

# O uso do Ozempic como medicamento off-label no emagrecimento: uma revisão de literatura

## The use of Ozempic as an off-label medication for weight loss: a literature review

Leonardo Figueira Magno<sup>1</sup>, Letícia Jabor Veiga<sup>1</sup>, Mônica Mühlbauer<sup>2</sup>

**Resumo:** Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é conceituada como uma doença global, multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, sendo considerada uma epidemia atualmente, devido ao crescente número de pessoas nesta situação. No Brasil, essa doença crônica aumentou sua prevalência em 72% nos últimos anos, saindo de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. Dessa forma, a busca por intervenções eficazes para esta condição cresceu consideravelmente. Entretanto, no Brasil, poucos medicamentos para tratamento da obesidade são aprovados, revelando uma quantidade muito insatisfatória frente ao panorama atual. Dessa forma, diante da demanda fisiológica individual na busca pelo emagrecimento, em que muitos pacientes não se adaptam aos medicamentos anti-obesidade, a população se viu amparada no uso de medicamentos *off-label*, sendo o mais utilizado a semaglutida, da marca Ozempic, tendo seu uso potencializado atualmente pela estética e pressão social na obtenção do "corpo perfeito". Nesse aspecto, o presente trabalho tem como objetivo analisar a importância desse medicamento no tratamento da obesidade, assim como os riscos de seu uso indiscriminado e sem acompanhamento profissional. **Palavras-chave:** Ozempic; Perda de peso; Efeitos do Ozempic; Semaglutida.

**Abstract:** According to the World Health Organization (WHO), obesity is considered a global, multifactorial disease, characterized by the excessive accumulation of adipose tissue, and is considered an epidemic today due to the growing number of people in this situation. In Brazil, this chronic disease has increased its prevalence by 72% in recent years, from 11.8% in 2006 to 20.3% in 2019. Therefore, the search for effective interventions for this condition has grown considerably. However, in Brazil, few medications for the treatment of obesity are

---

<sup>1</sup> Acadêmico (a) da Escola de Medicina das Faculdade Souza Marques.

<sup>2</sup> Professora Titular das disciplinas de Farmacologia Básica e Clínica da Escola de Medicina da Faculdade Souza Marques. Doutora em Ciências Fisiológicas pela UFRJ.

approved, revealing a very unsatisfactory number given the current situation. Therefore, in view of the individual physiological demand in the search for weight loss, in which many patients do not adapt to anti-obesity drugs, the population was supported using *off-label* drugs, the most used being Ozempic, with its use currently enhanced by aesthetics and social pressure to obtain the "perfect body". In this aspect, the present work aims to analyze the importance of this medication in the treatment of obesity, as well as the risks of its indiscriminate use and without professional supervision. **Keywords:** Ozempic; Weight loss; Ozempic effects; Semaglutide.

## Introdução

A obesidade tem como definição o acúmulo demasiado ou anormal de gordura no corpo. É uma doença crônica de origem multifatorial que envolve fatores genéticos, sociais e ambientais. Além disso, o aumento de tecido adiposo ocasiona a elevação da síntese de adipocinas (citocinas), modifica o microbioma intestinal e aumenta as espécies reativas de oxigênio, que geram um estresse oxidativo e, conseqüentemente, um dano celular ou tecidual, favorecendo o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, hepatopatias e algumas neoplasias [1][2]. Para proceder com o diagnóstico de obesidade é necessário, inicialmente, compreender os parâmetros utilizados pela Organização Mundial da Saúde, a qual estabelece o índice de massa corporal (IMC), avaliado quando o IMC é maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, e a faixa de peso que indica a eutrofia entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>. A estimativa, se-

gundo a ABESO (2016), é que em 2025 mais de 2,3 bilhões de adultos no mundo inteiro estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade, ou seja, com o IMC acima de 30 [3].

Os índices alertam que infelizmente há um atraso tanto de investimentos de políticas públicas de saúde voltadas para o tratamento da obesidade, como a conscientização da população para prevenir que pessoas com peso normal se tornem obesas, considerando que é uma doença crônica altamente estigmatizada, subdiagnosticada e subtratada [4]. Devido a esses fatores e ao aumento constante do número de obesos ela é considerada atualmente como uma epidemia, sendo necessário direcionar um olhar cauteloso no tratamento desse problema de saúde pública. O tratamento é complexo e multidisciplinar, no qual recomenda-se mudança no estilo de vida, acompanhamento psicológico, e terapia medicamentosa em casos específicos, a fim de evitar evolução e agravamento da doença, complicações e recuperação do peso perdi-

do. Ainda sobre o tratamento, é possível levar em consideração a utilização de fármacos específicos, sendo esta atrelada à dieta e atividades físicas, uma vez que a manipulação de medicação ajuda o obeso a atingir melhores resultados [5].

