

O USO FARMACOTERAPÊUTICO DA LIRAGLUTIDA NA OBESIDADE

THE PHARMACOTHERAPEUTIC USE OF LIRAGLUTIDE IN OBESITY

GABRIELLE ROCHA MARINHO^{1*}, NÍVEA NARA NOVAIS ANDRADE²

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Uninassau Vitória da Conquista; 2. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia-UFBA, Mestre em Biociências pela Universidade Federal da Bahia-UFBA e Docente da disciplina Citologia Clínica do curso de Farmácia na Faculdade Uninassau Vitória da Conquista.

*Avenida Vieira de Melo, 50, Centro, Anagé, Bahia, Brasil. CEP: 45180-000. gabriellerm.2711@gmail.com

Recebido em 24/11/2022. Aceito para publicação em 03/12/2022

RESUMO

A Liraglutida é um fármaco sintético, injetável, sua ação consiste no aumento da secreção de insulina, diminuindo a liberação do glucagon retardando o esvaziamento gástrico e provocando a redução do apetite. O objetivo da pesquisa foi apresentar os resultados relevantes que demonstram que a liraglutida pode ser utilizada no tratamento para a obesidade, descrevendo o mecanismo de ação da liraglutida, identificando as reações adversas mais comuns associadas a este fármaco, além de apresentar os efeitos terapêuticos na perda de peso. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa da literatura, os portais para coleta de dados utilizados foram as bases da PubMed e Google acadêmico, com textos em inglês e português do período de 2009 a 2021, foram utilizados um total de 6 artigos para fundamentar o artigo. Através dos ensaios clínicos observados, evidenciou-se que o uso da liraglutida é eficiente e recomendado para o processo de emagrecimento, principalmente com o auxílio de exercício físico e dieta saudável, com efeitos adversos transitórios de intensidade leve e moderada. Portanto, a liraglutida mostrou-se eficaz para a perda de peso, com alta tolerabilidade e segurança para o tratamento da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade, liraglutida, emagrecimento.

ABSTRACT

Liraglutide is a synthetic, injectable drug, its action consists of increasing insulin secretion, decreasing the release of glucagon, delaying gastric emptying, and causing a reduction in appetite. The objective of the research was to present the relevant results that demonstrate that liraglutide can be used in the treatment of obesity, describing the mechanism of action of liraglutide, identifying the most common adverse reactions associated with this drug, in addition to presenting the therapeutic effects on loss of weight. This is an integrative literature review research, the data collection portals used were the PubMed and Google academic databases, with texts in English and Portuguese from the period 2009 to 2021, a total of 6 articles were used to substantiate the article. Through the clinical trials observed, it was shown that the use of liraglutide is efficient and recommended for the weight loss process, especially with the help of physical exercise and a healthy diet, with transient adverse effects of mild and moderate intensity.

Therefore, liraglutide proved to be effective for weight loss, with high tolerability and safety for the treatment of obesity.

KEYWORDS: Obesity, liraglutide, slimming.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica que se caracteriza pelo acúmulo de gordura corporal anormal, podendo ocasionar vários fatores de riscos metabólicos, cardiovasculares e articulares. O consumo excessivo de alimentos ricos em açúcar e gordura e o sedentarismo contribuem na maior parte para a causa dessa doença¹.

É importante salientar que uma das avaliações utilizadas para o diagnóstico da obesidade é através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) onde se determina por meio do peso corporal e estatura (ao quadrado). Em adultos, é indicativo quando o valor é igual ou maior do que 30 kg/m². Já nas crianças e adolescentes, irá depender da idade e sexo específico do paciente para a avaliação².

De acordo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a obesidade pode acarretar qualquer faixa etária e está associada ao surgimento de muitos problemas de saúde, em destaque o Diabetes Mellitus, patologia progressiva e crônica que apresenta quadro de hiperglicemia permanente sucedido na falta ou na produção insuficiente do hormônio insulina no pâncreas, responsável pela regulação da glicose na corrente sanguínea^{1,3}.

