

EBOOK
nutrology
sessions

"Glucagon + GLP-1: o que muda na nova geração de medicamentos para obesidade?"



Dr. Guilherme Giorelli

CRM RJ 837016
• Médico Nutrólogo e
Médico do Esporte;
• Coord. da Pós-graduação em
Nutrologia do Einstein;
• Coord. da Pós-graduação em
Obesidade da Nutrology Academy.



Dra. Alessandra Bedin

CRM SP 90562
• Médica Ginecologista,
Obstetra e Nutróloga.
• Profª. da Pós-graduação em
Nutrologia do Einstein;
• Coord. da Pós-graduação em
Nutrologia Feminina da Nutrology
Academy.



Dr. Diogo Toledo

CRM SP 122487
• Médico Intensivista;
• Coord. da Pós-graduação em
Nutrologia do Einstein;
• Gestor do Dep. de Nutrologia do
Hospital Einstein.

REALIZAÇÃO



PATROCÍNIO



Introdução

A obesidade deixou de ser vista apenas como um excesso de peso para ser reconhecida como uma condição metabólica complexa, capaz de desencadear diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e inúmeras complicações cardiovasculares. Nas últimas duas décadas, a terapia farmacológica evoluiu de simples inibidores de absorção de gordura para agonistas de receptores hormonais que modulam o apetite, a saciedade e o gasto energético (1,2).

Entre esses avanços, os agonistas do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1) ganharam destaque por reduzir peso e melhorar o controle glicêmico. Contudo, a ciência não parou na ação isolada do GLP1. A nova geração de medicamentos antiobesidade combina agonismo duplo GLP1 + glucagon ou até triplo (incluindo o polipeptídeo insulínico dependente de Glicose - GIP). Essa combinação não é apenas um aumento quantitativo de receptores; ela introduz um novo mecanismo de ação que altera profundamente o balanço energético (2, 3).

Neste ebook, vamos explorar, em profundidade, como o glucagon, tradicionalmente associado ao aumento da glicemia, pode, quando ativado simultaneamente ao GLP1, promover oxidação lipídica, reduzir a síntese de triglicerídeos, diminuir a motilidade gastrointestinal e, sobretudo, ampliar o gasto energético sem piorar a glicemia. Analisaremos os principais ensaios clínicos sobretudo o Synchronize 1 que demonstram reduções de peso superiores a 16 % em média, até quase 20 % em mulheres, e melhorias marcantes na esteatose hepática (3-5).

Você encontrará, capítulo a capítulo, explicações detalhadas dos mecanismos fisiológicos, interpretações dos resultados de imagem por ressonância magnética, discussões sobre preservação da massa magra, e orientações práticas para aplicar esse conhecimento na prática clínica. Também abordaremos a segurança, os efeitos colaterais gastrointestinais e as perspectivas de novos estudos (Synchronize 2, CVOT, START, HERA).

Ao final, você terá um panorama completo da revolução trazida pelos agonistas GLP1/glucagon, entenderá como interpretar os dados de composição corporal e de saúde hepática, e poderá integrar essa terapia de forma segura e eficaz nos protocolos de tratamento da obesidade e das comorbidades associadas.

1. Do GLP-1 ao duplo agonismo: uma nova geração de medicamentos

O ponto de partida da nova era antiobesidade foi a descoberta de que não basta aumentar o número de agonismos; a qualidade e a sinergia entre os receptores são decisivas. Enquanto os agonistas de GLP1 atuam predominantemente na saciedade e na diminuição da ingestão calórica, a adição do glucagon traz um componente metabólico que potencializa o gasto energético (6).

1.1. Do agonismo simples ao duplo agonismo

Durante anos, a comunidade científica concentrou-se em agonistas duplos ou triplos de GLP1, mas a discussão permanecia centrada na quantidade de receptores ativados. O novo enfoque vai além: o

glucagon passa a ser o protagonista de um mecanismo que aumentam a oxidação de lipídios e o gasto energético, sem comprometer o controle glicêmico (6,7).

“A gente passou muito tempo falando sobre agonista dos GLP1, duplo agonista, triplo agonista, mas a novidade, as informações, elas são mais do que falar só sobre quantidade de agonismos.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

1.2. Proporção de potência: 8 para 1

A molécula inovadora foi desenhada com uma proporção de potência de 8 para 1, ou seja, oito vezes mais potente no receptor de GLP1 que no de glucagon. Essa balança permite que o efeito glicêmico do glucagon seja mitigado, enquanto seu potencial de aumento do gasto energético seja mantido (8).