Atualmente no Brasil, há poucos medicamentos registrados para o tratamento da obesidade, são eles: Liraglutida, Lorcaserina, Sibutramina e Orlistate. Os medicamentos atuam no controle do apetite e alguns até buscam reduzir a absorção de gordura pelo organismo. Porém, existem medicamentos liberados para outras finalidades que estão sendo amplamente prescritos para o controle da obesidade. Esses medicamentos indicados para destinações diferentes daquelas descritas na bula ou que não são regulamentados são o que chamamos de *off-label* [6]. O Conselho Federal de Medicina, em 2008, avaliou que o uso de medicamentos sem indicação formal em bula é ético quando houver evidência de potencial benefício para o tratamento da doença e quando a terapia padrão for inadequada (Consulta CREMESP 55.838/08). Dessa forma, o uso de medicamentos *off-label* para obesidade poderia ser feito sob responsabilidade do prescritor [3].

Um medicamento prescrito de forma *off-label* bastante utilizado para perda de peso é o Ozempic, utilizado por via intradérmica, que

tem como princípio ativo a semaglutida, um agonista do receptor de GLP-1 (análogo de GLP-1) indicada, a priori, no controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Entretanto, por interferir diretamente na redução de peso, levou a uma enorme comercialização para fins de emagrecimento [5][7] [8]. A semaglutida atua estimulando a liberação de insulina e diminuindo a produção de glucagon pelo pâncreas, o que ajuda a regular os níveis de glicose no sangue. Além disso, esse fármaco é capaz de retardar o esvaziamento gástrico, promover a saciedade e reduzir a ingestão de alimentos, contribuindo para uma melhoria no controle glicêmico e para a perda de peso [7]. Outros medicamentos comercializados atualmente que também tem como princípio ativo a semaglutida, com variações em suas dosagens, são o Rybelsus, por via oral, e o Wegovy, com administração intradérmica por meio de uma caneta injetável, indicado especificamente no tratamento da obesidade [7].

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo analisar o uso de Ozempic como medicamento *off-label* no tratamento da obesidade e sua importância em detrimento às medicações *on-label*, além de esclarecer os riscos do uso sem controle e orientação profissional.

## **Fisiopatologia da obesidade**

O sobrepeso e a obesidade ocorrem quando o acúmulo excessivo de gordura (globalmente, regionalmente e em órgãos como lipídios ectópicos) aumenta o risco de resultados adversos para a saúde. Tal como outras doenças crônicas, esta definição não exige a manifestação de uma complicação relacionada com a obesidade, mas simplesmente que o risco de uma seja aumentado [9].

A obesidade tem sido associada a um estado de inflamação sistêmica de baixo grau caracterizado por uma resposta de fase aguda impulsionada pelo tecido adiposo, com interleucina (IL)-6, IL-1, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  desempenhando o maior papel e resultando em elevações subsequentes de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (CRP) [10].

Em obesos, ocorre uma resposta do sistema imune, ativada como resposta à inflamação, cujos macrófagos vão aumentando devido a seu recrutamento e exibindo um cenário pró-inflamatório, expressando, assim, citocinas inflamatórias. Esse aumento de macrófagos é devido à inflamação do tecido adiposo que se desloca junto com a obesidade, desenvolvendo resistência à insulina (RI) e à doença metabólica. O indivíduo obeso apresenta uma maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-

8, IL-1) e menor das anti-inflamatórias (IL-10 e AdipoQ), caracterizando a obesidade como uma inflamação crônica que causa grande impacto em diversas funções corporais e ocasiona o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), RI, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia e câncer [2].

Em 2022, cerca de 2,5 bilhões de adultos com 18 anos ou mais estavam com sobrepeso, incluindo mais de 890 milhões de adultos que viviam com obesidade. Isso corresponde a 43% dos adultos com 18 anos ou mais (43% dos homens e 44% das mulheres) com excesso de peso; um aumento em relação a 1990, quando 25% dos adultos com 18 anos ou mais tinham sobrepeso [1]. Em 2023 para o Brasil como um todo, pela primeira vez a proporção de indivíduos com sobrepeso ultrapassou a daqueles com peso normal. Por outro lado, no país, a prevalência de sobrepeso foi maior nos homens no período entre 2006 e 2023. Já com relação às faixas etárias, as menores prevalências de sobrepeso e obesidade nos mais jovens eram esperadas, porém os aumentos verificados na prevalência de ambas ao longo da série histórica são preocupantes pelo longo período de exposição a esse fator de risco ao longo da vida e suas consequências futuras em aumento de incidências de doenças associadas aos mesmos [11].

