Hormonaly ACADEMY

EDIÇÃO QUANTITATIVA E INTERATIVA (v2) · PARA MÉDICOS HABILITADOS

Terapias com GLP-1 e Incretinas

Como funcionam, como utilizá-las e o enquadramento legal

Referência clínica graduada por evidência com 18 pranchas vetoriais nativas e 3 sínteses quantitativas em nível de estudo — cobrindo farmacologia de receptores, forest plots cardiorrenais com intervalos HKSJ e de predição, razões de efeito com vs sem DM2, preservação magra por DXA, taxas anualizadas frente à NAION e valores E, 4 algoritmos clínicos com selos epistêmicos, pipeline e preços globais.

● Edição Interativa v2 · 18 Pranchas e Sínteses

Abrir diretório de 18 pranchas →

GLP-1 · 7-36 amida

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR

Fady Hannah-Shmouni, MD FRCPC
Endocrinologista e geneticista bioquímico

MONOGRAFIA DE EVIDÊNCIA · EDIÇÃO CLÍNICA QUANTITATIVA E INTERATIVA (v2)

Terapias com GLP-1 e Incretinas

Como funcionam, como utilizá-las e o enquadramento legal

Referência interativa graduada por evidência para médicos habilitados, verificada até 11 de novembro de 2026. Inclui 18 pranchas vetoriais e 3 sínteses quantitativas em nível de estudo — síntese cardiorrenal de efeitos aleatórios com ajuste Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman e intervalos de predição de 95% (MA-1), síntese exploratória de razão de efeitos de tratamento entre coortes com e sem DM2 (MA-3), escala contextual de taxas anualizadas frente à NAION com valores E de VanderWeele–Ding (STAT-5), preservação magra por DXA, limiares de resposta, pipeline avançado, preços globais e 4 algoritmos clínicos com selos de fonte. Conteúdo educacional para raciocínio clínico — não constitui aconselhamento médico individual nem protocolo para uso não aprovado.

Fady Hannah-Shmouni, MD FRCPC
Endocrinologista e geneticista bioquímico

EDIÇÃO QUANTITATIVA E INTERATIVA (v2) · VERIFICADA ATÉ 11 DE NOVEMBRO DE 2026

Hormonaly Academy · 2026

Sumário

Diretório visual, metanalítico e de algoritmos (18 pranchas vetoriais) 3
Como utilizar este livro 5
Terapias com incretinas num relance 8
Algoritmo 1 · Seleção terapêutica guiada por comorbidade e fenótipo 11

PARTE 01 · FUNDAMENTOS 12

B 1 O sistema incretínico: GLP-1, GIP e glucagon 13
Recetores de incretinas e de glucagon num relance 26
B 2 História e desenvolvimento das terapias baseadas em incretinas 27
Terapias com incretinas: fármacos, classe e primeiras aprovações 33
A 3 Farmacologia dos fármacos aprovados 35
Formulações num relance 49

PARTE 02 · USO CLÍNICO 53

A 4 Tratamento da obesidade (e genética da resposta) 54
Perda ponderal por fármaco e dose nos ensaios de obesidade de fase 3 76
5 Uso além da obesidade: a expansão de indicações 78
Indicações além da obesidade num relance 99
B 6 Relação dose-resposta nas diferentes condições 102
Relação dose-resposta por fármaco 116
C 7 Microdosagem 118
Posologia aprovada: titulação versus manutenção 126
B 8 Descontinuação, mortalidade, reganho ponderal e estratégia 127
Desfechos de manutenção, retirada e pós-cessação 143
B 9 Troca terapêutica e terapia sequencial 145
Algoritmo 2 · Protocolo de dose omitida, troca e manutenção oral 154
Cenários de troca terapêutica e considerações práticas 155
A 10 Eventos adversos, monitorização e contraindicações 158
Algoritmo 3 · Escalonamento GI, sinais de alerta e via aérea perioperatória 181
Cronograma de monitorização para terapia com GLP-1 e GIP/GLP-1 182

CONTENTS · CONTINUAÇÃO

Matriz de produtos de semaglutida 186
11 O cérebro: recompensa, dependência e cognição 188
Cérebro e comportamento: evidência num relance 209
12 Risco oncológico e cuidado do câncer 212
Desfechos oncológicos com terapia incretínica: evidência 230

