Pesquisa Multidisciplinar EM SAÚDE
EDIÇÃO XXIII
EDITORA PASTEUR



Capítulo 2

OBESIDADE E DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSO: ALTERAÇÕES METABÓLICAS, COMORBIDADES E TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

ÍGOR VÍCTOR DA SILVA[1]
MARIA VICTÓRIA BENITES RODRIGUES[1]
MATHEUS HENRIQUE FRANCO ALVES[1]
VITOR SIMON ARAÚJO[1]
ISABELLA GIUNCO ESTIGARRIBIA[1]
ALÉRCIO DA SILVA SOUTILHA[2]
ALEX SANTOS OLIVEIRA[3]
DEBORA DA SILVA BALDIVIA[3]
HELDER FREITAS DOS SANTOS[3]
PAOLA DOS SANTOS DA ROCHA[3]
JAQUELINE FERREIRA CAMPOS[3]
KELY DE PICOLI SOUZA[3]

[1]Discente - Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências da Saúde.
[2]Discente – Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.
[3]Docente – Universidade Federal da Grande Dourados, Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais.

Palavras-chave: *Obesidade; Tecido Adiposo; Estratégias Terapêuticas.*

DOI: 10.59290/8079232792

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT) que afeta milhões de pessoas em todo o mundo e é considerada um grave problema de saúde pública mundial (SHEN *et al*., 2026). A etiologia da doença é de caráter multifatorial, associada à uma dieta hipercalórica e ao sedentarismo, além de fatores genéticos e psicológicos (AHMED *et al*., 2021). A obesidade é caracterizada por um aumento de massa corporal gorda, associado à hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, especialmente os que compõem o tecido adiposo branco (TAB), resultando no acúmulo excessivo de lipídeos, na forma de triacilgliceróis, nessas células (AHMED *et al*., 2021). Essas alterações, por sua vez, estão associadas à instauração de um quadro de inflamação crônica de baixo grau, que contribuirá, por sua vez, para o estresse oxidativo, a resistência à insulina e a hiperglicemia (AHMED *et al*., 2021). Essas alterações fisiológicas, em conjunto, podem resultar no desenvolvimento de outras doenças, como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer (HILDEBRAND; PFEIFER, 2025; SHEN *et al*., 2026).

Para controlar e evitar o avanço da doença, diversas estratégias vêm sendo empregadas para tratar a obesidade. De acordo com a revisão de Perdomo *et al*. (2023), a principal abordagem para o tratamento da obesidade consiste na adoção de hábitos alimentares saudáveis e na prática regular de exercício físico. Em conjunto com as mudanças de hábitos, a utilização de medicamentos agonistas de incretinas, como liraglutida, semaglutida e tirzepatida vem sendo adotada. Esses medicamentos atuam sobre a atividade de hormônios como o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que quando administrados, diminu-em o apetite e aumentam a saciedade dos pacientes, facilitando a perda de massa corporal. Uma outra estratégia utilizada é a realização de procedimentos cirúrgicos, como balão gástrico e a cirurgia bariátrica, que promovem o aumento da saciedade dos indivíduos, levando a um menor consumo alimentar.

Apesar dos fármacos e das abordagens cirúrgicas serem estratégias efetivas para o tratamento da obesidade, eles apresentam alto custo e riscos cirúrgicos, além de efeitos colaterais, como náuseas e diarreias, que afetam o cotidiano dos pacientes (PERDOMO *et al*., 2023). Desta maneira, novas abordagens que possam auxiliar na redução da massa corporal gorda, e que sejam acessíveis e seguras ainda são estratégias interessantes no desenvolvimento de terapias antiobesidade. Este capítulo apresenta uma visão integrativa do tecido adiposo de indivíduos obesos como elemento central das alterações metabólicas que ligam esta doença às suas diversas comorbidades. Em seguida, destacam-se os principais medicamentos para o tratamento da obesidade desenvolvidos nas últimas décadas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, de caráter narrativo, realizada por meio de buscas de artigos científicos na base de dados PubMed. A revisão abordou o papel do tecido adiposo de indivíduos com obesidade nas alterações metabólicas associadas às comorbidades da doença, bem como os principais medicamentos desenvolvidos nas últimas décadas para o tratamento da obesidade. Os artigos seleciona-dos foram analisados de forma integrada, buscando relacionar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção do tecido adiposo às estratégias farmacológicas utilizadas no manejo da obesidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

OBESIDADE E TECIDO ADIPOSO

A obesidade é uma doença crônica de patogênese multifatorial que ainda gera muitas discussões na prática clínica. Atualmente, pacientes são diagnosticados com obesidade quando apresentam um índice de massa corporal (IMC) ≥30, em adição a outras medidas antropométricas como índice cintura-quadril (ICQ), índice cintura-altura e circunferência total da cintura, além de quantificações do percentual de gordura corporal, através de análises de bioimpedância (RUBINO *et al*., 2025). O aumento de massa corporal, que culmina em alterações antropométricas e um maior percentual de gordura corporal, está associado à expansão do tecido adiposo. O tecido adiposo é composto de maneira majoritária por adipócitos, pré-adipócitos, que são células mesenquimais em processo de diferen-ciação para tornarem-se adipócitos, fibroblastos e células imunes, como macrófagos (AL-MANSOORI *et al*., 2021). O tecido adiposo é classificado em tecido adiposo marrom, bege e TAB. O tecido adiposo marrom tem por função produzir calor a partir do consumo de triacilgliceróis e glicose, já o tecido adiposo bege atua tanto na constituição de reserva energética como em processos termogênicos (CYPESS, 2022).

