



CAPÍTULO 9

O PAPEL DA AMP-ATIVADA PROTEÍNA QUINASE (AMPK) NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA ANÁLISE DA LITERATURA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.1612516109>

Amanda Menezes de Pinho

Nardo da Silva Ouriques

RESUMO: A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e crescente problema de saúde pública, associada a doenças metabólicas, cardiovasculares e processos inflamatórios, além de impacto negativo na qualidade de vida. A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) desempenha um papel central na regulação do metabolismo energético, sendo considerada um alvo promissor no tratamento da obesidade. Este estudo realizou uma revisão integrativa da literatura, com buscas nas bases PubMed e BVS, utilizando os descritores, cadastrados no DeCS (Descritores em ciências da saúde), utilizados para busca no BVS em português “Proteínas quinases ativadas por AMP”, “Obesidade” e “Tratamento farmacológico” e no PubMed, os descritores em inglês “AMP-Activated Protein Kinases”, “Obesity”, “Drug Therapy”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos, disponíveis em texto completo e do tipo revisão, sendo excluídos os duplicados e os que não abordavam o tema. Após a seleção, 10 estudos foram analisados. Os resultados apontam que a ativação da AMPK por fármacos como metformina e liraglutida, bem como por compostos naturais como carotenoides, flavonoides, polidatina e ácido alfa-lipoico, promovem melhora da sensibilidade à insulina, aumento da oxidação de ácidos graxos, redução da lipogênese e atenuação da inflamação associada à obesidade. No entanto, efeitos variáveis em vias centrais e periféricas demonstram que sua modulação é complexa e requer direcionamento específico para maior eficácia clínica. Discute-se ainda a limitação de alguns compostos quanto à biodisponibilidade e a necessidade de estudos clínicos de maior robustez metodológica. Conclui-se que a AMPK representa alvo terapêutico relevante, e sua ativação pode constituir estratégia promissora, integrando abordagens farmacológicas e naturais no manejo da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade, Proteínas quinases ativadas por AMP, Tratamento farmacológico

The Role of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) in the Treatment of Obesity: A Literature Review

ABSTRACT: Obesity is a chronic, multifactorial condition and a growing public health problem, associated with metabolic, cardiovascular diseases and inflammatory processes, as well as a negative impact on quality of life. The AMP-activated protein kinase (AMPK) plays a central role in the regulation of energy metabolism, being considered a promising target in the treatment of obesity. This study conducted an integrative literature review, searching the PubMed and BVS databases, using the descriptors registered in DeCS (Health Sciences Descriptors), used for searching BVS in Portuguese "AMP-Activated Protein Kinases", "Obesity" and "Pharmacological Treatment" and in PubMed, the descriptors in English "AMP-Activated Protein Kinases", "Obesity", "Drug Therapy." Articles published in the last 5 years, available in full text and of the review type, were included, while duplicates and those that did not address the topic were excluded. After the selection, 10 studies were analyzed. The results indicate that the activation of AMPK by drugs such as metformin and liraglutide, as well as by natural compounds like carotenoids, flavonoids, polydatin, and alpha-lipoic acid, promotes improved insulin sensitivity, increased fatty acid oxidation, reduced lipogenesis, and attenuation of inflammation associated with obesity. However, variable effects in central and peripheral pathways demonstrate that its modulation is complex and requires specific targeting for greater clinical efficacy. The limitation of some compounds regarding bioavailability and the need for clinical studies with greater methodological robustness are still being discussed. It is concluded that AMPK represents a relevant therapeutic target, and its activation may constitute a promising strategy, integrating pharmacological and natural approaches in the management of obesity.

KEYWORDS: Obesity, AMP-Activated Protein Kinases, Drug Therapy

INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se um dos desafios de saúde pública mais graves do século XXI, afetando milhões de adultos e crianças ao redor do mundo (RAJEEV; MACIVER, 2024). Apresentando uma prevalência global crescente e multifatorial, que inclui fatores genéticos, ambientais, comportamentais e metabólicos (FAGHFOURI et al., 2021). Além disso, contribui significativamente para o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e alguns tipos