“A gente chama isso, nessa molécula, de 8 para 1. Então, intensifica muito mais essa potência em 8 vezes mais do GLP1 e 1 vez do glucagon.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Quando a droga estiver aprovada e disponível, no Brasil, ao iniciar a terapia, pode ser interessante utilizar uma estratégia de titulação gradual que permita maximizar os efeitos mediados pelo receptor de GLP-1, favorecendo saciedade e redução da ingestão alimentar, enquanto a ativação do receptor de glucagon contribui adicionalmente para o aumento do gasto energético e a mobilização de lipídios.

Ideia chave: A proporção 8: 1 garante que o glucagon contribua ao gasto energético sem elevar a glicemia de forma significativa.

1.3. Por que o glucagon faz diferença?

O glucagon, ao se ligar ao seu receptor hepático, estimula a fosforilação de enzimas chave que favorecem a lipólise e a oxidação de ácidos graxos. Essa ação, combinada ao efeito anorexígeno do GLP1, cria um balanço energético negativo mais robusto que o observado com GLP1 isolado (6).

“O que o glucagon traz para essa história do tratamento da obesidade? Ele tem um protagonismo muito importante aqui nesse cenário.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Atenção: O glucagon isolado pode elevar a glicemia e a resistência insulínica; portanto, seu uso deve ser sempre combinado com GLP1 para evitar esses efeitos adversos.

Pontos chave do capítulo

- O duplo agonismo GLP1/glucagon vai além da simples soma de receptores.
- A proporção de potência 8 : 1 maximiza o benefício metabólico e minimiza o risco glicêmico.
- O glucagon ativa vias hepáticas que aumentam a oxidação lipídica e o gasto energético.

2. O papel do glucagon no metabolismo lipídico e no gasto energético

Entender como o glucagon altera o metabolismo é essencial para apreciar a magnitude dos resultados clínicos. Seu efeito principal ocorre no fígado, mas também se estende ao tecido adiposo e ao trato gastrointestinal.

2.1. Ação hepática: oxidação lipídica e redução de triglicerídeos

No fígado, o glucagon estimula a fosforilação de acetilCoA carboxilase e a câmara de beta oxidação, promovendo a queima de ácidos graxos. Simultaneamente, diminui a síntese de triglicerídeos, reduzindo a disponibilidade de gordura para armazenamento (5, 9).

“Principalmente no fígado, uma ação muito importante para fazer com que haja uma metabolização lipídica e uma oxidação maior, aumentando o gasto energético.”

- Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Quando a droga estiver em uso, após aprovação regulatória, monitorar marcadores hepáticos (ALT, TGP) durante o tratamento pode sugerir a eficácia da oxidação aumentada.

2.2. Efeito sobre o tecido adiposo

O glucagon também tem um efeito indireto no tecido adiposo, diminuindo a síntese de triglicerídeos e reduzindo a motilidade gastrointestinal, o que favorece a saciedade e o controle da ingestão calórica (5).

“O glucagon pode oferecer nesse agonismo é diminuir a síntese de triglicérides e reduzir a motilidade do trato gastrointestinal, o que vai favorecer até mesmo essa ação junto com o GLP1”. - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Atenção: A redução da motilidade pode causar constipação em alguns pacientes; ajuste dietético e hidratação são recomendados.

2.3. Gasto energético sistêmico

Ao aumentar a demanda sistêmica por substrato energético, o glucagon eleva o metabolismo basal. Essa elevação se traduz em maior queima de calorias em repouso, contribuindo para a perda de peso mesmo sem mudanças drásticas na dieta.

“Aumenta, então, toda essa demanda sistêmica de substrato energético e, por consequência, melhora, então, toda essa relação com o tecido gorduroso.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Combine o tratamento com avaliação do gasto energético basal (por calorimetria indireta, se disponível) para quantificar o aumento provocado pelo glucagon.

Nota: Não temos molécula de Survodutida aprovada para sugerir conduta na prática, e os estudos de gasto energético com ela, em humanos, ainda não foram publicados para afirmar este mecanismo.

Pontos chave do capítulo

- O glucagon estimula a oxidação hepática de lipídios e reduz a síntese de triglicerídeos.
- Atua no tecido adiposo, diminuindo a produção de gordura e a motilidade gastrointestinal.
- O aumento da demanda energética sistêmica eleva o metabolismo basal, favorecendo a perda de peso.