PARTE 03 · FÁRMACOS E PIPELINE 233

13 Retatrutida: o agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon 234
Evidência clínica da retatrutida num relance 246
14 O pipeline clínico de próxima geração 249
Pipeline de incretinas e adjuvantes num relance (2026) 269

PARTE 04 · MARCO LEGAL E PRÁTICA CLÍNICA 272

15 Manipulação magistral, «uso exclusivo em pesquisa» e mercado paralelo 273
Algoritmo 4 · Legalidade do produto, regras 503A/503B e mercado paralelo 289
Cronologia da manipulação magistral e da escassez, 2022 a 2026 290
16 Acesso global, preços e medicamentos genéricos 293
Expiração de patentes da semaglutida e entrada de genéricos 312

APÊNDICE A · SUPLEMENTOS E GLP-1 ENDÓGENO 314

Suplementos e GLP-1 endógeno num relance 338
Suplementos: principais precauções 342

APÊNDICE B · MATRIZ CLÍNICA E GLOSSÁRIO DE ENSAIOS 344

Matriz clínica de seleção de comorbilidade para fármaco 346
Glossário geral de acrónimos de ensaios clínicos 350

SOBRE A OBRA 358

Sobre o autor 358
Sobre esta monografia 361

SUÍTE QUANTITATIVA E INTERATIVA · 18 PRANCHAS VETORIAIS E 3 SÍNTESES QUANTITATIVAS

Diretório visual e interativo de pranchas

Selecione qualquer algoritmo clínico, esquema, síntese quantitativa ou prancha de ensaios para navegar diretamente.

ALGORITMOS CLÍNICOS INTERATIVOS (4 · COM SELOS DE FONTE EPISTÊMICA)

ALG 1 — Seleção terapêutica guiada por comorbidade e fenótipo — p. 11 →
Checagem CMT/NEM2 por formulação · conduta individualizada em pancreatite · SELECT, FLOW, AOS, MASH

ALG 2 — Recuperação de dose omitida, transição e manutenção oral — p. 154 →
Regras FDA de omissão única vs extrapolação multissemanal · troca intra-sema vs entre moléculas

ALG 3 — Escalonamento GI, sinais agudos de alerta e via aérea perioperatória — p. 181 →
Prevenção de LRA · regra ACG/IAP ≥2 de 3 na pancreatite · NAION FDA 9 nov 2026 · POCUS/ISR 2024

ALG 4 — Verificação de manipulados, 'Research-Use-Only' e mercado paralelo — p. 289 →
Checagem NDA/BLA · transição segura de RUO/sais · regras 503A/503B pós-escassez e OFA v. FDA

ESQUEMAS MECANÍSTICOS E FARMACOCINÉTICOS (2)

FIG 1.1 — Arquitetura de receptores intestino–cérebro–ilhota–adiposo–fígado — p. 25 →
Secreção endógena de células L/K/α, depuração por DPP-4 e mapa orgânico GLP-1R / GIPR / GCGR

FIG 3.1 — Meia-vida de eliminação e protração estrutural entre fármacos — p. 48 →
Escala logarítmica de t½ (1–2 min GLP-1 nativo a 21 d MariTide) · acilação, SNAC, molécula pequena e Fc

SÍNTESES QUANTITATIVAS E PRANCHAS DE SENSIBILIDADE A CONFUNDIMENTO (3)

FIG 5.1 — Desfechos cardiorrenais e síntese de efeitos aleatórios MA-1 — p. 84 →
MACE-3 com indicação CV FDA HR 0,85 (k=5, N=49.792; HKSJ 0,78–0,91; IP 0,78–0,92) e pool renal HR 0,77

FIG 6.2 — Dissociação por exposição e síntese exploratória MA-3 RoTE — p. 111 →
Platô de HbA1c vs curva de peso/disestesia + 7 pares DM2 ÷ sem DM2 RoTE 0,64 (N=20.160; ecológica)

FIG 10.1 — Escala anualizada de taxas de eventos vs NAION e valores E STAT-5 — p. 175 →
Diferenças FLOW/SELECT/SOUL por 100k pa vs excesso +2,6 de NAION (contextual) + valores E

Continua na próxima página: 9 pranchas de eficácia, composição corporal, pipeline e preços →

VISUAL & INTERACTIVE PLATE DIRECTORY · CONTINUAÇÃO

OBESIDADE, DISTRIBUIÇÃO DE RESPOSTA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E SUSPENSÃO (6)