Além de provocar dificuldades na saúde física, a área emocional também é muito atingida. O sobrepeso causa insatisfação corporal e contribui para a baixa autoestima do indivíduo. Por isso, muitas pessoas recorrem ao uso de medicamentos com o intuito de ter um resultado satisfatório em pouco tempo⁴. Um dos medicamentos que auxiliam na perda de peso é a Liraglutida. Conhecida como Victoza ou Saxenda, é um análogo peptídeo glucagon 1 (GLP-1) capaz de aumentar a secreção de insulina nas células betas dependente de glicose, ocasionando a limitação de fluxo do glucagon, tardando o esvaziamento gástrico e resultando no saciamento da fome. Como consequência, promove o emagrecimento nos pacientes⁵.

No entanto, a utilização de fármacos sem a mudança de hábitos alimentares, práticas de exercícios físicos e modificação no estilo de vida não fornecerão resultados a longo prazo, pelo contrário, muitas vezes podem causar efeito rebote. Sendo assim, é de suma importância o acompanhamento de profissionais qualificados como médico, nutricionista, farmacêutico e educador físico para proporcionar o melhor tratamento para o paciente⁴.

Percebe-se que a obesidade vem crescendo gradativamente ao longo do tempo e a tendência é que esse número se eleve cada vez mais. Por meio disso, é crucial a busca de tratamentos que melhorem a vida do paciente através de pesquisas e estudos realizados que possam oferecer alternativas viáveis e comprovadas cientificamente. Mediante a relevância do assunto em questão, deve-se questionar: o uso da liraglutida pode auxiliar no tratamento da obesidade? Os estudos apontam resultados significantes na redução de peso de pacientes obesos. A vista disso, esse artigo visa apresentar os resultados que demonstram que a liraglutida pode ser utilizada no tratamento da obesidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, técnica de pesquisa que reúne e sintetiza o conhecimento científico produzido, por meios da análise dos resultados já evidenciado nos estudos de muitos autores, de trabalhos publicados na base de dados PUBMED e Google acadêmico, utilizando os descritores: *incretinas and liraglutida and obesidade and redução de peso*. Os critérios de inclusão são embasados em artigos que abrangem como tema principal o uso da liraglutida na obesidade, com idiomas em português e inglês, nos anos de 2009 a 2021, disponíveis gratuitamente. Os critérios de exclusão se basearam em artigos repetidos, livros, e documentos que não tinha relação com o tema proposto.

3. DESENVOLVIMENTO

Obesidade

A obesidade tornou-se uma doença que vem crescendo gradativamente em países desenvolvidos e em desenvolvimento. O motivo geralmente é a falta de alimentação saudável, sedentarismo, predisposição genética e fatores emocionais que levam muitos indivíduos a adquirirem distúrbios, dentre eles, o Transtorno compulsivo alimentar (TCA), que gera como consequência o sobrepeso^{6,7,8}.

Considerada uma patologia crônica, a obesidade se caracteriza pela quantidade excessiva de gordura atípica, ocasionando múltiplos fatores de risco à saúde, como hipertensão arterial, dislipidemia, problemas cardiovasculares e articulares, transtornos emocionais, e em relevância é uma das principais causas que contribuem para obtenção do Diabetes Mellitus⁹.

Sendo uma doença crônica, o Diabetes Mellitus é descrito pela deficiência na produção de insulina, um hormônio produzido no pâncreas importante para vários

processos metabólicos no organismo humano, principalmente por promover a homeostase da glicose na corrente sanguínea^{10,11}.

Posto isso, a melhor forma de diagnosticar um obeso é por avaliações metabólicas, físicas e psicológicas. Um dos parâmetros mais utilizado é o Índice de Massa Corporal (IMC) que qualifica de acordo a divisão do peso em quilogramas (kg) pela altura em metros ao quadrado (kg/m²)⁸.