3. Evidências clínicas: perda de peso, redução da circunferência abdominal e saúde hepática

Os ensaios clínicos confirmam que o duplo agonismo gera resultados superiores aos observados com GLP1 isolado. O estudo Synchronize1 (fase 3) fornece dados robustos sobre perda de peso, redução da circunferência abdominal e melhora da esteatose hepática.

3.1. Redução de peso e circunferência abdominal

A média de perda de peso foi de 16,6 % nas doses de 6 mg, com um pico de quase 20 % em mulheres. A diminuição da circunferência abdominal foi de 16 cm, refletindo não apenas perda de peso, mas redução de gordura visceral.

“A primeira fofoca é 6 furos no cinto. E a outra, que a média de perda de peso é 16,6 %. É exatamente isso que o estudo Synchronize 1 mostra.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Meça a circunferência abdominal a cada 12 semanas; uma redução de 6 cm indica resposta clínica significativa.

3.2. Impacto na hemoglobina glicada (HbA1c)

Embora o glucagon isolado possa elevar a glicemia, o estudo mostrou redução expressiva da hemoglobina glicada nas doses estudadas, enquanto o placebo apresentou aumento.

Atenção: Monitorar HbA1c a cada trimestre é essencial para confirmar a estabilidade glicêmica.

3.3. Prevenção da progressão ao diabetes tipo 2

Nos participantes com pré-diabetes, o placebo mostrou progressão ao diabetes tipo 2, enquanto as doses de 3,6 mg e 6 mg não apresentaram progressão. A regressão para normoglicemia foi de 74 % no grupo de 6 mg, muito superior ao placebo.

“Na dose de 3,6 mg, que é a menor dose, ou na dose maior de 6 mg, não tem progressão para o diabetes tipo 2.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Em pacientes com pré-diabetes, considere o duplo agonismo como estratégia preventiva, acompanhando a glicemia de jejum e HbA1c.

3.4. Melhora da esteatose hepática

A avaliação por ressonância magnética revelou que 61 % dos pacientes que receberam 6 mg alcançaram resolução da esteatose hepática (menos de 5 % de gordura hepática). Além disso, 84 % perderam mais de 30 % da gordura hepática e 55,5 % perderam mais de 70 % da gordura hepática.

“61 % dos pacientes que receberam Survodutida, 6 mg, conseguiram resolução da esteatose hepática, ficando com menos do que 5 % de gordura hepática.”

- Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Atenção: A normalização das transaminases (ALT/TGP) ocorreu em 82 % dos tratados com 6 mg, comparado a apenas 11 % no placebo.

Pontos chave do capítulo

- Perda média de peso de 16,6 % (até 20 % em mulheres) e redução de 16 cm na circunferência abdominal.
- Redução significativa da HbA1c e prevenção da progressão ao diabetes tipo 2.
- Resolução da esteatose hepática em 61 % dos pacientes tratados com 6 mg, com normalização de ALT/TGP em 82 %.

4. Preservação da massa magra e avaliação por ressonância magnética

Um dos temores históricos ao tratar a obesidade com fármacos é a perda de massa magra, que pode levar à sarcopenia, redução do metabolismo basal e piora do controle glicêmico. O duplo agonismo demonstrou um perfil favorável nesse aspecto.

4.1. Proporção de perda de gordura vs massa magra

Nos estudos, apenas 11,3% da perda total de peso correspondeu a massa magra, enquanto 89 % foi gordura. Essa proporção é superior à observada com outros agonistas do GLP-1, que tendem a reduzir mais músculo. Entretanto, não podemos comparar os dados da Survodutida com os dados de outros estudos pois não utilizaram a mesma ferramenta para a avaliação da composição corporal.

4.2. Ressonância magnética como padrão ouro

A ressonância magnética (RM) permite separar adiposo subcutâneo, visceral e hepático, além de quantificar massa magra com alta precisão. Em comparação, a DEXA (densitometria) mede apenas a densidade de radiação, oferecendo menos detalhe nas diferentes camadas de gordura.

Atenção: A RM pode ser menos acessível; quando indisponível, a DEXA ainda fornece informação útil, mas com menor resolução para gordura visceral.

4.3. Importância clínica da preservação da massa magra

Manter a massa magra é crucial para:

- Metabolismo basal: músculo consome mais energia em repouso.
- Controle glicêmico: músculo é principal sítio de captação de glicose.
- Função física: evita sarcopenia, especialmente em pacientes acima de 60 anos.