FIG 4.1 **Comparação da perda ponderal em ensaios fase 3 de obesidade** p. 57 →
STEP 1, STEP UP (7,2 mg), OASIS 4, SURMOUNT-1, ATTAIN-1, SURMOUNT-5 e TRIUMPH-1 (-3,9% pbo)

FIG 4.2 **Limiares categóricos de resposta ponderal e heterogeneidade** p. 61 →
Proporções ≥5% / ≥10% / ≥15% / ≥20% / ≥30% + fatores de DM2, sexo, genética GLP1R e adesão

FIG 4.3 **Partição da composição corporal por DXA e preservação magra** p. 64 →
~74–75% gordura vs ~25–26% massa magra (SURMOUNT-1 DXA) + ECRs BELIEVE, T-REx, DMO e QUALITY

FIG 6.1 **Curvas dose–resposta intraensaio em 5 ECRs** p. 105 →
SURMOUNT-1, ATTAIN-1, STEP UP, retatrutida fase 2 e fase 3 TRIUMPH-1

FIG 8.1 **Trajetória ponderal após continuação versus suspensão** p. 133 →
Suspensão randomizada em STEP 4 e SURMOUNT-4 vs extensão observacional sem fármaco de STEP 1

FIG 11.1 **Estimativas de razão em adição e cognição por desenho de estudo** p. 195 →
Evidência de ensaios randomizados vs coortes observacionais não causais em escala logarítmica

TRIPLO AGONISTA, PIPELINE AVANÇADO E ACESSO GLOBAL (3)

FIG 13.1 **Alteração ponderal por dose com retatrutida investigacional** p. 239 →
Estimando de regime de tratamento em 80 semanas no TRIUMPH-1 (sem diabetes) e TRIUMPH-2 (DM2)

FIG 14.1 **Matriz do pipeline avançado de incretina, amilina e glucagon** p. 268 →
CagriSema REDEFINE, amicretina, petrelintida, eloralintida, MariTide, survodutida e aleniglipronа

FIG 16.1 **Cascata multicanal de preços nos EUA e lacuna global de acesso 2030** p. 311 →
$1.028–$1.349 WAC → $245–$299 MFN / $274 MFP CMS → $2,3–$11,7 piso genérico + 1,1B com obesidade

Como utilizar este livro

Como os capítulos estão estruturados, o que significam os graus de evidência e os limites desta obra de referência.

COMO CADA CAPÍTULO ESTÁ ESTRUTURADO

- Uma síntese de uma linha da ideia clínica central, seguida de texto objetivo com citações integradas [1].
- Etiquetas de evidência assinalam a natureza dos dados que sustentam cada afirmação: humanos, regulatórios ou mecanísticos.
- Uma classificação alfabética (A a D) avalia a solidez da evidência para o uso específico descrito — e não a elegância da biologia.
- As caixas PONTO-CHAVE resumem a mensagem prática essencial; uma lista de Referências encerra cada capítulo.
- Os botões interativos no topo de cada página levam diretamente ao Sumário, Pranchas e Algoritmos, Matriz de Semaglutida, Matriz de Comorbidades e Glossário.

SIGNIFICADO DOS GRAUS DE EVIDÊNCIA

GRAU	SIGNIFICADO
A	Ensaios clínicos randomizados consistentes ou metanálises para a indicação especificada.
B	Um único ensaio randomizado de alta qualidade, ensaios de menor qualidade ou dados observacionais robustos.
C	Dados limitados; plausibilidade mecanística associada a estudos pequenos ou não controlados.
D	Evidência muito baixa: apenas dados pré-clínicos, in vitro ou relatos anedóticos.

ÂMBITO E AVISO LEGAL

As terapias baseadas em incretinas estão aprovadas para o diabetes tipo 2 e, de forma crescente, para a obesidade e para um conjunto em expansão de indicações cardiometabólicas, renais e

COMO UTILIZAR ESTE LIVRO · CONTINUAÇÃO

respiratórias do sono; contudo, também são manipuladas magistralmente, vendidas sob o rótulo de «uso exclusivo em pesquisa», microdosadas, combinadas empiricamente (stacking) e utilizadas fora de bula (off-label) em larga escala. Este livro explicita onde a evidência é sólida (redução ponderal e controlo glicémico; desfechos cardiovasculares, renais e de apneia obstrutiva do sono para fármacos específicos), onde é fraca ou inexistente (microdosagem, numerosos usos off-label e a maioria das combinações empíricas de peptídeos) e quais fármacos e usos permanecem em investigação. Os graus de evidência refletem a evidência clínica para a indicação específica analisada, e não o estatuto regulatório nem a plausibilidade biológica; uma barra em tom quente na margem esquerda assinala contraindicações, proibições legais e estatuto não aprovado. A obra aborda adultos; para indicações pediátricas (por exemplo, Wegovy injetável a partir dos 12 anos de idade), consulte a bula vigente.