de câncer, além de impactar negativamente na qualidade de vida dos indivíduos (RAJEEV; MACIVER, 2024; DUTTA et al., 2023; NAJAFI et al., 2022; SAIKIA et al., 2025). Nesse contexto, a busca por estratégias terapêuticas eficazes e seguras tem se intensificado, sobretudo na compreensão dos mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao acúmulo de gordura e a resistência à perda de peso (FAGHFOURI et al., 2021; SAIKIA et al., 2025). Entre esses mecanismos, destaca-se a AMP-ativada proteína quinase (AMPK), uma enzima altamente conservada e fundamental na regulação do metabolismo energético (ABOU-SAMRA et al., 2020; SAIKIA et al., 2025). Diversas substâncias, como o metformina e a liraglutida, já demonstraram ativar a AMPK, evidenciando seu papel como alvo terapêutico promissor (DUTTA et al., 2023; ENGIN, 2024; SAIKIA et al., 2025). Portanto, é fundamental realizar uma análise detalhada da literatura científica disponível para consolidar o conhecimento sobre o papel dessa enzima na etiologia e no tratamento da obesidade, identificando não somente os avanços em terapias farmacológicas já estabelecidas, mas também estratégias naturais como abordagens complementares no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (NAJAFI et al., 2022; LUO et al., 2022; FERREIRA et al., 2023). Este trabalho pretende realizar uma revisão da literatura acerca do papel da AMPK no tratamento da obesidade, destacando os mecanismos de ação, evidências experimentais e potencial terapêutico dessa enzima no combate ao excesso de peso e suas complicações associadas.

MÉTODOS

Para a construção do artigo de revisão foram selecionados diversos artigos científicos nas bases de dados PubMed e BVS. Os descritores, cadastrados no DeCS (Descritores em ciências da saúde), utilizados para busca no BVS em português “Proteínas quinases ativadas por AMP”, “Obesidade”, “tratamento farmacológico” e no Pubmed, os descritores em inglês “AMP-Activated Protein Kinases”, “Obesity”, “Drug Therapy”. Tendo como critérios de inclusão texto completo, publicados nos últimos 5 anos (2020–2025) e revisão de literatura e como critérios de exclusão fuga ao tema e artigos duplicados. Restaram 10 artigos para serem lidos na íntegra e analisados.

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 1340 trabalhos, conforme mostrado em figura 1. Após aplicação dos critérios de inclusão: artigos em texto completo, publicados nos últimos cinco anos (2020-2025) e revisões de literatura, permaneceram 5 artigos da BVS e 25 da PubMed. Em seguida, considerando os critérios de exclusão, que abrangeram fuga ao tema e duplicidade, restaram 4 artigos da BVS e 9 da PubMed. Durante a análise comparativa, identificaram-se 3 artigos duplicados entre as

bases, resultando em uma amostra final de 10 estudos selecionados para compor esta revisão integrativa. Nos artigos selecionados, observou-se que a ativação da AMPK está consistentemente associada a efeitos benéficos no tratamento da obesidade, conforme descrito na Tabela 1. A metformina foi destacada em dois estudos, apresentando ação dependente e independente da AMPK, com redução da inflamação, melhora da sensibilidade à insulina, secreção de GLP-1 e controle glicêmico, ainda que com menor efeito sobre perda de peso quando comparada a análogos de GLP-1 (Rajeev; MacIver, 2024; Dutta et al., 2023). Entre os compostos naturais, o ácido alfa-lipoico mostrou potencial em reduzir a ingestão alimentar e ativar a AMPK (Najafi et al., 2022), enquanto a polidatina apresentou impacto no metabolismo glicídico, lipídico e na esteatose hepática, embora precise de validação clínica (Luo et al., 2022). Os carotenoides e flavonoides também foram apontados como ativadores da via, promovendo lipólise, redução da adipogênese e melhora metabólica (Ferreira et al., 2023; Saikia; Talukdar; Dutta, 2025). Além disso, hormônios e proteínas regulatórias como a adiponectina e a Sestrina 2 mostraram efeito positivo sobre o equilíbrio energético e resistência insulínica via ativação da AMPK, sugerindo papel relevante na prevenção da obesidade (Abou-Samra et al., 2020; Gong et al., 2021). De forma geral, os estudos reforçam que a AMPK representa um alvo estratégico ao modular processos como autofagia, lipólise, controle glicêmico e inflamação, configurando-se como uma via promissora para o desenvolvimento de intervenções farmacológicas e naturais no combate ao excesso de peso (Faghfouri et al., 2021; Engin, 2024).