“A massa magra é a que mantém o metabolismo, é a que controla a glicemia, é a que preserva a motilidade.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Em pacientes idosos, combine o tratamento com exercícios de resistência para potencializar a preservação da massa magra.

Pontos chave do capítulo

- Apenas 11 % da perda de peso corresponde a massa magra, 89 % a gordura.
- Ressonância magnética oferece avaliação detalhada de gordura visceral, hepática e massa magra.
- Preservar massa magra é essencial para metabolismo, controle glicêmico e prevenção de sarcopenia.

5. Subgrupos especiais: mulheres, idade avançada e menopausa

Os resultados do duplo agonismo variam conforme sexo, faixa etária e estado hormonal. A análise dos subgrupos do estudo revela insights valiosos para a prática clínica.

5.1. Resposta das mulheres

As mulheres apresentaram perda de peso quase 20 % (19,5 %) com a dose de 6 mg, superior à média geral. Essa diferença pode estar relacionada a diferenças hormonais e à distribuição de gordura visceral.

Na prática: Quando estiver aprovada e disponível, ao prescrever, considere doses mais altas (6 mg) para mulheres que buscam maior redução de peso, monitorando a tolerância gastrointestinal.

5.2. Idade e preservação da massa magra

Os participantes foram divididos em três faixas etárias: 50 anos, 50-60 anos e 60-70 anos. Todos os grupos apresentaram perda de peso significativa, sem diferença estatística relevante. Contudo, em idosos (60-70 anos), a preservação da massa magra é ainda mais crítica para evitar fraqueza e quedas.

“Nos três grupos estudados, abaixo de 50 anos, de 50 a 60 anos, e entre 60 e 70, a perda de peso foi significativa.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Atenção: Em pacientes acima de 60 anos, avalie a função muscular (teste de caminhada de 6 min) antes e durante o tratamento.

5.3. Menopausa e redistribuição de gordura

A queda dos níveis de estrogênio na menopausa altera a expressão de receptores estrogênicos, favorecendo o acúmulo de gordura central e visceral, o que aumenta o risco de esteatose hepática e fibrose. O duplo agonismo, ao reduzir a gordura visceral, pode mitigar esse risco.

“Quando o estrogênio cai, você muda o receptor. O primeiro estimulava o alfa, depois o beta, e isso se inverte tanto na gordura periférica quanto na gordura central.”

- Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Em mulheres pós-menopausa, monitore a circunferência abdominal e a gordura hepática; a redução desses parâmetros indica eficácia do tratamento.

Pontos chave do capítulo

- Mulheres podem alcançar até 20 % de perda de peso, especialmente com 6 mg.
- Todas as faixas etárias respondem, mas a preservação da massa magra é crucial em idosos.
- A menopausa favorece a gordura visceral; o duplo agonismo reduz esse acúmulo e protege o fígado.

6. Segurança e efeitos colaterais: comparação com outros agonistas GLP-1

A adesão ao tratamento depende fortemente do perfil de segurança. Embora o duplo agonismo compartilhe efeitos gastrointestinais típicos dos agonistas GLP1, sua incidência e gravidade são comparáveis, sem novos sinais de alerta.

6.1. Eventos gastrointestinais

Os efeitos mais frequentes foram náusea, vômito, diarreia e constipação. A frequência foi semelhante nos estudos de obesidade (Synchronize1) e de esteatose hepática (MASLD).

Atenção: Quando a Survodutida estiver aprovada e disponível, em pacientes com histórico de gastrite ou úlcera, iniciar com dose baixa e titrar lentamente pode reduzir a intolerância.

6.2. Comparação com agonistas GLP-1 isolados

Não há evidência de aumento de eventos adversos graves em relação aos agonistas GLP1 tradicionais. A taxa de interrupção por efeitos colaterais foi similar, reforçando que o glucagon, na proporção 8 : 1, não eleva risco de hiperglicemia ou hipoglicemia.

“A gente vê isso proporcional nos dois estudos, tanto no estudo que só olhou para a obesidade, quanto no estudo também que olhou para MASLD.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Quando estiver aprovada e disponível, seria interessante usar o mesmo algoritmo de titulação usado para semaglutida ou liraglutida, ajustando conforme a tolerância gastrointestinal.

6.3. Segurança hepática e cardiovascular

Os marcadores de inflamação e fibrose hepática (ALT, TGP, ELF, CT1) melhoraram significativamente, sem sinais de toxicidade. Estudos de fase 3 (Synchronize CVOT) com mais de 5 000 pacientes avaliarão a segurança cardiovascular, mas os dados preliminares já sugerem ausência de aumento de eventos cardiovasculares.