O TAB, por sua vez, tem como principal função armazenar lipídeos, que podem vir a ser utilizados como reserva energética do organismo. Além disso, também atua fornecendo proteção mecânica e como um isolante térmico (KAWAI *et al*., 2020). além de atuar como um órgão endócrino, secretando hormônios e adipocinas, responsáveis por regular o metabolismo, a inflamação, o apetite e a saciedade, atuando sobre diferentes regiões e órgãos do organismo (CYPESS, 2022). O TAB, apresenta dois principais depósitos no corpo humano, o TAB subcutâneo (TABs), que fica logo abaixo da epiderme, espalhado por diversas regiões do corpo, e o TAB visceral (TABv), presente em volta de órgãos como o coração, fígado e o intestino. A localização desses depósitos influencia o papel que o TAB desempenha sobre o organismo. O TABs apresenta um caráter anti-inflamatório, enquanto o TABv está associado à presença de marcadores pró-inflamatórios e ao desenvolvimento da resistência à insulina e, consequentemente, à esteatose hepática. Essa diferença ocorre principalmente pelas diferentes adipocinas que cada um desses tecidos secreta. O TABs está envolvido na secreção de adipocinas de cárater anti-inflamatório, como a adiponectina, já o TABv secreta adipocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-α (DOBRE *et al*., 2025).

Diferentes modelos procuram explicar, de maneira complementar, a patogênese da obesidade: o modelo de balanço energético (EBM), o modelo carboidrato-insulina (CIM), o modelo de oxidação-redução de energia (REDOX) e o modelo obesogênico (HEINDEL *et al*., 2024; MAGKOS *et al*., 2024). O EBM relaciona a obesidade ao consumo energético superior ao gasto, com armazenamento do excedente no tecido adiposo (MAGKOS *et al*., 2024). A maior disponibilidade de alimentos e o consumo de ultraprocessados hipercalóricos favorecem esse desequilíbrio (HEINDEL *et al*., 2024; MAGKOS *et al*., 2024), associado a alterações nos sistemas nervoso, endócrino e digestório que regulam o apetite, a saciedade e o metabolismo (HEINDEL *et al*., 2024; MAGKOS *et al*., 2024). O CIM enfatiza a distribuição da energia entre armazenamento e oxidação. Nesse modelo, dietas de alto índice glicêmico aumentam a secreção de insulina, favorecendo a lipogênese e inibindo a lipólise, o que contribui para a expansão do tecido adiposo (CIGNARELLI *et al*., 2019; HEINDEL *et al*., 2024).

O modelo REDOX associa a obesidade ao desequilíbrio das reações mitocondriais de oxidação e redução. O excesso calórico aumenta a disponibilidade de substratos e a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (EROs) (CORKEY, 2023; HEINDEL *et al*., 2024), que participam da sinalização metabólica e podem favorecer a secreção de insulina e o acúmulo de lipídeos (CORKEY, 2023). Embora enfatizem mecanismos distintos, esses modelos relacionam o desenvolvimento e a progressão da obesidade a alterações metabólicas, como inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina e disfunção mitocondrial (HEINDEL *et al*., 2024; HILDEBRAND; PFEIFER, 2025; JASKULAK *et al*., 2025).

O modelo obesogênico destaca a exposição a substâncias que interferem na regulação endócrina e no metabolismo energético, inclusive durante o desenvolvimento intrauterino (HEINDEL *et al*., 2024). Entre elas, os ftalatos, utilizados na indústria de plásticos e cosméticos, estão associados a efeitos metabólicos adversos (JASKULAK *et al*., 2025) e podem favorecer a lipogênese e o ganho de massa corporal (JASKULAK *et al*., 2025). Outro exemplo é o bisfenol, empregado na produção de materiais plásticos, cuja exposição está associada a alterações endócrinas, inflamação, estresse oxidativo e modulação de vias relacionadas à adipogênese (HEINDEL *et al*., 2024; JASKULAK *et al*., 2025

ALTERAÇÕES METABÓLICAS ASSOCIADAS À OBESIDADE

Os adipócitos secretam adipocinas que regulam o metabolismo e, em conjunto com células imunes do tecido adiposo, participam da regulação da resposta inflamatória. Entre os mediadores anti-inflamatórios, destacam-se a adiponectina e a interleucina (IL)-10 (AL-MANSOORI *et al*., 2021; KAWAI *et al*., 2020). No entanto, com o acúmulo de lipídeos em excesso, os adipócitos passam por processos de hiperplasia e hipertrofia para serem capazes de comportar o novo aporte lipídico. Com esse aumento do tecido adiposo, o sistema circulatório encontra dificuldades para irrigar as células de maneira homogênea, resultando em um estado de hipóxia (KAWAI *et al*., 2020). Com as células em condições hipóxicas, o tecido adiposo deixa de secretar citocinas e adipocinas anti-inflamatórias e passará a liberar na circulação citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (KAWAI *et al*., 2020).