Com o intuito de perder o excesso de peso, muitos indivíduos optam por intervenções cirúrgicas como o Bypass Gástrico, Gastrectomia vertical, sendo alguns dos métodos associados a cirurgia bariátrica. Todavia, os riscos relacionados a operação classifica-o como último recurso a ser escolhido, exceto em pacientes com obesidade mórbida ou que não tiveram êxito em outros tipos de tratamento^{12,13,14}.

Como alternativa de tratamento, as intervenções farmacológicas vêm crescendo e evoluindo ao longo dos anos. Dentre um dos medicamentos que auxiliam na redução de peso é a Liraglutida, fármaco pertencente a classe dos miméticos da incretina, que demonstra resultados significantes nas pesquisas¹⁵.

Incretinas

Secretados pelas células endócrinas presentes no intestino delgado, as incretinas são hormônios que exercem uma importante função no aumento da secreção de insulina após ingestão de alimentos e influenciam a proliferação de células beta localizadas nas ilhotas de Langerhans⁵.

A classe das incretinas destaca dois principais hormônios: peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1). Gerados no trato gastrointestinal (TGI), são excretados quando há deglutição de alimentos, o GIP atuando no esvaziamento gástrico e o GLP-1 aumentando a secreção de insulina, diminuindo o fluxo de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico. Após a liberação da GIP e GLP-1, são inativadas pela enzima dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), responsável pela degradação desses hormônios⁵.

Liraglutida

A liraglutida é um análogo sintético do peptídeo-1 tipo glucagon (GLP-1) da classe das incretinas, capaz de regular a glicose no sangue. Aprovado inicialmente pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo II, os efeitos causados vem promovendo perda de peso significativa, chamando a atenção para o uso em farmacoterapias na obesidade. Sua síntese sucede do manejo de leveduras, abarcando os processos de fermentação, recuperação e purificação das mesmas^{15,16}.

A forma farmacêutica encontrada é através da injeção subcutânea administrada uma vez ao dia. Possui absorção lenta e sua concentração plasmática atinge nível máximo entre 10 e 14 horas após a administração¹⁷.

Mecanismo de ação e efeitos colaterais

Com a estrutura idêntica ao GLP-1 nativo, sua ação ocorre através da ligação nos receptores GLP-1 localizados nas células betas pancreáticas, estimulando o aumento da secreção de insulina, reduzindo o fluxo de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico que consequentemente ocasionará o saciamento da fome, decorrente da ingestão de alimentos¹⁸.

O saciamento da fome acontece através de dois mecanismos: o retardo do esvaziamento gástrico e uma ação no centro de saciedade do cérebro. O efeito de saciedade depende de vários fatores, para entender como funciona é preciso compreender como ocorre a fome².

O hormônio grelina, responsável por ativar o apetite, é produzido no estômago e intestino que avisa no cérebro a vontade de comer, principalmente antes das refeições, surtindo o efeito da fome. Após o consumo de alimentos, sua concentração cai, promovendo a sensação de saciedade. O órgão encarregado da regulação da fome e saciedade é o hipotálamo, a região ventral e ventromedial, respectivamente¹⁹.

Depois da sensação de satisfeito posterior a alimentação, o intestino e o tecido adiposo liberam os hormônios colecistonina e leptina nessa ordem na corrente sanguínea, que auxiliam no controle da ingestão de comida através da sinalização para o hipotálamo responsável por receber, processar e transmitir esses sinais².

Por ser um recém-chegado no tratamento da obesidade, suas reações adversas não podem ser definidas com certeza. As mais comuns apresentadas principalmente em uso inicial foram: náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, gastrite, frequência cardíaca elevada²⁰.

Aprovação da Anvisa

Em 2016, a ANVISA autorizou o uso da liraglutida em tratamentos da obesidade por apresentar respostas positivas nos pacientes relatados pelos estudos realizados. É recomendado a dose de até 3,0 mg ao dia com uma dieta saudável e prática de exercícios para adultos com o Índice de massa corporal (IMC) de 30kg/m² para obesos e 27kg/m² para quem está com sobrepeso, além dos indivíduos que possuem DM tipo 1 e 2²¹.