“O SYNCHRONIZE CVOT, avaliará a segurança cardiovascular desses pacientes com um N muito expressivo, mais de 5 mil pacientes.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Continue monitorando pressão arterial e perfil lipídico, mas não há necessidade de suspender o tratamento por efeitos cardiovasculares

Pontos chave do capítulo

- Náusea, vômito, diarreia e constipação são os efeitos colaterais mais comuns, semelhantes aos agonistas GLP1.
- Não há aumento de risco glicêmico ou cardiovascular comprovado (ainda em estudo)
- Titulação gradual e monitoramento de tolerância gastrointestinal são estratégias eficazes.

7. Perspectivas futuras e aplicação clínica

A pesquisa continua avançando, expandindo o uso do duplo agonismo para novas populações e refinando a dose.

7.1. Estudos em fase avançada

- **Synchronize 2:** incorpora pacientes com diabetes tipo 2, avaliando eficácia glicêmica e perda de peso.
- **Synchronize CVOT:** grande estudo cardiovascular com mais de 5 000 pacientes, planejado para apresentação no congresso da American Heart Association 2026
- **Synchronise Start:** investiga estratégias de titulação de dose para melhorar a adesão.
- **Synchronise HERA:** foco na saúde feminina, incluindo menopausa e risco hepático.

“Vamos ter o SYNCHRONIZE 2 publicado no Congresso Europeu de Diabetes. Ele é um estudo que, diferente do SYNCHRONIZE 1, incorporou pacientes com diabetes.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Na prática: Fique atento às diretrizes que surgirão desses estudos; eles podem mudar a dose inicial recomendada e os critérios de seleção de pacientes.

7.2. Integração ao protocolo de tratamento da obesidade

A nova molécula permite um tratamento integrado que combina perda de peso, melhora da esteatose hepática e prevenção da progressão ao diabetes. O algoritmo sugerido inclui:

1. Avaliação inicial do IMC, circunferência abdominal, exames de sangue (HbA1c, ALT/TGP), e, se possível, RM hepática.
2. Início com dose baixa (3,6 mg) e titulação para 6 mg conforme tolerância (ainda em estudo)
3. Reavaliação a cada 12 semanas peso, circunferência, composição corporal por RM ou DEXA, marcadores hepáticos.

4. Ajuste de dose ou troca se a perda de peso menor de 5 % ou se houver efeitos colaterais intoleráveis.

“Nos estudos anteriores, o paciente, mesmo se ele tivesse com efeito colateral do medicamento, ele precisava progredir para a dose otimizada.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Atenção: Não prolongue a dose baixa por mais de 24 semanas sem tentativa de titração, pois a resposta pode ser subótima.

7.3. Implicações para a prática clínica

- Obesidade com comorbidades hepáticas: Priorize o duplo agonismo, pois a redução da gordura visceral e hepática é superior a outras terapias.
- Pacientes prédiabéticos: Use como estratégia preventiva, monitorando regressão à normoglicemia.
- Idosos e mulheres pós-menopausa: Combine com programa de exercícios de resistência para maximizar preservação da massa magra.

“É a perda de peso, as custas de gordura e, especialmente, da gordura visceral, com maior preservação de massa magra comprovadamente por ressonância.” - Comentário realizado durante a aula do Nutrology Sessions.

Pontos chave do capítulo:

- Estudos futuros (Synchronize 2, CVOT, Start, HERA) ampliarão indicações e otimizarão titulação.
- O algoritmo clínico inclui avaliação de composição corporal, titulação cuidadosa e monitoramento de marcadores hepáticos.
- A terapia com Survodutida ainda não está aprovada, mas o perfil parece ser para pessoas com sobrepeso/obesidade associada a esteatose hepática, prédiabetes e pacientes femininas na pós-menopausa.

Conclusão

A introdução do agonismo duplo GLP1/glucagon representa uma mudança de paradigma no tratamento da obesidade. Ao combinar a saciedade promovida pelo GLP1 com o aumento do gasto energético e a oxidação lipídica induzidos pelo glucagon, a nova molécula atinge resultados de perda de peso superiores (até 20% em mulheres), reduz significativamente a circunferência abdominal e, sobretudo, reverte a esteatose hepática em mais da metade dos pacientes.