Desta forma, com o aumento na secreção de citocinas de caráter pró-inflamatório, há o recrutamento de outras células do sistema imune, como neutrófilos e células T, que por sua vez, facilitam a infiltração de monócitos, que se diferenciam em macrófagos. A secreção de diferentes substâncias pró-inflamatórias, tanto por parte das células imunes, como por parte dos adipócitos, resulta em um quadro inflamatório crônico de baixo grau (AL-MANSOORI *et al*., 2021; KAWAI *et al*., 2020). Esse estado disfuncional e inflamatório em que o tecido adiposo passa a se encontrar, por sua vez, desencadeia diversas disfunções metabólicas, como estresse do retículo endoplasmático (ERE) e estresse oxidativo (KAWAI *et al*., 2020). O retículo endoplasmático participa da síntese e do dobramento de proteínas, da síntese lipídica e da homeostase do cálcio. Na obesidade, a sobrecarga lipídica e a inflamação comprometem essas funções e favorecem o acúmulo de proteínas mal dobradas, desencadeando o ERE (FERNANDES-DA-SILVA *et al*., 2021). O ERE também está associado à modulação de fatores de transcrição envolvidos na adipogênese, como C/EBPs e PPARs e na lipogênese, como SREBP-1c (FERNANDES-DA-SILVA *et al*., 2021). Além disso, pode comprometer a produção e a função da adiponectina, contribuindo para a persistência da inflamação e das alterações do metabolismo lipídico (FER-

NANDES-DA-SILVA *et al*., 2021). As alterações metabólicas do TAB favorecem a produção excessiva de EROs (KAWAI *et al*., 2020). Embora essas espécies participem da sinalização celular, seu excesso em relação à capacidade de defesa antioxidante caracteriza o estresse oxidativo e provoca danos a proteínas, lipídeos e DNA. Em conjunto com a inflamação e o ERE, esse processo contribui para a disfunção mitocondrial e a resistência à insulina (AHMED *et al*., 2021).

A insulina é um hormônio secretado por células pancreáticas quando há aumento na concentração de glicose plasmática, e tem por função realizar a captação de glicose para posterior produção de energia em diferentes tecidos, como o tecido muscular e o tecido adiposo (AHMED *et al*., 2021). Além disso, a insulina também inibe processos de glicogenólise, gliconeogênese, lipólise e estimula lipogênese. No entanto, condições de hiperglicemia constante, muitas vezes associadas a dietas hipercalóricas e à obesidade, resultam em um quadro de hiperinsulinemia (AHMED *et al*., 2021; CIGNARELLI *et al*., 2019). Os altos níveis plasmáticos de insulina dessensibilizam células dependentes do hormônio, como os adipócitos e miócitos, sendo necessárias maiores concentrações de insulina para que a captação de glicose ocorra de maneira adequada, resultando assim em um quadro de resistência à insulina (AHMED *et al*., 2021; FENG *et al*., 2020).

O desenvolvimento da resistência à insulina, além de estar associado a hiperglicemia, também está relacionado as condições de inflamação, estresse oxidativo e ERE, oriundos da obesidade. Essas alterações promovem a ativação da via c-Jun N-terminal cinase (JNK) e do fator nuclear kappa B (NF-κB) (VENKATESAN *et al*., 2025). Usualmente, a atividade da insulina é regulada pela via de sinalização PI3K/AKT, porém, quando a via JNK é ativada, tanto por processos inflamatórios, oxidativos quanto pelo ERE, ela promove a fosforilação dos substratos do receptor de insulina, afetando tanto a atividade do receptor de insulina quanto a ativação da via PI3K/AKT (FENG *et al*., 2020). Neste contexto, o NF-κB é um fator de transcrição responsável por regular processos inflamatórios e a resposta imune. Quando ele é ativado por citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β e TNF-α, e por hiperglicemia constante, ele regula negativa-mente a expressão do gene *slc2a4*, responsável pela transcrição do transportador de glicose (GLUT) 4, transportador este expresso em células que dependem da insulina para captação da glicose e posterior produção de energia (VENKATESAN *et al*., 2025). Além disso, a ativação constante de NF-κB também promove a fosforilação do substrato do receptor de insulina, afetando de maneira multimodal a captação de glicose insulina-dependente (VENKATESAN *et al*., 2025).

Ademais, a resistência à insulina, não afetará somente os processos de captação de glicose, pois esse hormônio, em altas concentrações, favorecerá a expressão de fatores de transcrição como o PPARγ, aumentando a adipogênese, lipogênese e inibindo processos lipolíticos (AHMED *et al*., 2021; CIGNARELLI *et al*., 2019). O desbalanço energético devido ao consumo em excesso de alimentos, em conjunto com a inflamação, o estresse oxidativo e o ERE, provoca alterações mitocondriais, afetando principalmente as mitocôndrias presentes nos adipócitos, hepatócitos e miócitos (AHMED *et al*., 2021). Entre as alterações, haverá mudança no número e no tamanho das organelas, além de provocar um desequilíbrio entre os processos de fusão e fissão mitocondrial, a favor da fissão, ocasionando fragmentação mitocondrial. Essas alterações aumentam processos oxidativos e inflamatórios, além de diminuir a produção de energia, contribuindo para o desbalanço energético característico da obesidade (AHMED *et al*., 2021; NETO *et al*., 2026). Em conjunto, as alterações metabólicas descritas contribuem

para o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade (AHMED *et al*., 2021; HILDEBRAND; PFEIFER, 2025).

COMORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE

A expansão e a disfunção do tecido adiposo estão associadas a comorbidades que comprometem a saúde e a qualidade de vida das pessoas (HILDEBRAND; PFEIFER, 2025). O diabetes *mellitus* tipo 2, responsável pela maioria dos casos de diabetes, caracteriza-se pela resistência à insulina e pelo comprometimento da função das células β-pancreáticas, resultando em hiperglicemia (CHANDRASEKARAN; WEISKIRCHEN, 2024). Inicialmente, as células β-pancreáticas aumen-tam a secreção de insulina para compensar a resistência ao hormônio. Com a progressão da disfunção dessas células, a secreção torna-se insuficiente para manter a homeostase glicê-mica (AHMED *et al*., 2021). A menor resposta dos tecidos à insulina contribui para a persistência da hiperglicemia (AHMED *et al*., 2021; SINGH *et al*., 2025).

A inflamação, o estresse oxidativo e o acúmulo ectópico de lipídeos associados à obesidade também contribuem para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (CHANDRASEKARAN; WEISKIRCHEN, 2024). Mudanças no estilo de vida e terapias farmacológicas contribuem para o controle metabólico (MŁYNARSKA *et al*., 2025; SINGH *et al*., 2025). Sem tratamento adequado, a hiperglicemia persistente favorece complicações como nefropatia e retinopatia (SINGH *et al*., 2025). A obesidade e o diabetes também aumentam o risco cardiovascular. A inflamação, o estresse oxidativo, a resistência à insulina e o acúmulo ectópico de lipídeos contribuem para condições como hipertensão, aterosclerose, acidente vascular cerebral, infarto e insuficiência cardíaca, associadas a elevada morbimortalidade (SINGH *et al*., 2025).

Adicionalmente, a obesidade e suas alterações metabólicas também são responsáveis por danos nervosos, levando ao declínio cognitivo dos indivíduos obesos, além de aumentar a chance de desenvolverem doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (SINGH *et al*., 2025). O desenvolvimento da Doença de Alzheimer está atrelado principalmente à inflamação crônica de baixo grau e a lipotoxicidade associada à altos níveis séricos de triacilgliceróis, que aumentarão os níveis da proteína precursora amiloide. Além disso, existem indícios que a obesidade pode levar à diminuição de áreas cerebrais relevantes no desenvolvimento da Doença de Alzheimer, como o hipocampo (NETO *et al*., 2023). Adicionalmente, alterações nos níveis de leptina e adiponectina também foram associadas ao desenvolvimento desta doença neurodegenerativa, visto as evidências que indicam o papel protetor que essas adipocinas desempenham frente o desenvolvimento da doença (NETO *et al*., 2023).

Ademais, as alterações metabólicas provenientes da obesidade também estão associadas ao desenvolvimento da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (DHEADM), caracterizada pela formação de depósitos ectópicos de lipídeos no fígado que ultrapassam 5% do peso total do órgão (ROMANOS *et al*., 2026; ŠTIMAC, 2026). A origem desses depósitos ocorre tanto devido a fatores genéticos que predispõem o indivíduo a acumular lipídeos no fígado quanto ao estilo de vida, marcado por maus hábitos alimentares e sedentarismo, alterações metabólicas, como inflamação crônica e resistência à insulina, e doenças como obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, que também são fatores relevantes na patogênese da doença (ROMANOS *et al*., 2026; ŠTIMAC, 2026).

Essa condição pode ser controlada a partir de terapias farmacológicas e alterações de hábitos de vida. No entanto, caso a doença não seja tratada, a inflamação e o estresse oxidativo podem desencadear a diferenciação de células hepáticas em miofibroblastos, que irão secretar uma matriz extracelular que será responsável pela transformação do tecido hepático em um tecido fibrótico (ROMANOS *et al*., 2026; ŠTIMAC, 2026). Com o avanço da fibrose hepática e da inflamação crônica do tecido, haverá remodelação hepática, que por fim culminará em um quadro de cirrose, quadro este responsável por diversas mortes (ROMANOS *et al*., 2026). A compreensão dos mecanismos que relacionam a obesidade às suas comorbidades também orienta a investigação de alvos terapêuticos.

ALVOS MOLECULARES PARA O TRATAMENTO DA OBESIDADE

Os alvos moleculares investigados para o tratamento da obesidade incluem reguladores do apetite, da saciedade, da adipogênese, da lipogênese, da lipólise e do gasto energético (WEN *et al*., 2022). A regulação desses processos envolve a integração dos sistemas nervoso, endócrino e digestório, cuja desregulação contribui para a obesidade.

A expansão do tecido adiposo compromete sua função endócrina, com redução da secreção de adiponectina e aumento dos níveis de leptina (DOBRE *et al*., 2025; HU *et al*., 2025). A leptina, secretada pelo TAB, atua principalmente em circuitos hipotalâmicos envolvidos na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. No núcleo arqueado do hipotálamo, neurônios que expressam NPY e AgRP estimulam o apetite (SONG; CHOI, 2023), enquanto populações neuronais associadas a POMC e CART participam da promoção da saciedade. A leptina inibe os circuitos orexígenos e estimula os anorexígenos (HU *et al*., 2025; VILARIÑO-GARCÍA *et al*., 2024). Na obesidade, alterações no transporte e na sinalização do hormônio contribuem para a resistência à leptina reduzindo sua eficácia na regulação da ingestão alimentar e da massa corporal (HU *et al*., 2025; VILARIÑO-GARCÍA *et al*., 2024).