Trata-se de conteúdo educativo destinado a médicos licenciados e de uma referência para o raciocínio clínico. Não constitui aconselhamento médico individualizado, não estabelece relação médico-doente e não substitui o parecer de especialistas nem diretrizes clínicas formais. Aprovações regulatórias, situações de desabastecimento, normas de manipulação magistral e dados de desenvolvimento clínico mudam rapidamente e diferem entre países; as afirmações aqui apresentadas reportam-se a 2026. Verifique as fontes regulatórias nacionais vigentes e confirme cada citação e cada dose na literatura primária e na bula atual antes de prescrever.

COMO UTILIZAR ESTE LIVRO · CONTINUAÇÃO

ANTES DE COMEÇAR

Mantenha três categorias rigorosamente distintas ao longo de toda a leitura: indicações e doses aprovadas pela FDA (extraídas da bula vigente), usos off-label sustentados por evidência de ensaios clínicos e produtos em investigação ou não aprovados. Este livro apresenta esquemas posológicos de prescrição exclusivamente para usos aprovados. As doses estudadas em usos off-label ou em investigação figuram apenas quando necessário para descrever a evidência científica e são identificadas como parâmetros de ensaio, não como recomendações posológicas.

Terapias com incretinas num relance

Os factos essenciais da monografia em síntese.

CAMPO	RESUMO
Classes farmacológicas	Agonistas do recetor de GLP-1 (os agentes peptídicos exenatida, lixisenatida, liraglutida, dulaglutida e semaglutida, e o agonista oral não peptídico orforgliprona); o agonista duplo GIP/GLP-1 tirzepatida; e o agonista triplo GIP/GLP-1/glucagon em investigação retatrutida.
Principais fármacos aprovados	Exenatida, liraglutida (incluindo genéricos nos EUA), dulaglutida, semaglutida (subcutânea; comprimidos orais Rybelsus e Ozempic, não intercambiáveis mg por mg, para diabetes tipo 2; Wegovy injetável e Wegovy comprimidos de 25 mg para controlo ponderal), tirzepatida (Mounjaro, Zepbound) e orforgliprona oral (Foundayo, aprovada em abril de 2026).
Indicações principais	Diabetes tipo 2 e controlo crónico do peso. Para fármacos específicos, até novembro de 2026: redução do risco cardiovascular (semaglutida SC e oral; liraglutida; dulaglutida; tirzepatida no diabetes tipo 2, Mounjaro, agosto de 2026), doença renal crónica no diabetes tipo 2 (semaglutida SC, FLOW), apneia obstrutiva do sono moderada a grave na obesidade (tirzepatida, Zepbound) e MASH não cirrótica com fibrose F2 a F3 (Wegovy injetável, aprovação acelerada). Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e obesidade (STEP-HFpEF, SUMMIT), doença arterial periférica sintomática no diabetes tipo 2 (STRIDE) e osteoartrite do joelho na obesidade (STEP 9; retatrutida em investigação, TRIUMPH-4) dispõem de evidência positiva de fase 3, mas sem indicação autónoma aprovada pela FDA.
Efeito ponderal típico	Semaglutida 2.4 mg cerca de 15% às 68 semanas (STEP 1); semaglutida 7.2 mg cerca de 19% (STEP UP, intenção de tratar); semaglutida oral 25 mg cerca de 14% às 64 semanas (OASIS 4); tirzepatida até cerca de 21% às 72 semanas (SURMOUNT-1); orforgliprona oral cerca de 11% às 72 semanas (ATTAIN-1); retatrutida até 25.0% às 80 semanas no ensaio de fase 3 TRIUMPH-1 (estimando de regime de tratamento; em investigação). Os valores correspondem a médias de ensaios clínicos, não a alegações de bula.