4. DISCUSSÃO

No estudo de Astrup, *et al.* (2009)²² analisou-se a perda de peso ocasionada pela liraglutida comparativamente com o orlistate, um dos medicamentos disponíveis para o tratamento da obesidade. Foi realizado um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo em 564 adultos (total de homens e mulheres) entre 18-65 anos, com o IMC de 30-40 kg/m², sem Diabetes Mellitus tipo 2, pelo período de 20 semanas. Foram estabelecidos três grupos dentre os selecionados: os que receberam a liraglutida sob via subcutânea injetável uma vez ao dia (com progressão de miligramas: 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg, 3,0 mg no decorrer das semanas), o orlistate (120 mg três vezes ao dia via oral) e o placebo (uma vez por dia via subcutânea

injetável). Com os resultados observados nesse ensaio clínico foi possível concluir que a liraglutida induziu a redução de peso significativamente em vista do placebo e do orlistate. Foi evidenciado uma média de perda de peso 4,8-7,2 kg por comparação de 2,8 kg com placebo e 4,1 kg com orlistate. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram náuseas e vômitos de intensidade leve e moderada, mas principalmente transitórios, não interferindo na continuação do tratamento. Vale ressaltar que os indivíduos designados para o estudo submeteram a uma dieta com déficit de energia e aumento de atividade física, fatores muito importantes que auxiliam na perda de peso em conjunto com os medicamentos.

No artigo de Neto (2021)²³ teve como propósito mapear através da análise de dados nos estudos selecionados o uso da liraglutida no tratamento da obesidade. Nesta revisão bibliométrica foi discutida a eficácia e a segurança desse fármaco, mediante a investigação de ensaios clínicos e artigos relevantes que corroboraram o tópico em questão. Obteve como desfecho que a liraglutida apresenta eficácia e segurança como medicamento adjuvante para diminuir o índice de massa corporal (IMC) comprovando o funcionamento do mesmo.

Já Peradze (2019)²⁴ investigou se o tratamento de liraglutida em alta dose (3 mg) a curto prazo (5 semanas) em pacientes sem Diabetes Mellitus tipo 2 afeta os metabólitos, perfil lipídico e lipoproteico em benefícios cardiovasculares independentes da perda de peso. Através de um estudo randomizado duplo-cego, cruzado, controlado por placebo em vinte indivíduos obesos, realizado no Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Massachusetts, Estados Unidos, com aplicação injetável subcutânea uma vez ao dia com gradação de miligrama (0,6, 1,2, 1,8, 2,4 a 3,0 mg) durante as cinco semanas de ensaio clínico, foi constatado ao final da experiência que a liraglutida além de compelir a redução de peso, também contribuiu para a atenuação das concentrações de marcadores cardiovasculares como o colesterol total e frações e as concentrações hormonais (activina e folistatina), diminuindo os riscos de propensão de aterosclerose e doença cardiovascular.

Como já relatado pelos artigos expostos, a liraglutida há curto prazo mostra relevância terapêutica. Com o intuito de demonstrar eficácia por tempo prolongado, Astrup *et al.* (2012)²⁵ em continuação do seu estudo iniciado em 2009, indagou se a liraglutida apresentava segurança, tolerabilidade e sustento da perda de peso ao longo de 2 anos de uso. Por meio de um ensaio clínico, duplo-cego, controlado por placebo durante o período de 2 anos com aplicação diária subcutânea inicial de 2,4 mg e posteriormente 3,0 mg de liraglutida, apresentou como resultado boa tolerância e sustentação de redução de peso além de melhorar os fatores de risco cardiovascular com melhorias na pressão arterial e lipídios ratificando o que foi dito por Peradze (2019)²⁴.

