.2021.07.010
27. Almutairi BF, Alsaygh KW, Altamimi MM, et al. Internalized Weight Stigma: Prevalence and Association With Psychiatric Disorder Among Overweight and Obese Individuals. *Cureus*. 2021;13(10):e18577. Published 2021 Oct 7. doi:10.7759/cureus.18577
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 156 p.: il.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Departamento de Promoção da Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 54 p.: il.
30. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2018. 4. ed. São Paulo, SP.
31. Goyal J, Rakhra G. Sedentarism and Chronic Health Problems. *Korean J Fam Med*. 2024;45(5):239-257. doi:10.4082/kjfm.24.0099
32. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, Nadolsky K, Pessah-Pollack R, Plodkowski R; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For Medical Care Of Patients With Obesity. Endocr Pract. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL. Epub 2016 May 24. PMID: 27219496.

33. Tratamento farmacológico do indivíduo adulto com obesidade e seu impacto nas comorbidades: atualização 2024 e posicionamento de especialistas da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (Abeso) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). -- São Paulo: Editora Clannad, 2024.
34. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2003(3):CD004094.
35. Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med. 2004;164(9):994-1003.
36. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care. 2004;27(1):155-61.
37. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9741):595-605.
38. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). Obesity (Silver Spring). 2013;21(5):935-43.
39. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. Obesity (Silver Spring). 2011;19(1):110-20
40. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22.
41. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017; 389(10077):1399-409.
42. Wilding JP, 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;384(11):989-1002.

43. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038
44. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(11):2909-2918. doi:10.1038/s41591-023-02586-z
45. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2332-2358. doi:10.1007/s00464-020-07555-y
46. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2023;33(1):3-14. doi:10.1007/s11695-022-06332-1
47. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, et al. Prevalence of overweight and obesity in people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:769309. doi:10.3389/fendo.2021.769309
48. Scott D, Happell B. The high prevalence of poor physical health and unhealthy lifestyle behaviours in individuals with severe mental illness. *Issues Ment Health Nurs.* 2011;32(9):589-597. doi:10.3109/01612840.2011.569846
49. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(12):1680-1690. doi:10.1111/obr.12934
50. Lopresti AL, Drummond PD. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:92-99. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.05.005
51. Martins LB, Monteze NM, Calarge C, Ferreira AVM, Teixeira AL. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. *Nutrition.* 2019;66:16-21. doi:10.1016/j.nut.2019.03.017
52. Mazereel V, Detraux J, Vancampfort D, van Winkel R, De Hert M. Impact of psychotropic medication effects on obesity and the metabolic syndrome in people with serious mental illness. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:573479. doi:10.3389/fendo.2020.573479

53. Ye W, Xing J, Yu Z, Hu X, Zhao Y. Mechanism and treatments of antipsychotic-induced weight gain. *Int J Obes (Lond).* 2023;47(6):423-433. doi:10.1038/s41366-023-01291-8
54. Osborn DPJ, Nazareth I, King MB. Physical activity, dietary habits and coronary heart disease risk factor knowledge amongst people with severe mental illness: a cross-sectional comparative study in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42(10):787-793. doi:10.1007/s00127-007-0231-3
55. Pereira-Miranda E, Costa PRF, Queiroz VAO, Pereira-Santos M, Santana MLP. Overweight and obesity associated with higher depression prevalence in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017;36(3):223-233. doi:10.1080/07315724.2016.1261053
56. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220-229. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.2
57. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr.* 2021;35(2):57-67. doi:10.1007/s40211-020-00346-w
58. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, Ming EE, Victor TW, Herman BK, et al. Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: comparing DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(8):e968-e974. doi:10.4088/JCP.15m10059
59. Herpertz S, Burgmer R, Stang A, de Zwaan M, Wolf AM, Chen-Stute A, et al. Prevalence of mental disorders in normal-weight and obese individuals with and without weight loss treatment in a German urban population. *J Psychosom Res.* 2006;61(1):95-103. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.11.013
60. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry.* 2013;73(9):904-914. doi:10.1016/j.biopsych.2012.11.020
61. De Hert M, Cohen D, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Leucht S, Ndetei DM, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, plus recommendations at the system and individual level. *World Psychiatry.* 2011;10(2):138-151.