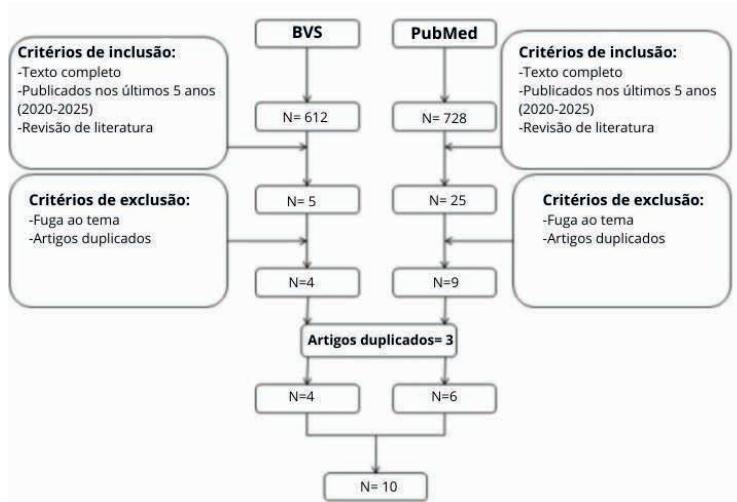


Figura 1. Fluxograma detalhado da metodologia. (Fonte: próprio autor, 2025)

Devika Rajeev, MacIver NJ.2024	A metformina, através de mecanismos dependentes e independentes de AMPK, diminui a inflamação associada à obesidade e oferece efeitos benéficos sobre a disfunção imunológica associada à obesidade no contexto de infecção e autoimunidade.
Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. 2022	Efeitos benéficos do ácido alfa-lipóico (α -LA) na obesidade como a diminuição da biossíntese de colesterol, aumenta a produção de insulina e ativa a AMPK, levando à diminuição da ingestão de alimentos e reduzindo a obesidade.
Faghfouri AH, Khajebishak Y, Payahoo L, Faghfouri E, Alivand M. PPAR-gamma agonists.2021	A ativação da AMPK regula processos metabólicos essenciais, estimulando a degradação de lipídios, a autofagia e a sensibilidade à insulina. Sua modulação reduz inflamação e disfunção mitocondrial, favorece a queima de gordura e eleva o gasto energético, configurando-se como estratégia promissora para prevenção e tratamento da obesidade.
Abou-Samra M, Selvais CM, Dubuisson N, Brichard SM.2020	Apesar da Adiponectina (ApN) ser secretada pelos adipócitos, ela é um hormônio que possui propriedades benéficas, como diminuição da atrofia muscular, aumento a sensibilidade à insulina devido ao seu efeito anti-inflamatório, queima de gordura e ativação das vias da AMPK.
Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, et al. 2023	A metformina atua principalmente pela ativação da AMPK, favorecendo perda de peso, maior sensibilidade à insulina, secreção de GLP-1 e controle glicêmico. Contudo, sua redução ponderal é menor quando comparada aos análogos de GLP-1.
Engin A.2024	A ativação da AMPK configura-se como estratégia promissora contra a obesidade, ao melhorar o controle glicêmico, reduz a adiposidade e atenua estresse oxidativo e do retículo endoplasmático, associados à resistência insulínica. Dessa forma, fármacos como a metformina e outras abordagens que estimulam essa via mostram-se alternativas eficazes na prevenção e tratamento de disfunções metabólicas.
Luo J, Chen S, Wang L, Zhao X, Piao C. 2022	A Polidatina (PD), derivado do Resveratrol, possui diversos efeitos em doenças metabólicas, como aumentar a secreção de insulina, reduzindo sua resistência, regular o metabolismo de glicose e lipídios e reduzir a esteatose hepática. A PD poderia prevenir a hiperlipidemia reduzindo os lipídios no sangue e melhorando o metabolismo dos ácidos biliares. Mais estudos em humanos são necessários para comprovar seus benefícios.