O excesso de peso, embora de etiologia multifatorial, tem como principal causa o aumento nas últimas décadas do estilo de vida urbano, com maior prevalência do sedentarismo e de um padrão dietético com maior ingestão de dietas ricas em lipídios e carboidratos. O consumo de alimentos ultraprocessados é um elemento comumente encontrado nesse tipo de dieta [11]. Os ultraprocessados são alimentos com alta densidade energética e baixa qualidade nutricional que mantêm poucas ou nenhuma de suas características iniciais. São, portanto, muito palatáveis e de fácil ingestão, pois podem ser consumidos na hora da compra ou com pouquíssimo preparo. Atualmente, esse tipo de alimento (rico em gorduras saturadas e açúcares) representa a maior fonte de ingestão energética em determinados países, e esse padrão de consumo está ligado ao aumento das taxas de obesidade, favorecendo a existência de ambientes obesogênicos [12].

### **GLP-1 e sua importância**

O GLP-1, peptídeo secretado no intestino delgado em resposta à glicose alimentar, é a principal incretina do organismo [13]. Sua interação com o receptor de GLP-1 (GLP-1R) predomina no trato intestinal alto, ilhotas pancreáticas e nervos aferentes viscerais [14]. Após ser secretado, seu papel essencial se da-

rá na resposta ao aumento dos níveis glicêmicos após as refeições, atuando diretamente nas ilhotas pancreáticas, especificamente nas células beta, em que promove maior liberação de insulina e nas células alfa, em antagonismo ao glucagon. [14].

O peptídeo é responsável por atraso no esvaziamento gástrico, distensão da musculatura lisa do estômago e diminuição na secreção ácida estomacal, sendo promotor de maior sensação de saciedade e redução na capacidade de consumo energético em indivíduos diabéticos, magros e obesos [14]. De tal modo, essa incretina é capaz de reduzir a glicemia e aumentar a sensibilidade hepática e muscular à insulina [14]. Em termos neuroendócrinos, observa-se que o receptor de GLP-1 pode ser encontrado em diversas áreas do sistema nervoso central (SNC) responsáveis por regular o consumo calórico, como o próprio hipotálamo, além de atuar também no Sistema Nervoso Periférico (SNP) com essa mesma finalidade [14].

O GLP-1 exerce ações que são benéficas para indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2. No diabetes tipo 2, a administração pré-prandial de GLP-1 endógeno reduz a glicose plasmática e melhora a tolerância à glicose. No entanto, devido a sua curta meia-vida de circulação, o GLP-1 endógeno é inadequa-

do para terapia crônica. A meia-vida curta (1–2 minutos em humanos) resulta da proteólise da dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV), pela qual o dipeptídeo N-terminal é rapidamente removido, inativando o GLP-1. [15].

### **Análogos de GLP-1**

Uma das principais classes medicamentosas disponíveis para o tratamento da obesidade são os análogos de GLP-1 (peptídeo glucagon-like-1), classe farmacológica de incretinomiméticos inicialmente desenvolvida para tratamento de Diabetes Mellitus tipo II (DM2), mas que, atualmente, vem demonstrando utilidade no tratamento da obesidade, sendo representados principalmente pela Liraglutida e Semaglutida, além da Tirzepatida, um novo fármaco que atua como agonista de receptores GLP-1 e GIP3 [16]. A semaglutida é um análogo de GLP-1 que possui 94% de similaridade com o GLP-1 humano sendo produzido por meio de técnicas de DNA recombinante e modificação química. Essas modificações garantem à semaglutida uma meia vida prolongada de aproximadamente 7 dias [17].

Ozempic é o nome comercial da semaglutida, esta atua no corpo estimulando a secreção de insulina das células beta-pancreáticas e reduzindo a produção de glucagon das células alfa-pancreáticas, de forma

glicose-dependente para ambos, diminuindo assim a glicemia de jejum e pós-prandial. Além da redução da glicose, a semaglutida promove também a perda de peso. Ou seja, o foco principal da semaglutida não está associado ao tratamento da obesidade e sim da diabetes tipo II. Entretanto, alguns pesquisadores vêm associando a utilização da semaglutida como estratégia para perda de peso em pacientes obesos. Em suas pesquisas, Chistou e colaboradores, em 2019, citam que o tratamento com semaglutida induziu os pacientes a sentirem menos fome e desejo de comida, assim como uma menor preferência por alimentos ricos em gordura, outra característica também foi melhores proporções alimentares e melhor controle da alimentação. Todos esses fatores são considerados positivos para pacientes com obesidade [5].