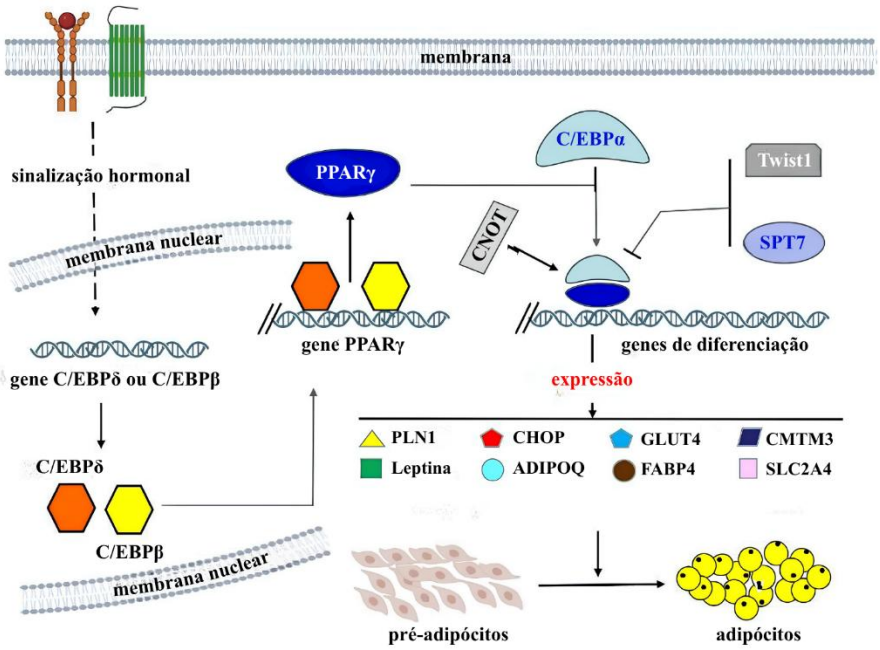
A diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos envolve a ativação coordenada de fatores de transcrição. C/EBPβ e C/EBPδ participam das etapas iniciais dessa cascata, favorecendo a expressão de PPARγ e C/EBPα, PPARγ e C/EBPα promovem a diferenciação adipocitária e regulam genes relacionados ao metabolismo lipídico, à sensibilidade à insulina e à função endócrina do tecido adiposo (AI *et al*., 2026). SREBP-1c participa da regulação da lipogênese nos tecidos adiposo e hepático (SHIMANO; SATO, 2017). Sua atividade é modulada por sinais metabólicos, incluindo a via PI3K/AKT, e favorece a expressão de genes envolvidos na síntese de lipídeos, como o da ácido graxo sintase (FAS) (AI *et al*., 2026; SHIMANO; SATO, 2017). A **Figura 2.1** apresenta o papel desempenhado pelo PPARγ em conjunto com o C/EBPα para a promoção da adipogênese.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS PARA O MANEJO DA OBESIDADE

O manejo da obesidade busca reduzir a adiposidade e controlar as alterações metabólicas e as comorbidades associadas (HILDEBRAND; PFEIFEr, 2025), por meio de mudanças no estilo de vida, intervenções endoscópicas ou cirúrgicas e terapias farmaco-lógicas (LANDRY; BAGHA, 2026; PERDOMO *et al*., 2023). A adoção de hábitos alimentares saudáveis e a prática regular de atividade física constituem a base do tratamento (LANDRY; BAGHA, 2026). A redução da massa corporal requer um déficit energético e as recomendações alimentares contemplam a adequação das fontes de carboidratos, proteínas e lipídeos

(WADDEN *et al*., 2020), com individualização do plano conforme as necessidades e características do paciente. No Brasil, as diretrizes também recomendam planos alimentares saudáveis que promovam déficit energético e reduzam o consumo de sal, açúcar, gorduras e alimentos processados e ultraprocessados. As recomendações de exercício físico incluem atividade aeróbica regular (WADDEN *et al*., 2020), associada ao treinamento de força, com volumes semanais ajustados à intensidade e à capacidade individual (LANDRY; BAGHA, 2026). No Brasil, recomenda-se pelo menos 150 minutos semanais de atividade aeróbica de intensidade moderada.

Figura 2.1 Papel do PPARγ e C/EBPα na promoção da adipogênese



Fonte: Traduzido de AI *et al*. (2026)

Quando as mudanças no estilo de vida não permitem atingir ou manter os objetivos terapêuticos, intervenções endoscópicas ou cirúrgicas podem ser consideradas conforme a indicação clínica (IDRIS; ANYIAM, 2025; PERDOMO *et al*., 2023). Entre as opções endoscópicas, o balão intragástrico ocupa parte do volume do estômago e contribui para a redução da ingestão alimentar. Sua permanência é temporária, geralmente de 6 a 12 meses (PERDOMO *et al*., 2023). A gastroplastia endoscópica utiliza suturas para reduzir o volume gástrico, favorecendo a perda de massa corporal (PERDOMO *et al*., 2023).

Esses procedimentos apresentam riscos, incluindo ulceração, obstrução e perfuração no caso do balão, e hemorragia e coleções perigástricas na gastroplastia (PERDOMO *et al*., 2023). As intervenções cirúrgicas apresentam resultados expressivos na redução da massa corporal, mas exigem avaliação individual dos benefícios e riscos (IDRIS; ANYIAM, 2025; PERDOMO *et al*., 2023). Entre os procedimentos bariátricos, destacam-se o bypass gástrico, a gastrectomia vertical e a banda gástrica ajustável, que modificam a anatomia gastrointestinal para favorecer a perda de massa corporal (IDRIS; ANYIAM, 2025; PERDOMO *et al*., 2023). Apesar dos benefícios, as cirurgias

podem apresentar complicações perioperatórias e tardias, incluindo hemorragia, fístula, estenose e deficiências nutricionais, exigindo acompanhamento contínuo (IDRIS; ANYIAM, 2025; PERDOMO *et al*., 2023).