Os ensaios clínicos demonstram que, apesar do potencial teórico do glucagon de elevar a glicemia, a proporção de potência 8 : 1 garante que o efeito glicêmico seja neutralizado, resultando em redução da hemoglobina glicada e prevenção da progressão ao diabetes tipo 2. Além disso, a preservação da massa magra apenas 10 % da perda de peso protege contra sarcopenia, mantém o metabolismo basal e assegura melhor controle glicêmico.

A avaliação por ressonância magnética emerge como ferramenta indispensável para quantificar a redução de gordura visceral e hepática, bem como para monitorar a manutenção da massa magra. Subgrupos como mulheres, idosos e pacientes na menopausa mostram respostas ainda mais pronunciadas, reforçando a necessidade de personalização terapêutica.

Em termos de segurança, o perfil de efeitos colaterais gastrointestinais permanece comparável ao dos agonistas GLP1 tradicionais, sem sinais de aumento de risco cardiovascular ou hepático. Os estudos em andamento (Synchronize 2, CVOT, Start, HERA) prometem ampliar as indicações, refinar a titulação e

confirmar a segurança a longo prazo.

Para o clínico, a mensagem central é clara: o duplo agonismo oferece uma solução integrada que trata não apenas o excesso de peso, mas também as comorbidades metabólicas que o acompanham. Ao adotar uma abordagem baseada em avaliação objetiva (peso, circunferência, RM, marcadores hepáticos) e titulação cuidadosa, é possível maximizar os benefícios, minimizar os efeitos adversos e proporcionar aos pacientes uma melhora significativa na qualidade de vida.

Guia rápido de aplicação

1. Selecionar pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² ou IMC ≥ 27 kg/m² com comorbidades (esteatose hepática, prédiabetes, etc.).
2. Realizar avaliação basal: peso, circunferência abdominal, HbA1c, ALT/TGP, e, se possível, ressonância magnética de fígado e composição corporal.
3. Iniciar tratamento com 3,6 mg de agonista GLP1/glucagon (a droga ainda não está aprovada para uso).
4. Titular para 6 mg após 46 semanas, caso a tolerância gastrointestinal permita.
5. Reavaliar a cada 12 semanas:
 - Perda de peso (%).
 - Redução da circunferência abdominal (cm).
 - Composição corporal (RM ou DEXA).
 - Marcadores hepáticos (ALT, TGP, % de gordura hepática).
6. Ajustar dose ou interromper se:
 - Perda de peso 5 % após 24 semanas.
 - Efeitos colaterais gastrointestinais graves persistentes.
7. Manter acompanhamento de HbA1c e glicemia de jejum; considerar intensificação ou mudança de terapia se houver progressão ao diabetes.
8. Incorporar programa de exercícios (resistência + aeróbico) para otimizar a preservação da massa magra, especialmente em pacientes 60 anos ou pós-menopausa.

Referências

1. BLÜHER, Matthias. An overview of obesity-related complications: The epidemiological evidence linking body weight and other markers of obesity to adverse health outcomes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, v. 27 Suppl 2, n. S2, p. 3–19, 2025.
2. SON, Jang Won; KIM, Sungrae. Comprehensive review of current and upcoming anti-obesity drugs. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 44, n. 6, p. 802–818, 2020.
3. LE ROUX, Carel W. *et al.* Survodutide once weekly for the treatment of adults with obesity. *The New England Journal of Medicine*, v. 395, n. 8, p. 776–787, 2026.
4. MADSBAD, Sten; HOLST, Jens J. The promise of glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) for the treatment of obesity: a look at phase 2 and 3 pipelines. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 34, n. 3, p. 197–215, 2025.

5. DEL PRATO, Stefano *et al.* The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 23, n. 2, p. e13372, 2022.
6. TSCHÖP, Matthias; NOGUEIRAS, Ruben; AHRÉN, Bo. Gut hormone-based pharmacology: novel formulations and future possibilities for metabolic disease therapy. **Diabetologia**, v. 66, n. 10, p. 1796–1808, 2023.
7. WINTHER, Jonathan Brix; HOLST, Jens Juul. Glucagon agonism in the treatment of metabolic diseases including type 2 diabetes mellitus and obesity. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 26, n. 9, p. 3501–3512, 2024.
8. THOMAS, Leo *et al.* The dual GCGR/GLP-1R agonist survodutide: Biomarkers and pharmacological profiling for clinical candidate selection. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, v. 26, n. 6, p. 2368–2378, 2024.
9. KAJANI, Sarina *et al.* Hepatic glucagon action: beyond glucose mobilization. **Physiological Reviews**, v. 104, n. 3, p. 1021–1060, 2024.