62. Happell B, Scott D, Platania-Phung C. Perceptions of barriers to physical health care for people with serious mental illness: a review of the international literature. *Issues Ment Health Nurs.* 2012;33(11):752-761. doi:10.3109/01612840.2012.708177
63. Dent R, Blackmore A, Peterson J, et al. Changes in body weight and psychotropic drugs: a systematic synthesis of the literature. *PLoS One.* 2012;7(6):e36889. doi:10.1371/journal.pone.0036889
64. Alonso-Pedrero L, Bes-Rastrollo M, Marti A. Effects of antidepressant and antipsychotic use on weight gain: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(12):1680-1690. doi:10.1111/obr.12934
65. Stogios N, Smith E, Bowden S, et al. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(3):664-672. doi:10.1038/s41386-021-01163-7
66. Zhao S, Lin Q, Xiong W, et al. Hyperleptinemia contributes to antipsychotic drug-associated obesity and metabolic disorders. *Sci Transl Med.* 2023;15(723):eade8460. doi:10.1126/scitranslmed.ade8460
67. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the Cover: Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(9):3456-3459. doi:10.1073/pnas.0611417104
68. Endomba FT, Tankeu AT, Nkeck JR, Tochie JN. Leptin and psychiatric illnesses: does leptin play a role in antipsychotic-induced weight gain? *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):22. doi:10.1186/s12944-020-01203-z
69. Miron IC, Baroană VC, Popescu F, Ionică F. Pharmacological mechanisms underlying the association of antipsychotics with metabolic disorders. *Curr Health Sci J.* 2014;40(1):12-17. doi:10.12865/CHSJ.40.01.02
70. Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, et al. Evaluating the relationship between circadian rhythms and sleep, metabolic and cardiovascular disorders: current clinical evidence in human studies. *Metabolites.* 2023;13(3):370. doi:10.3390/metabo13030370
71. Mortimer KRH, Katshu MZUH, Chakrabarti L. Second-generation antipsychotics and metabolic syndrome: a role for mitochondria. *Front Psychiatry.* 2023;14:1257460. doi:10.3389/fpsyt.2023.1257460

72. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr Res.* 2020;217:136-147. doi:10.1016/j.schres.2019.09.007
73. Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S, Seneviratne S, Suraweera C, de Silva VA. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2231-2241. doi:10.2147/NDT.S113099
74. Scheen AJ. Metabolic disorders induced by psychotropic drugs. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(3):357-363. doi:10.1016/j.ando.2023.03.006
75. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;10:CD013337. doi:10.1002/14651858.CD013337.pub2
76. Yu O, Lu M, Lai TKY, et al. Metformin co-commencement at time of antipsychotic initiation for attenuation of weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2024;14:20451253241255476. doi:10.1177/20451253241255476
77. Carolan A, Hynes-Ryan C, Agarwal SM, et al. Metformin for the prevention of antipsychotic-induced weight gain: development of guidelines and validation of consensus. *Schizophr Bull.* 2024. doi:10.1093/schbul/sbae205
78. Wang JY, Wang QW, Yang XY, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: role as a promising approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1085799. doi:10.3389/fendo.2023.1085799
79. Yao H, Zhang A, Li D, et al. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2024;384:e076410. doi:10.1136/bmj-2023-076410
80. O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637-649.
81. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.
82. Richards J, Bang N, Ratliff EL, et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: a retrospective cohort study. *Obes Pillars.* 2023;7:100080. doi:10.1016/j.obpill.2023.100080

83. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(10):R885-R895. doi:10.1152/ajpregu.00520.2015
84. Hsu TM, Noble EE, Liu CM, et al. A hippocampus to prefrontal cortex neural pathway inhibits food motivation through glucagon-like peptide-1 signaling. *Mol Psychiatry.* 2018;23(7):1555-1565. doi:10.1038/mp.2017.91
85. Ansari HUH, Qazi SU, Sajid F, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic parameters in individuals with obesity and without diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2024;30(2):160-171. doi:10.1016/j.eprac.2023.11.007
86. Moiz A, Filion KB, Toutounchi H, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss among adults without diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Intern Med.* 2025;178(2):199-217. doi:10.7326/ANNALS-24-01590
87. Karakasis P, Patoulias D, Fragakis N, Mantzoros CS. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and co-agonists on body composition: systematic review and network meta-analysis. *Metabolism.* 2025;164:156113. doi:10.1016/j.metabol.2024.156113
88. De Giorgi R, Thomas T, Khandaker GM, et al. 12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. *eClinicalMedicine.* 2024;68:101993. doi:10.1016/j.eclinm.2024.101993
89. Tempia Valenta S, Nicastri A, Perazza F, et al. The impact of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on mental health: a systematic review. *Curr Treat Options Psych.* 2024;11:310-357. doi:10.1007/s40501-024-00331-y
90. Liu L, Li Z, Ye W, et al. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2024;79:103020. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103020
91. Martinelli S, Mazzotta A, Longaroni M, Petrucciani N. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in substance use disorder: a systematic review of randomized trials. *Drug Alcohol Depend.* 2024;264:112424. doi:10.1016/j.drugalcdep.2024.112424
92. Speyer H, Jakobsen AS, Westergaard C, et al. Lifestyle interventions for weight management in people with serious mental illness: a systematic review with meta-

analysis, trial sequential analysis, and meta-regression analysis exploring the mediators and moderators of treatment effects. *Psychother Psychosom.* 2019;88(6):350-362. doi:10.1159/000502293