A farmacoterapia é outra opção para o manejo da obesidade. Seu desenvolvimento passou de agentes com limitações importantes de segurança a medicamentos direcionados a diferentes mecanismos de regulação metabólica e da ingestão alimentar. Entre as primeiras substâncias utilizadas para a perda de massa corporal, os hormônios tireoidianos aumentavam o gasto energético, mas apresentavam riscos cardíacos e de perda de massa magra (BRAY, 2014). O dinitrofenol também foi empregado para aumentar o gasto energético, mas sua toxicidade, especialmente a hipertermia grave, levou à proibição de seu uso (BENAIGES *et al*., 2017; BRAY, 2014). As anfetaminas foram utilizadas por um longo período por seu efeito supressor do apetite (BRAY, 2014), porém apresentavam riscos de dependência, cardiotoxicidade e alterações psiquiátricas (BENAIGES *et al*., 2017). A sibutramina promove a saciedade e a redução da massa corporal (BENAIGES *et al*., 2017; BRAY, 2014), mas suas limitações de segurança levaram à retirada do medicamento em diversos países (HASLAM, 2016). A combinação fenfluramina/fentermina também foi utilizada para perda de massa corporal, mas a associação com alterações valvares levou à descontinuação dessa estratégia (BRAY, 2014).

O orlistate inibe lipases digestivas, reduzindo a absorção de gorduras (HASLAM, 2016; PERDOMO *et al*., 2023). Seus principais efeitos adversos são gastrointestinais, incluindo esteatorreia, além da possibilidade de comprometimento da absorção de nutrientes lipossolúveis (PERDOMO *et al*., 2023). O rimonabanto, antagonista dos receptores canabinoides CB1, reduzia o apetite, mas foi retirado devido a efeitos psiquiátricos graves (BRAY, 2014; HASLAM, 2016). Seu histórico evidencia a importância da avaliação de segurança das terapias antiobesidade (COHEN; KOLODZIEJ; MORNINGSTAR, 2024). A combinação bupropiona/naltrexona atua em circuitos envolvidos na regulação do apetite: a bupropiona estimula neurônios POMC e a naltrexona prolonga essa atividade (HASLAM, 2016; PERDOMO *et al*., 2023). No entanto, os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, cefaleia, alterações gastrointestinais e hipertensão (HASLAM, 2016; PERDOMO *et al*., 2023).

O desenvolvimento de terapias baseadas em incretinas ampliou as opções farmacológicas, com efeitos sobre a regulação do apetite, da saciedade e do metabolismo glicêmico (PERDOMO *et al*., 2023). Inicialmente utilizados no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2, esses agentes também demonstraram benefícios na redução da massa corporal. A exenatida esteve entre os primeiros agonistas do receptor de GLP-1 investigados (BRAY, 2014), seguida por agentes como liraglutida e semaglutida, administradas diariamente e semanalmente de forma subcutânea, respectivamente (BRAY, 2014; PERDOMO *et al*., 2023). Embora estudos clínicos demonstraram redução da massa corporal com ambas (PERDOMO *et al*., 2023), os efeitos adversos incluem principalmente náuseas, vômitos, constipação, diarreia e desconforto abdominal (PERDOMO *et al*., 2023). A semaglutida oral também foi avaliada para o tratamento da obesidade. Em estudo de Wharton *et al*. (2025), a dose diária de 25 mg por 64 semanas promoveu maior redução da massa corporal que o placebo, com predomi-nância de efeitos adversos gastrointestinais.