Ferreira YAM, Jamar G, Estadella D, Pisani LP. 2023	A ativação da AMPK regula o metabolismo energético e favorece a queima de gordura, sendo promissora no tratamento da obesidade. Carotenoides presentes em frutas e vegetais podem ativar essa via, reduzindo adipogênese, inflamação e estimulando lipólise, embora estudos clínicos ainda sejam necessários para confirmar seus efeitos duradouros.
Gong L, Wang Z, Wang Z, Zhang Z.2021	A Sestrina2 atua na regulação metabólica pela ativação da AMPK e pode ter efeito sinérgico com o GLP-1 no controle do metabolismo energético, auxiliando na prevenção da obesidade. Ao modular o estresse metabólico, contribui para reduzir os impactos da sobrealimentação e manter o equilíbrio energético, embora sejam necessários mais estudos para esclarecer seus mecanismos.
Saikia L, Talukdar NC, Dutta PP.2025	A AMPK desempenha papel essencial na manutenção do equilíbrio metabólico ao estimular a oxidação de ácidos graxos, aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a lipogênese, sendo crucial no combate à obesidade. Compostos naturais, como flavonoides, ativam essa via, melhorando o metabolismo glicídico e lipídico e favorecendo a queima de gordura, reforçando seu potencial terapêutico na prevenção e tratamento de doenças metabólicas.

Tabela 1. Principais achados dos artigos analisados conforme a pesquisa (2025).

DISCUSSÃO

Para melhor compreender sua relevância, esta discussão foi organizada em três eixos principais. O primeiro aborda os mecanismos de ação, destacando como a ativação da AMPK modula processos celulares fundamentais, como a oxidação de ácidos graxos, a lipogênese e a sensibilidade à insulina. Em seguida, são apresentadas as evidências experimentais, que reúnem estudos pré-clínicos e clínicos demonstrando os efeitos benéficos de fármacos e compostos naturais sobre essa via. Por fim, discute-se o potencial terapêutico da AMPK, analisando suas aplicações no tratamento da obesidade, bem como as perspectivas para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas e naturais.

Mecanismos de ação

A AMPK é um sensor energético central que mantém a homeostase metabólica por meio da ligação de AMP/ADP à subunidade γ , fosforilação da subunidade α em Thr172 por quinases upstream e detecção de glicogênio pela subunidade β . Sua ativação promove inibição da acetil-CoA carboxilase (ACC), reduzindo lipogênese e favorecendo a oxidação de ácidos graxos e a biogênese mitocondrial via PGC-

1α, além de estimular a translocação de GLUT-4, aumentar a captação de glicose e melhorar a sensibilidade insulínica. Também inibe a via mTOR, estimulando autofagia, e reduz a ativação do NF-κB, atenuando inflamação crônica (Engin, 2024; Faghfouri et al., 2021; Abou-Samra et al., 2020). Evidências apontam que fármacos como a metformina ativam a AMPK em diversos tecidos, favorecendo perda de peso e aumento da secreção de GLP-1 (Dutta et al., 2023; Rajeev; MacIver, 2024), enquanto compostos naturais, como flavonoides, carotenoides, polidatina e ácido alfa-lipoico, exercem efeitos antioxidantes, reduzem a adipogênese e melhoram o metabolismo lipídico e glicídico por essa via (Ferreira et al., 2023; Luo et al., 2022; Najafi et al., 2022). Dessa forma, a AMPK integra processos energéticos, inflamatórios e oxidativos, configurando-se como alvo estratégico no tratamento da obesidade.

Evidências experimentais

Estudos experimentais demonstram que a ativação da AMPK pode corrigir alterações metabólicas induzidas pela obesidade. Agonistas de PPAR-γ mostraram potencial em modular a autofagia e prevenir disfunções celulares ligadas ao excesso de nutrientes, reforçando a ligação entre regulação da AMPK e proteção metabólica (Faghfouri et al., 2021). Compostos bioativos, como polidatina e ácido alfa-lipoico, apresentaram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios mediados pela via AMPK, reduzindo a resistência insulínica e melhorando a função mitocondrial em modelos pré-clínicos (Luo et al., 2022; Najafi et al., 2022). Da mesma forma, estudos com carotenoides evidenciaram sua capacidade de estimular a diferenciação de adipócitos marrons e modular fatores transcricionais ligados à termogênese, também dependentemente da AMPK (Ferreira et al., 2023). Em paralelo, investigações sobre a metformina reforçaram sua ação como ativadora clássica da AMPK, com impacto positivo sobre o metabolismo glicídico, lipídico e imunológico (Rajeev; MacIver, 2024; Dutta et al., 2023). Esses achados sustentam que a AMPK está no centro da adaptação metabólica frente ao excesso energético e justificam sua exploração em estudos clínicos.

