

O USO DE AGONISTAS DE *GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1* NO TRATAMENTO DE OBESIDADE

THE USE OF GLUCAGON LIKE PEPTIDE-1 AGONISTS IN THE TREATMENT OF OBESITY

¹MORAES, Caroline Cristina; ²NETO, Paulo Roque Obreli

^{1e2}Departamento de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos
Unifio/FEMM

RESUMO

A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura corporal. E uma ferramenta para avaliar tipo de obesidade e o risco elevado de obesidade é o Índice De Massa Corporal que representa a razão entre peso e a estatura ao quadrado (kg/m^2). Os *Agonistas de Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1)* desenvolvida para Diabetes Mellitus tipo 2 atualmente vem sendo usada para o tratamento da obesidade. Objetivo do estudo tem como finalidade avaliar a segurança e efetividade do uso dos *Agonistas de Glucagon Like Peptide-1* para o tratamento da obesidade. Trata-se de uma revisão sistemática com palavras de busca *Agonista de GLP-1* e obesidade.

Palavras-chave: Agonista de GLP-1; Obesidade.

ABSTRACT

Obesity is characterized by excess body fat. And a tool to evaluate the type of obesity and the high risk of obesity is the Body Mass Index (BMI), which represents the ratio between weight and height squared (kg/m^2). Glucagon Agonists Like Peptide-1 (GLP-1) developed for type 2 Diabetes Mellitus is currently being used for the obesity treatment. The objective of the study is to evaluate the safety and effectiveness of the use of Glucagon Like Peptide-1 Agonists for the treatment of obesity. Its about a systematic review with search words GLP-1 agonist and obesity.

Keywords: GLP-1 Agonist; Obesity.

INTRODUÇÃO

Obesidade é o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde do indivíduo; seja causando ou agravando outros problemas de saúde agudos e crônicos, e conseqüentemente reduz a expectativa de vida das pessoas que apresentam esta doença. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considere com obesidade pessoas que apresentam Índice de Massa Corpórea (IMC) $> 30\text{kg}/\text{m}^2$; e estimou que no ano de 2016 mais de 650 milhões de indivíduos com idade > 18 anos apresentavam obesidade, com perspectiva de aumento significativo para os próximos anos (BRAY *et al.*, 2018; FONTAINE *et al.*, 2003; WHO, 2021).

O tratamento medicamentoso é uma das opções no combate à obesidade. Entretanto, a maioria dos medicamentos promove pequena redução no peso dos pacientes, e apresenta elevado risco de ocorrência de efeitos adversos; tanto que alguns medicamentos (anfepramona, femproporex e mazindol) tiveram sua

comercialização no Brasil proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e novas normas referentes à prescrição e dispensação da sibutramina foram estabelecidas por este órgão sanitário (BRASIL, 2011).

Recentemente foi verificado que os agonistas de *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1), utilizados inicialmente no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) também promovem redução significativa de peso, decorrente de sua ação no sistema nervoso central, promovendo sensação de saciedade, e no trato gastrointestinal, onde reduz a velocidade de esvaziamento gástrico, resultando em sensação de plenitude gástrica por maior período de tempo. (OBRELI-NETO *et al.*, 2017).

No Brasil, mesmo não tendo aprovação para o uso no tratamento da obesidade os agonistas de GLP-1 foram amplamente utilizados para este fim, ficando entre os medicamentos mais consumidos no país. Agora com a aprovação de uso para o tratamento da obesidade pela Anvisa de alguns medicamentos desta classe seu consumo aumentou (ABESO, 2023). Neste sentido, é importante conhecer a real efetividade destes medicamentos no tratamento da obesidade, e também o seu perfil de segurança quando utilizado para este fim. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e segurança dos análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados Embase, Pubmed e Scielo. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos com delineamento de ensaio clínico controlado, publicados no período de 2000 a maio de 2023, que avaliaram a efetividade e a segurança dos agonistas de GLP-1 no tratamento da obesidade, publicados em língua portuguesa, inglês e espanhol. Foram utilizados como palavras chaves: agonistas de receptor de GLP-1 e obesidade.

Foram excluídos estudos que avaliaram o efeito da manutenção do uso de agonista de GLP-1 versus placebo. Foram encontrados cento e quarenta e nove estudos, realizando a leitura dos resumos escolhidos e selecionados aqueles que aparentemente atendeu aos critérios de inclusão.