93. Caemmerer J, Correll CU, Maayan L. Acute and maintenance effects of non-pharmacologic interventions for antipsychotic-associated weight gain and metabolic abnormalities: a meta-analytic comparison of randomized controlled trials. *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):159-168. doi:10.1016/j.schres.2012.03.017
94. Naslund JA, Whiteman KL, McHugo GJ, et al. Lifestyle interventions for weight loss among overweight and obese adults with serious mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:83-102. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.04.003
95. Guariente SMM, Oliveira ACN, Mesas AE, et al. Psychosocial hybrid interventions for weight and sedentary behavior management among patients with severe mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2025;181:391-399. doi:10.1016/j.jpsychires.2024.11.039
96. Stevens H, Smith J, Bussey L, Innerd A, McGeechan G, Fishburn S, Giles E. Weight management interventions for adults living with overweight or obesity and severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2023;130(3):536-552. doi:10.1017/S0007114522003403
97. Wilton J. *More Than a Number: Experiences of Weight Management among People with Severe Mental Illness.* Published March 2020. Available from: https://www.rethink.org/media/3754/hwa-smi-weight-management-report-2020.pdf. Accessed March 13, 2025.
98. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Tratamento farmacológico do indivíduo adulto com obesidade e seu impacto nas comorbidades: atualização 2024 e posicionamento de especialistas.* São Paulo, Brazil: Editora Clannad; 2024.
99. Robert SA, Rohana AG, Shah SA, Chinna K, Wan Mohamud WN, Kamaruddin NA. Improvement in binge eating in non-diabetic obese individuals after 3 months of treatment with liraglutide: a pilot study. *Obes Res Clin Pract.* 2015;9(3):301-304. doi:10.1016/j.orcp.2015.03.005
100. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB, McCuen-Wurst C, Jones E, McAllister C, Gruber K, Berkowitz RI, Wadden TA, Tronieri JS. A pilot randomized controlled trial

of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract.* 2022;9(2):127-136. doi:10.1002/osp4.619

101. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, Jespersen HR, Jakobsen MI, Svensson CK, Koyuncu K, Schjerning O, Oturai PS, Kjaer A, Nielsen J, Holst JJ, Ekstrøm CT, Correll CU, Vilsbøll T, Fink-Jensen A. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):719-728. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1220

102. Whicher CA, Price HC, Phiri P, Rathod S, Barnard-Kelly K, Ngianga K, Thorne K, Asher C, Peveler RC, McCarthy J, Holt RIG. The use of liraglutide 3.0 mg daily in the management of overweight and obesity in people with schizophrenia, schizoaffective disorder and first-episode psychosis: results of a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1262-1271. doi:10.1111/dom.14334

103. McElroy SL, Guerdjikova AI, Blom TJ, Mori N, Romo-Nava F. Liraglutide in obese or overweight individuals with stable bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2024;44(2):89-95. doi:10.1097/JCP.0000000000001803

104. Patino LR, Rummelhoff ER, Blom T, Welge J, Schroeck D, Adler CM, Strawn J, Strakowski SM, Moeller D, DelBello MP. A double-blind placebo-controlled study of exenatide for the treatment of weight gain associated with olanzapine in overweight or obese adults with bipolar disorder, major depressive disorder, schizophrenia or schizoaffective disorder [abstract]. Presented at: 70th Annual Scientific Convention and Meeting of the Society of Biological Psychiatry; May 2015; Toronto, Canada. *Biol Psychiatry.* 2015;77(9):132S.

105. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV, Bak N, Andersen UB, Jørgensen NR, Holst JJ, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb;19(2):162-171. doi: 10.1111/dom.12795. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: Diabetes Obes Metab. 2018 May;20(5):1327-1328. doi: 10.1111/dom.13204.

106. Siskind DJ, Russell AW, Gamble C, Winckel K, Mayfield K, Hollingworth S, Hickman I, Siskind V, Kisely S. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes

with exenatide in adults with schizophrenia: A randomized controlled trial (CODEX). Diabetes Obes Metab. 2018 Apr;20(4):1050-1055. doi: 10.1111/dom.13167.

107. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G, Catena C, Cavarape A, Sechi L. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: A pilot study. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul-Aug;14(4):289-292. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.009.

108. Khaity A, Mostafa Al-Dardery N, Albakri K, Abdelwahab OA, Hefnawy MT, Yousef YAS, Taha RE, Swed S, Hafez W, Hurlemann R, Elsayed MEG. Glucagon-like peptide-1 receptor-agonists treatment for cardio-metabolic parameters in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. 2023 May 5;14:1153648. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1153648.