Potencial terapêutico

O conjunto das evidências aponta que a ativação da AMPK configura-se como uma estratégia promissora para o tratamento da obesidade e suas complicações metabólicas. Além de melhorar o controle glicêmico, reduzir adiposidade e modular processos inflamatórios, a ativação dessa via também atenua estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, fatores relacionados à resistência insulínica (Engin, 2024; Faghfouri et al., 2021). Fármacos já utilizados na prática clínica, como a metformina, mostraram eficácia em promover perda de peso modesta, melhorar a sensibilidade insulínica e aumentar a secreção de GLP-1, embora sua potência seja inferior à

de agonistas de GLP-1 (Rajeev; MacIver, 2024). Em contrapartida, compostos naturais como flavonoides, carotenoides, polidatina e ácido alfa-lipoico reforçam a possibilidade de abordagens combinadas, que unam terapias farmacológicas e suplementação natural para potencializar a ativação da AMPK e seus benefícios (Saikia; Talukdar; Dutta, 2025; Ferreira et al., 2023; Luo et al., 2022). Nesse sentido, a via da AMPK representa não somente um alvo de relevância científica, mas também um eixo translacional com impacto direto no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para prevenção e tratamento da obesidade.

CONCLUSÃO

A obesidade é uma condição complexa e multifatorial que demanda abordagens terapêuticas integradas. O estudo evidenciou que a AMPK é um alvo promissor no tratamento da obesidade, pois sua ativação contribui para a melhora do metabolismo energético, redução da inflamação e maior sensibilidade à insulina. Contudo, a aplicação clínica ainda é limitada por desafios como a biodisponibilidade dos compostos naturais e os efeitos divergentes da ativação central e periférica da enzima. Assim, embora medicamentos como metformina e agonistas de GLP-1 já demonstrem eficácia, o impacto sustentável no manejo da obesidade depende da associação com estratégias não farmacológicas. Nesse contexto, a adoção de um estilo de vida saudável, baseado em dieta equilibrada e prática regular de atividade física, permanece como pilar fundamental, devendo ser integrada ao uso racional de terapias farmacológicas. A combinação de intervenções medicamentosas, naturais e comportamentais pode representar a estratégia mais eficaz e segura para o controle do excesso de peso e de suas complicações metabólicas.

REFERÊNCIAS

- Abou-Samra, M.; Selvais, C. M.; Dubuisson, N.; Brichard, S. M.** Adiponectin and its mimics on skeletal muscle: insulin sensitizers, fat burners, exercise mimickers, muscling pills... or everything together? *International Journal of Molecular Sciences*, 2020.
- Devika, R.; MacIver, N. J.** Metformin as a therapeutic agent for obesity-associated immune dysfunction. *Journal of Nutrition*, v. 154, n. 8, p. 2534–2542, 6 jul. 2024.
- Dutta, S.; Shah, R. B.; Singhal, S.; Dutta, S. B.; Bansal, S.; Sinha, S. et al.** Metformin: a review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 17, p. 1907–1932, 26 jun. 2023.
- Engin, A.** Protein kinases in obesity, and the kinase-targeted therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1460, p. 199–229, 2024.

Faghfouri, A. H.; Khajebishak, Y.; Payahoo, L.; Faghfuri, E.; Alivand, M. PPAR-gamma agonists: potential modulators of autophagy in obesity. *European Journal of Pharmacology*, v. 912, p. 174562, dez. 2021.

Ferreira, Y. A. M.; Jamar, G.; Estadella, D.; Pisani, L. P. Role of carotenoids in adipose tissue through the AMPK-mediated pathway. *Food & Function*, v. 14, n. 8, p. 3454–3462, 2023.

Gong, L.; Wang, Z.; Wang, Z.; Zhang, Z. Sestrin2 as a potential target for regulating metabolic-related diseases. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 751020, mar. 2021.

Luo, J.; Chen, S.; Wang, L.; Zhao, X.; Piao, C. Pharmacological effects of polydatin in the treatment of metabolic diseases: a review. *Phytomedicine*, v. 102, p. 154161, 20 jul. 2022.

Najafi, N.; Mehri, S.; Ghasemzadeh Rahbardar, M.; Hosseinzadeh, H. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: a comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 2 mar. 2022.

Saikia, L.; Talukdar, N. C.; Dutta, P. P. Exploring the therapeutic role of flavonoids through AMPK activation in metabolic syndrome: a narrative review. *Phytotherapy Research*, 9 jan. 2025.