Os dados foram apresentados descrevendo os autores, quando foi realizado o estudo, duração e local de realização, tamanho e divisão da amostra, resultados encontrados.

DESENVOLVIMENTO

Com base nos dados descritos no Quadro 01, onde estão relacionados os trabalhos referentes à Eficácia e Segurança dos Agonistas de *glucagon like peptide-1* encontrados na Literatura, de 2015 até 2022.

Denota-se que a semaglutida é um agonista do receptor de GLP-1 de longa ação que pode ser administrado como uma dose subcutânea uma vez por semana, demonstrando eficácia na perda de peso significativa em pacientes obesos e maior controle de glicemia, também redução de ácido úrico e de outros parâmetros como o perfil lipídico, mostrando a redução de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C), colesterol total e triglicerídeos (GARVEY WT *et al.*, 2022).

Quadro 01- Eficácia e Segurança dos Agonistas de glucagon like peptide-1 no tratamento de obesidade

TÍTULO/ANO	AUTOR:	AGONISTAS DE GLP-1 (FARMACO)	RESULTADO
<i>Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management.</i> N Engl J Med, vol. 373 pag. 11-22. 2015.	Pi-Sunyer X <i>et al.</i>	LIRAGLUTIDA	Em ensaio clínico randomizado duplo cego, com 2.487 pacientes com sobrepeso ou obesos, analisou a perda de peso usando 3 mg de Liraglutida diário associado a mudanças de estilo de vida. O estudo teve duração de 56 semanas e concluiu que os pacientes que fizeram o uso de liraglutida perdeu cerca de 8 a 6,7% do peso corporal.
Eficácia e segurança da semaglutida no controle glicêmico, controle do peso corporal, perfis lipídicos e outros biomarcadores entre pacientes obesos com diabetes tipo 2 iniciados ou mudados para	OKAMOTO A, <i>et al.</i>	SEMAGLUTIDA	Neste estudo a semaglutida iniciada em 0,25 mg uma vez por semana e aumentada para 0,5 mg uma vez por semana após 4 semanas. Se a eficácia de 0,5 mg uma vez por semana durante ≥ 4 semanas fosse insuficiente, a dose era aumentada para 1,0 mg uma vez por semana, em indivíduos

semaglutida de outro GLP –1 agonistas do receptor. J Diabetes Metab Disord, 2021;20(2):2121–2128			<p>≥ 20 anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução da HbA1c e o peso corporal. • Redução do Ácido úricosérico, colesterol total, triglicerídeos e razão albuminacreatinina urinária.
Eficácia e segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para perda de peso em pacientes com obesidade: um estudo de fase 2 randomizado, duplo-cego, placebo e controle ativo, variando a dose. The Lancet, 2018; 392(10148): 637–649.	O'NEIL PM, <i>et al.</i>	SEMAGLUTIDA	<p>Neste estudo a semaglutida 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2mg, 0.3 mg ou 0.4 mg; foi iniciado em 0.05 mg por dia e aumentado gradualmente a cada 4 semanas em pacientes ≥ 18 anos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda percentual de peso.
Eficácia e segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para perda de peso em pacientes com obesidade: um estudo de fase 2 randomizado, duplo-cego, placebo e controle ativo, variando a dose. The Lancet, 2018; 392(10148): 637–649.	O'NEIL PM, <i>et al.</i>	LIRAGLUTIDA	<p>No mesmo estudo de cima a liraglutida 3,0 mg, foi iniciado em 0,6 mg por dia e aumentado em 0,6 mg por semana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda percentual de peso
Efeito do tratamento com liraglutida versus placebo nos peptídeos derivados do proglucagon circulantes que medeiam melhorias no peso corporal, secreção e ação da insulina: um estudo controlado randomizado. Diabetes Obes Metab, 2021,	KIM S.H, <i>et al.</i>	LIRAGLUTIDA	<p>Em indivíduos com faixa etária entre 40 a 70 anos o uso de liraglutida 1,8 mg por dia, trouxe diminuição do peso e da glicose.</p>