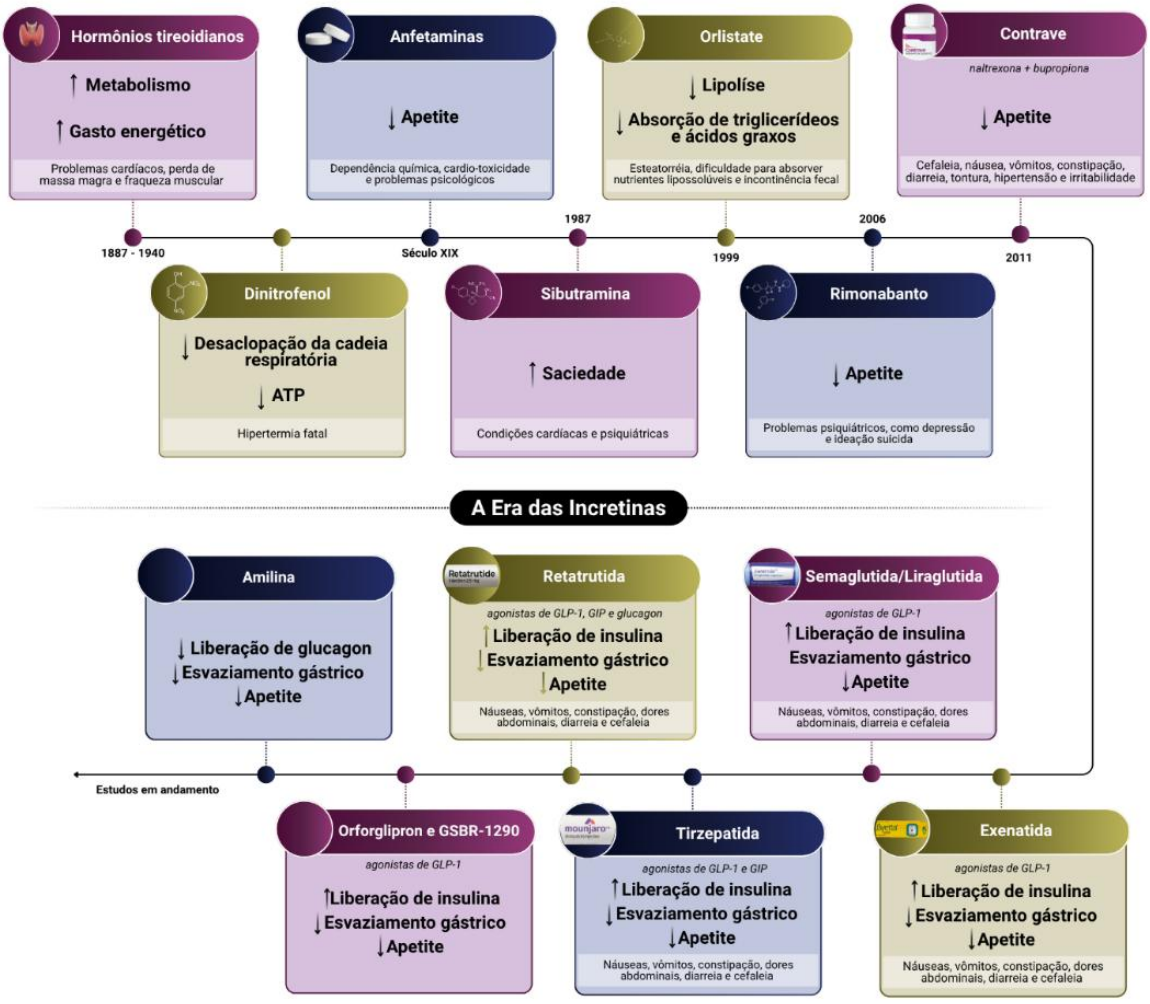
Posteriormente, foi desenvolvido um duplo agonista de incretinas com alvo em GLP-1 e GIP, a tirzepatida, droga de administração semanal por injeção subcutânea. Quanto à sua eficácia, em estudos clínicos foi observada a redução de cerca de 20% da massa corporal após um período de 72 semanas com a dose de

15 mg por aplicação. Os efeitos adversos da tirzepatida incluem náuseas, vômitos e desconfortos abdominais (PERDOMO *et al*., 2023).

A retatrutida, agonista triplo dos receptores de GLP-1, GIP e glucagon, está entre os agentes investigados, os estudos descritos apontam efeitos sobre a massa corporal e parâmetros metabólicos, com efeitos adversos principalmente gastrointestinais e incluem avaliações em diferentes condições associadas à obesidade (KATSI *et al*., 2025). Outros candidatos farmacológicos também são discutidos na literatura, incluindo agentes orais, como orforglipron e GSBR-1290 e o VK2735 (MUKHEJA *et al*., 2026). A resposta aos agonistas de incretinas varia entre indivíduos (KURYŁOWICZ; CZUPRYNIAK, 2026). Além disso, a perda de massa corporal pode incluir massa magra, aspecto relevante para o acompanhamento do tratamento, especialmente em pessoas mais velhas.

Além das incretinas, investigam-se agonistas dos receptores de amilina, hormônio pancreático envolvido na regulação do apetite e do esvaziamento gástrico (LEE *et al*., 2026; MUKHEJA *et al*., 2026). Outros mediadores, como leptina, grelina, NPY, colecistoquinina e IL-22, também são estudados como possíveis alvos terapêuticos (LEE *et al*., 2026; MUKHEJA *et al*., 2026). A **Figura 2.2** resume as terapias antiobesidade utilizadas entre 1887 e 2025.

Figura 2.2 Linha do tempo das terapias antiobesidade utilizadas entre 1887 e 2025



CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença multifatorial complexa, na qual a expansão e a disfunção do tecido adiposo branco, em especial visceral, estão associadas a alterações metabólicas, como inflamação crônica, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, resistência à insulina e disfunção mitocondrial, contribuindo para o desenvolvimento de diferentes comorbidades. Nesse contexto, a compreensão integrada desses mecanismos permite relacionar as alterações do tecido adiposo branco visceral às manifestações metabólicas e sistêmicas da doença. A evolução das estratégias terapêuticas relaciona-se à complexidade da doença e engloba desde mudanças no estilo de vida, procedimentos cirúrgicos até o desenvolvimento de diferentes abordagens farmacológicas, com destaque para os agonistas de incretinas. Apesar dos avanços, limitações relacionadas à resposta individual, aos efeitos adversos e à necessidade de novas alternativas mantêm a busca por novas estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M. W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 137, art. 111315, p. 1-12, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315.

AI, Q. *et al*. The context-dependent roles of PPAR-γ in adipocyte differentiation and obesity: a master regulator with dual functions. Frontiers in Nutrition, v. 13, art. 1820776, p. 1-15, 2026. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2026.1820776.

AL-MANSOORI, L. *et al*. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. Inflammation, v. 45, n. 1, p. 31-44, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z.

BENAIGES, D. *et al*. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, v. 29, n. 6, p. 256–264, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.arteri.2017.07.001.