No mesmo pensamento, Lundgren (2021)²⁶ averiguou a manutenção do peso saudável com exercícios, liraglutida ou ambos combinados por

intermédio de um estudo randomizado, cabeça a cabeça, controlado por placebo em pacientes obesos sem diabetes no Hospital Hvidovre e na Universidade de Copenhagen, na Dinamarca durante o espaço de tempo de 1 ano. Como resultado foi atestado que houve diminuição média corporal total de 13,1 kg principalmente com a liraglutida em combinação com o exercício físico e dieta saudável, revelando a importância que a prática de exercício físico tem no auxílio da perda de peso, validando o que foi exposto por Astrup *et al.* (2009)²².

Através de uma revisão sistemática e meta-analítica, Zhang (2019)²⁷ discorreu sobre a eficácia e segurança da liraglutida em indivíduos obesos e não diabéticos. No artigo foi investigada a quantidade de cinco publicações envolvendo um total de 4.754 pacientes, que teve como conclusão a comprovação da segurança e eficácia da liraglutida para o tratamento em obesos com boa tolerância de efeitos adversos.

5. CONCLUSÃO

Após os resultados que foram apresentados neste artigo, percebe-se que a liraglutida é uma possível alternativa no controle de peso, devido à redução notável de massa corporal na maioria dos pacientes estudados. Outros achados foram quanto aos efeitos secundários, como a melhora da pressão arterial, diminuição dos fatores de risco cardiovasculares e aterosclerose.

Também foram evidenciados efeitos adversos, principalmente de origens gastrointestinais, independentes da dosagem, porque mesmo em doses mais baixas alguns participantes relataram incômodos gerados pelo medicamento, mas que eram transitórios.

Em suma, pode-se dizer que a liraglutida é um medicamento eficaz, seguro e com tolerabilidade a curto e longo prazo que auxilia no tratamento em pacientes obesos, essencialmente em conjunto com atividade física e dieta saudável, proporcionando melhores resultados e qualidade de vida. Contudo, é necessária a realização de mais estudos randomizados adicionais para melhor embasamento clínico.

6. REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization - WHO. (2021). Obesity and overweight.[acesso 6 nov 2022] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and->
- [2] Landeiro FM, Quarantini LC. Obesidade: controle neural e hormonal do comportamento alimentar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*; 2011; 10 (3):236-245.
- [3] Neres MS, Netto PA & Gusmão RV. A liraglutida no tratamento da obesidade. [tcc] Goiás: Faculdade Unida de Campinas. 2019.
- [4] Silva LFO, DA Silva FVM & Oyama SMR. Prevalência do uso de medicamentos para emagrecer entre universitárias. *Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem*; 2013; 3(7):19-26.
- [5] Conte SC. Perspectivas de perda de peso com o uso de liraglutida: revisão da literatura. *Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research*, Paraná, Brasil; 2015; 9(1):84-90.
- [6] Zobel EH, Hansen TW, Rossing P, *et al.* Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4):449-455.
- [7] Moretzsohn M, *et al.* Nutrologia. Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, 2015; 184.
- [8] Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016; 7-150.
- [9] Wharton S, Liu A, Pakersesht A, Nørtoft E, *et al.* Real-World Clinical Effectiveness of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in Canada. *Obesity*; 2019; 27(6):917-924.
- [10] Borges MC, *et al.* Immunological Evaluation of Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Submitted To Metabolic Surgery. *Revista ABCD*. Brasil; 2015; 28:266-269.
- [11] Santos JS. Avaliar o uso de Liraglutida na Redução de Peso em Pessoas Diabéticas e Não Diabéticas. ISSN 2179-5568 – Revista Especialize On-line IPOG - Goiânia - Ano 9, Edição nº 15 Vol. 01 julho/2018. [acesso 6 nov 2022] Disponível em: <https://ipog.edu.br/wp-content/uploads/2020/11/jeanne-soares-santos-affbeh001-210161519.pdf>
- [12] Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, *et al.* Long-term outcomes of bariatric surgery: a National Institutes of Health Symposium. *JAMA Surg*. 2014; 149(12):1323-1329.
- [13] Svane MS, Bojsen-Moller KN, Madsbad S, *et al.* Updates in weight loss surgery and gastrointestinal peptides. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(1):21-28.
- [14] Ladenheim EE. Liraglutida e obesidade: uma revisão dos dados até o momento. *Design de drogas, desenvolvimento e terapia*; 2015; 9:1867-1875.
- [15] Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:672658.
- [16] Brito CF, Lima ER, Oliveira JA., *et al.* Mecanismo de ação das incretinas e o potencial terapêutico de moléculas relacionadas no tratamento do diabetes Mellitus tipo 2. *NOVA: Revista Científica*; 2014; 2(2):1-20.
- [17] Santos KP, Silva GE, Modesto KR. Perigo dos medicamentos para emagrecer *Rev. Inic. Cient. Ext*. 2019; 2(1): 37-45. [acesso 6 nov 2022]. Disponível em: <http://jornal.faculdadecienciasdavidida.com.br/index.php/rbcv/login?source=%2Findex.php%2FRBCV%2Farticle%2Fview%2F523>
- [18] Casado RA, Casado RM, Pivato LS. Liraglutida no tratamento da diabetes mellitus tipo 2. *Maringá. Uninga Review* 2012.
- [19] Morante YM, Galende SB. Mecanismo de ação da Liraglutida em pacientes acometidos por Diabetes Mellitus tipo 2. *Revista Uningá Review*; 2016; 25(1):74-78.
- [20] Martins AD. Tratamento farmacológico da obesidade: medicamentos atualmente utilizados e novos compostos em desenvolvimento. Tese e Relatório de estágio em Ciências Farmacêuticas, 2013. [acesso 6 nov 2022] Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/3122/1/Tese%20e%20Relat%C3%B3rio%20>
- [21] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. (2017). Liraglutida é aprovada como tratamento auxiliar para o controle do peso em adultos — Português (Brasil). [acesso 6 nov 2022]. Disponível: <https://www.gov.br/anvisa/pt->

[br/assuntos/noticias/anvisa/2016/liraglutida-e-aprovada-como-tratamento-auxiliar-para-o-controle-do-peso-em-adultos](https://www.bjscr.com.br/assuntos/noticias/anvisa/2016/liraglutida-e-aprovada-como-tratamento-auxiliar-para-o-controle-do-peso-em-adultos).

- [22] Astrup A, *et al.* Efeitos da liraglutida no tratamento da obesidade: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *The Lancet*; 2009; 374(9701): 1606-1616.]
- [23] Neto PJCS, de Lucena SEV. Uso da liraglutida como tratamento para obesidade: um estudo bibliométrico The use of liraglutide as a treatment for obesity: a bibliometric study. *Brazilian Journal of Development*; 2021; 7(6):55351-55367.
- [24] Peradze N, *et al.* O tratamento a curto prazo com alta dose de liraglutida melhora o perfil lipídico e lipoprotéico e altera os mediadores hormonais do metabolismo lipídico em pacientes obesos sem diabetes mellitus tipo 2 evidente: um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, cruzado e duplo-cego. *Diabetologia Cardiovascular*; 2019; 18(1):1-12.
- [25] Astrup A, *et al.* Segurança, tolerabilidade e perda de peso sustentada ao longo de 2 anos com o análogo de GLP-1 humano uma vez ao dia, liraglutida. *Revista Internacional de Obesidade*; 2012; 36(6):843-854.
- [26] Lundgren JR, *et al.* Manutenção saudável da perda de peso com exercício, liraglutida ou ambos combinados. *New England Journal of Medicine*; 2021; 384(18):1719-1730.
- [27] Zhang P, *et al.* A eficácia e segurança da liraglutida em indivíduos obesos e não diabéticos: uma revisão sistemática e meta-análise. *African Health Sciences*; 2019; 19(3):2591-2599.