109. Patoulias, D.; Michailidis, T.; Dimosiari, A.; Fragakis, N.; Tse, G.; Rizzo, M. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardio-Metabolic Risk Factors amongObese/Overweight Individuals Treated with Antipsychotic Drug Classes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomedicines 2023,11, 669. https://doi.org/10.3390/ biomedicines11030669

110. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, Broberg BV, Larsen J, Ishøy PL, Vilsbøll T, Knop FK, Kisely S, Ebdrup BH. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):293-302. doi: 10.1111/dom.13522.

111. Liu L, Li Z, Ye W, Peng P, Wang Y, Wan L, Li J, Zhang M, Wang Y, Liu R, Xu D, Zhang J. Safety and effects of anti-obesity medications on weight loss, cardiometabolic, and psychological outcomes in people living with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2024 Dec 27;79:103020. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.103020

112. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Os dados desta revisão sistemática e metanálise demonstram que o uso de agonistas do receptor de GLP-1 promove significativa perda de peso, redução de IMC e de circunferência da cintura, além de melhorar o controle glicêmico em comparação ao placebo em pacientes com sobrepeso/obesidade e transtornos psiquiátricos. Embora efeitos colaterais desagradáveis possam limitar sua adesão, o tratamento com GLP-1RAs não foi associado a eventos adversos graves. Considerando a natureza complexa e multifatorial da obesidade e a necessidade de utilizar todas as opções terapêuticas disponíveis para promover e manter a perda de peso a longo prazo, os GLP-1RAs surgem como uma alternativa particularmente promissora para pacientes com transtornos psiquiátricos e obesidade.

No entanto, ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados envolvendo um maior número de pacientes com doenças psiquiátricas. Persistem em aberto os efeitos dessas medicações sobre outros marcadores cardiovasculares e metabólicos como perfil lipídico, a sensibilidade à insulina e a pressão arterial, além de possíveis reduções de desfechos duros em populações com transtornos psiquiátricos. As evidências disponíveis ainda são incipientes no que diz respeito à eficácia de moléculas específicas da classe, como a semaglutida e a tirzepatida, no tratamento da obesidade nesse contexto. Assim, investigações futuras são fundamentais para validar e replicar esses achados.

No campo clínico, a síntese das evidências aqui apresentada aponta para o potencial de transformação da prática assistencial. A inclusão dos GLP-1RAs como opção terapêutica para pacientes com obesidade e transtornos psiquiátricos representa uma abordagem inovadora, segura e eficaz, sobretudo diante da escassez de alternativas farmacológicas bem toleradas nesse grupo. A possibilidade de melhorar desfechos físicos sem piorar os sintomas psiquiátricos ou induzir efeitos adversos intoleráveis pode favorecer maior adesão ao tratamento, reduzir disparidades em saúde e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Adicionalmente, é essencial que futuros estudos sejam conduzidos em contextos geográficos e culturais diversos, a fim de avaliar a eficácia e a segurança dos GLP-1RAs em populações psiquiátricas heterogêneas, considerando variações nos sistemas de saúde, no acesso aos medicamentos e nas características sociodemográficas. Transtornos como esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão maior, psicose e transtornos alimentares apresentam perfis clínicos e neurobiológicos distintos, o que justifica a necessidade de

investigações específicas para cada grupo. Atenção especial deve ser dada às moléculas mais recentes, como a semaglutida e a tirzepatida, cujos dados em pacientes psiquiátricos ainda são limitados, apesar de seus resultados promissores em outras populações com obesidade. A avaliação criteriosa dos efeitos adversos, especialmente aqueles com potencial impacto no sistema nervoso central, é crucial, assim como o estudo da viabilidade de uso dessas medicações em grupos frequentemente considerados de difícil manejo, devido à baixa adesão, polifarmácia e vulnerabilidades sociais. Tais investigações poderão delimitar com maior precisão o papel dos GLP-1RAs como ferramentas terapêuticas eficazes e seguras no tratamento do excesso de peso em indivíduos com transtornos mentais graves.

Por fim, futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos randomizados com maior poder amostral, protocolos padronizados e acompanhamento de longo prazo, avaliando diferentes tipos e doses de GLP-1RAs em subgrupos psiquiátricos específicos, além do momento ideal para prevenir ganho de peso associado a medicações psicotrópicas. A análise integrada de desfechos metabólicos, neuropsiquiátricos e funcionais é igualmente necessária para consolidar a aplicabilidade clínica desses agentes como parte de uma abordagem multidisciplinar para o cuidado integral em saúde mental.