As indicações para uso do Ozempic no controle do peso são um IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, ou maior ou igual a 27 Kg/m<sup>2</sup> na presença de outros fatores de risco cardiovascular. É orientada a administração de Injeção subcutânea de 0,25 mg semanalmente durante 4 semanas, podendo-se aumentar a dose nos meses seguintes para 0,50 mg ou mais [18].

### **Efeitos Colaterais**

Ao abordar os efeitos colaterais percebe-se que em geral a se-

maglutida é bem tolerada. Os efeitos colaterais estão associados com a dosagem do medicamento. Para aplicação semanal e resultados positivos na perda de peso, a dosagem semanal deve ser maior, garantindo assim sucesso até a seguinte dosagem, logo, maiores dosagens são responsáveis por maiores efeitos colaterais. Portanto, considera-se que os efeitos colaterais são dependentes da dose e também, transitórios, podendo ocorrer principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento [19].

Segundo ensaios clínicos realizados, cerca de 74,2% dos pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais como náuseas, êmese, diarreia, dor abdominal, fadiga, constipação e inchaço abdominal, sendo considerados os efeitos colaterais mais comuns. Desta parcela, 2,6% dos pacientes apresentaram distúrbios relacionados à vesícula biliar, principalmente colelitíase [20].

Além dos efeitos gastrointestinais, as perdas digestivas e renais (especialmente em pacientes tratados com diuréticos ou inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona) podem causar uma contração do volume extracelular, levando pacientes com disfunção renal prévia a uma deterioração dessa função renal, juntamente com efeitos como a natriurese. [13]

Os outros efeitos colaterais associados ao uso de semaglutida, in-

cluem a probabilidade de desenvolver neoplasias benignas e malignas e risco de desenvolver pancreatite aguda. Porém estes riscos somente foram observados em pacientes com predisposição genética a tais quadros. Já a incidência de hipoglicemias está relacionada ao uso em associação com insulina e sulfonilureia, um medicamento antidiabético utilizado por via oral [21]. Pacientes gestantes, lactantes, pacientes com diabetes mellitus tipo 1, em tratamento de cetoacidose diabética, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 ou histórico familiar de câncer de tireoide não são recomendados utilizarem a semaglutida em seus tratamentos [22]. Para câncer na tireoide, os estudos constataram desenvolvimento de tumores em animais, entretanto, este fator ainda não é confirmado para humanos. [23]

É importante lembrar que, como qualquer novo medicamento, os efeitos colaterais ou adversos de sua utilização não permitem estabelecer certezas ou incertezas a longo prazo, este processo de investigação ocorre a partir de maiores experiências científicas. É necessário se atentar que o uso de medicamentos para o controle da obesidade deve ser feito com cuidado e com acompanhamento de profissionais especializados.

## **Conclusão**

O Ozempic demonstrou ser

um medicamento promissor para a perda de peso em pacientes com sobrepeso, uma vez que promove redução da fome e do desejo por comida. No Brasil, apesar de não ser aprovado pela ANVISA para o tratamento da obesidade, muitos médicos o prescrevem de forma criteriosa para usos *off-label* por ser considerado seguro se usado de forma racional, respeitando as doses adequadas e o tempo de tratamento recomendado.

A problemática envolvendo este medicamento está em seu uso indiscriminado impulsionado por questões estéticas, culturais e pela facilidade de acesso, já que o medicamento não exige prescrição médica. Esses fatores levam ao uso da Semaglutida sem as devidas orientações e supervisão profissional, sendo uma prática preocupante pois se trata de um fármaco relativamente recente, cujos efeitos adversos a longo prazo ainda não estão totalmente elucidados.

O uso de medicamentos para perda de peso só deve ser considerado quando as abordagens não farmacológicas não se mostrarem eficazes, devendo ser prescrito juntamente com mudanças no estilo de vida e atividades físicas. Além disso, cabe ao profissional da saúde reprimir o uso indiscriminado de medicamentos sem prescrição e orientação médica, promovendo o uso racional e responsável, sem descartar o

tratamento *off-label* quando indicado de maneira apropriada, cabendo a ele buscar de fontes fidedignas e atualizações a respeito do tratamento, com potencial para gerar descobertas e melhorias significativas no tratamento da obesidade.