BRAY, G. A. Medical treatment of obesity: The past, the present and the future. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, v. 28, n. 4, p. 665–684, 2014. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.015.

CHANDRASEKARAN, P.; WEISKIRCHEN, R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 3, art. 1882, p. 1-25, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25031882.

CORKEY, B. E. Reactive oxygen species: Role in obesity and mitochondrial energy efficiency. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 378, n. 1885, art. 20220210, p. 1-10, 2023. DOI: https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0210.

CYPESS, A. M. Reassessing Human Adipose Tissue. The New England Journal of Medicine, v. 386, n. 8, p. 768–779, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra2032804.

DOBRE, M. Z.; VIRGOLICI, B.; TIMNEA, O. Key Roles of Brown, Subcutaneous, and Visceral Adipose Tissues in Obesity and Insulin Resistance. Current Issues in Molecular Biology, v. 47, n. 5, art. 343, p. 1-18, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/cimb47050343.

FENG, J. *et al*. The Role of JNK Signaling Pathway in Obesity-Driven Insulin Resistance. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy, v. 13, p. 1399-1406, 2020. DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S249372.

FERNANDES-DA-SILVA, A. *et al*. Endoplasmic reticulum stress as the basis of obesity and metabolic diseases: focus on adipose tissue, liver, and pancreas. European Journal of Nutrition, v. 60, n. 6, p. 2949–2960, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s00394-021-02532-3.

HASLAM, D. Weight management in obesity - Past and present. International Journal of Clinical Practice, v. 70, n. 3, p. 206–217, 2016. DOI: https://doi.org/10.1111/ijcp.12778.

HEINDEL, J. J. *et al*. Obesogens: a unifying theory for the global rise in obesity. International Journal of Obesity, v. 48, n. 4, p. 449–460, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s41366-024-01460-3.

HILDEBRAND, S.; PFEIFER, A. The obesity pandemic and its impact on non-communicable disease burden. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, v. 477, n. 5, p. 657–668, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s00424-025-03045-8.

HU, W.; ZHU, H.; GONG, F. Leptin and leptin resistance in obesity: current evidence, mechanisms and future directions. Endocrine Connections, v. 14, n. 9, art. e250123, p. 1-15, 2025. DOI: https://doi.org/10.1530/EC-25-0123.

IDRIS, I.; ANYIAM, O. The latest evidence and guidance in lifestyle and surgical interventions to achieve weight loss in people with overweight or obesity. Diabetes, Obesity & Metabolism, v. 27, n. S2, p. 20-32, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.16102.

JASKULAK, M. *et al*. Understanding the role of endocrine disrupting chemicals as environmental obesogens in the obesity epidemic: A comprehensive overview of epidemiological studies between 2014 and 2024. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 299, art. 118401, p. 1-16, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118401.

KATSI, V. *et al*. Retatrutide—A Game Changer in Obesity Pharmacotherapy. Biomolecules, v. 15, n. 6, art. 796, p. 1-14, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/biom15060796.

KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. American Journal of Physiology-Cell Physiology, v. 320, n. 3, p. C375-C388, 2020. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020.

LANDRY, M. J.; BAGHA, Z. Lifestyle management approaches for obesity. Journal of Clinical Lipidology, v. 20, n. 1, p. 38–54, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.11.004.

MAGKOS, F. *et al*. On the pathogenesis of obesity: causal models and missing pieces of the puzzle. Nature Metabolism, v. 6, n. 10, p. 1856–1865, 2024. DOI: https://doi.org/10.1038/s42255-024-01112-2.

MUKHEJA, Y. *et al*. Next-generation anti-obesity drugs: Mechanisms, molecules, and momentum. Obesity Medicine, v. 61, art. 100701, p. 1-12, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.obmed.2026.100701.

NETO, A.; FERNANDES, A.; BARATEIRO, A. The complex relationship between obesity and neurodegenerative diseases: an updated review. Frontiers in Cellular Neuroscience, v. 17, art. 1294420, p. 1-18, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1294420.

PERDOMO, C. M. *et al*. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. The Lancet, v. 401, n. 10382, p. 1116–1130, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02403-5.

ROMANOS, M. *et al*. Obesity and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Literature Review on Pathophysiology and Treatment. Diabetes, Obesity and Metabolism, v. 28, n. S2, p. 19–30, 2026. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.16215.

SHIMANO, H.; SATO, R. SREBP-regulated lipid metabolism: Convergent physiology-divergent pathophysiology. Nature Reviews Endocrinology, v. 13, n. 12, p. 710–730, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.91.

SINGH, A. *et al*. Type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of Pathophysiology, Comorbidities, and Emerging Therapies. Comprehensive Physiology, v. 15, n. 1, art. e70003, p. 1-22, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/cphy.c240012.

ŠTIMAC, D. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD), metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD), metabolic associated steatohepatitis (MASH) and obesity. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, v. 78, art. 102116, p. 1-10, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bpg.2026.102116.

VENKATESAN, K. *et al*. An update on the role of inflammation in insulin resistance and islet β cell failure- A crosstalk between immune cells, adipose tissue, cytokines, and oxidative stress. Letters in Drug Design & Discovery, v. 22, n. 3, art. 100023, p. 1-15, 2025. DOI: https://doi.org/10.2174/1570180821666230914101010.

WEN, X. *et al*. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions. Signal Transduction and Targeted Therapy, v. 7, n. 1, art. 298, p. 1-24, 2022. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-022-01149-x.