## Referências Bibliográficas

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight [Internet]. **World Health Organization**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [2] OLIVEIRA CBC, BRITO LA, FREITAS MA *et al*. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. **Journal of Health & Biological Sciences**, v.8, n.1, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1100088/2785-publicado.pdf>
- [3] ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.
- [4] SEMLITSCH T, STIGLER FL, JEITLER K *et al*. Management of overweight and obesity in primary care - A systematic overview of international evidence-based guidelines. **Obesity Reviews**, v.20, n.9, 2019, p.:1218–30.
- [5] SABBÁ HBO, VIANA CAS, SILVA CB *et al*. Ozempic (Semaglutide) for the treatment of obesity: advantages and disadvantages from an integrative analysis. **Research, Society and Development**, v.11, n.11, 2022: e587111133963.
- [6] GONÇALVES LSR, ABREU TP. O uso *off-label* de medicamentos para o tratamento da obesidade no Brasil. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 2021 Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2654/1044>
- [7] BASTOS LSP, SANTOS MBR, METZKER C. O uso racional do análogo GLP-1 semaglutida. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, 2023. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11815/5370>

- [8] SOUZA DC, ANJOS GP. Os Riscos do Uso Indiscriminado de Ozempic para Emagrecer: Com ênfase na sua comercialização. **AGES - BA**; 2023
- [9] PURNELL JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. **Nih.gov.**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
- [10] OLIVEIRA IP, LINO FG, RABANO JLR *et al.* Semaglutida no tratamento de obesidade e sobrepeso. **Research, Society and Development**, v.12, n.3, 2023: e29812340656.
- [11] MIGOWSKI A, COSTA GTL. Análise Temporal da Prevalência da Obesidade e do Sobrepeso no Brasil entre 2006 e 2023: Evidências a partir dos dados do Vigitel. **OnScience**, v.2, n.1, 2024. Disponível em: <https://onscience.com.br/journal/index.php/onscience/article/view/17/5>
- [12] MARTÍ DEL MORAL A, CALVO C, MARTÍNEZ A. Ultra-processed food consumption and obesity - a systematic review. **Nutrición Hospitalaria**, v.38, n.1, 2020.
- [13] SOUZA AKA, ARAÚJO ICR, OLIVEIRA FS. Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. **Revista de Ciências Médicas**, v.30, n.1, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1151684/5075-23839-1-pb.pdf>
- [14] COSTA IM, ALMEIDA JD, COSTA KM *et al.* Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Use of GLP-1 analogues in treatment of obesity: a narrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.2, 2021, p: 4236-47.
- [15] SÁNCHEZ-GARRIDO MA, BRANDT SJ, CLEMMENSEN C *et al.* GLP-1/glucagon receptor co-agonism for treatment of obesity. **Diabetologia**, v.60, n.10, 2017, p.:1851-61.
- [16] STAICO BM, FERREIRA LMV, LIMA MGO *et al.* O uso de análogos de GLP-1 liraglutida, semaglutida e tirzepatida no tratamento da obesidade: uma revisão de literatura. **Revista Científica Multidisciplinar**, 2023. ISSN2675-6218. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/2950/2178>
- [17] MEDEIROS CS. Uso de semaglutida como agente emagrecedor: uma revisão de literatura. 024466. 2021. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/2415>
- [18] CARNEIRO AV, RACHADELL J, LUPI MANSO N. Semaglutide (Ozempic®) para perda de peso. **ISBE & Cochrane Portugal Newsletter**, v.250, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/58392>
- [19] CHRISTOU GA, KATSIKI N, BLUNDELL J *et al.* Semaglutide as a promising antiobesity drug. **Obesity Reviews**, v.20, n.6, 2019, p.: 805-815. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12839>.
- [20] WILDING JPH, BATTERHAM RL, CALANNA S *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **The New England Journal of Medicine**, vol 384. n 11. 2021. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032183>
- [21] SURAN M. As Ozempic's Popularity Soars, Here's What to Know About Semaglutide and Weight Loss. **JAMA**. 2023. Disponível em: doi:10.1001/jama.2023.2438
- [22] PAULO MC, BASTOS JPL, SILVA IF *et al.* O uso de agonista do receptor GLP-1, semaglutida, como terapia para emagrecimento em pacientes obesos. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.35, n.1, 2021.p.54-59.
- [23] SMITS MM, VAN RAALTE DH. Safety of semaglutide. **Frontiers in Endocrinology**, v.12, 2021. Disponível em: DOI: 10.3389/fendo.2021.645563