<p><i>Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial.</i> Lancet Gastroenterol Hepatol, vol. 2(12), pag. 890-899, 2017.</p>	<p>HALAWI H <i>et al.</i></p>	<p>LIRAGLUTIDA</p>	<p>O estudo piloto randomizado e controlado duplo cego, analisaram a eficácia da liraglutida no esvaziamento gástrico, na perda de peso e saciedade e concluiu que o grupo que fez uso de liraglutida na dose de 0,6 até 3,0 mg/dia por 16 semanas, obteve um esvaziamento gástrico para sólidos mais lento, diminuição do volume máximo tolerado no estômago e maior perda de peso, tendo consequência direta do atraso do esvaziamento gástrico.</p>
<p>O impacto que a Semaglutida 2,4 mg uma vez por semana terá na prática clínica: um foco nos estudos STEP. Nutrients, 2022;14(11):2217.</p>	<p>ALABDULJAB - BAR <i>et al.</i></p>	<p>SEMAGLUTIDA</p>	<p>Neste estudo verificou semaglutida 2,4 mg uma vez por semana em pacientes entre 46 a 55 anos, trouxe redução significativa de peso, circunferência abdominal, hbA1c, pressão arterial, perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos, proteína C reativa</p>

Se a eficácia de 0,5 mg uma vez por semana durante ≥ 4 semanas fosse pouco, a dose era aumentada para 1,0 mg uma vez por semana, houve uma redução de 1,69 kg. A semaglutida é melhor em relação aos outros análogos de Receptor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon (GLP-1) convencionais. (O'NEIL *et al.*, 2018).

A liraglutida também se mostrou eficaz no tratamento de obesidade. A liraglutida começou com 0,6 mg/dia e aumentada com 0,6 mg toda semana até 3 mg/dia ou até atingir dose máxima tolerada. (WADDEN *et al.*, 2021).

Estudo observou uma melhora dos parâmetros cardiometabólicos após o uso de Liraglutida, que demonstrou ser segura e eficaz, reduzindo até 15% do peso corporal (COSTA *et al.*, 2021). Contudo todos os autores concordam que para que ocorra a efetividade desse medicamento deve ser unida a mudança de hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos.

Tanto a semaglutida e a liraglutida, em questão, também tem seus efeitos colaterais, dependendo da dosagem utilizada e os principais motivos de parar o tratamento foram queixas gastrointestinais, tais como: náusea, vômitos e diarreias. (REJESKI *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de agonistas de *glucagon like peptide-1* no tratamento de obesidade tem se mostrado a cada dia mais eficaz pela supressão da liberação de glucagon, desaceleração do esvaziamento gástrico e a melhora a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, a redução do consumo de alimentos. A semaglutida e a liraglutida apresenta resultados promissores em relação aos outros fármacos existentes para o combate à obesidade, e também melhores resultados de desempenho e adesão dos pacientes à terapêutica.

Vale ressaltar que o diagnóstico e prescrição devem ser feitos pelo médico associado a equipe multidisciplinar de forma individualizado e bem atento a toda trajetória do indivíduo. E além de tudo, é importante informações simples sobre o tratamento e seu uso, pois podem melhorar a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. ABESO. **Obesidade: novos remédios, velhos dilemas**. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-novos-remedios-velhos-dilemas/>. Acesso: 09 mai 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina, seus sais e isômeros, bem como intermediários e dá outras providências**. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0052_06_10_2011.html. Acesso: 02 mai 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Obesity and overweight**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> . Acesso em: 11 abr 2023.

ALABDULJABBAR K., *et al.*, O impacto que a Semaglutida 2,4 mg uma vez por semana terá na prática clínica: um foco nos estudos STEP. **Nutrients**, v. 14, n. 11, p. 2217, 2022.

BRAY, G.A. *et al.*, The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. **Endocrinology Reviews**, v.39, n.2, p.79-113, 2018.

FONTAINE, K.R., *et al.*, Years of life lost due to obesity. **JAMA**, v.289, p.187-193, 2003.

GARVEY WT, *et al.*, Efeitos de dois anos da semaglutida em adultos com sobrepeso ou obesidade: o estudo STEP5. **Nat Med**, v. 28, n. 10, p. 2083–2091, 2022.

HALAWI H., *et al.* Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 2, n. 12, p. 890-899, 2017.

KIM S.H., *et al.* Efeito do tratamento com liraglutida versus placebo nos peptídeos derivados do proglucagon circulantes que medeiam melhorias no peso corporal, secreção e ação da insulina: um estudo controlado randomizado. **Diabetes Obes Metab**, v. 23, n. 2, p. 489–498, 2021.

OKAMOTO A, *et al.* Eficácia e segurança da semaglutida no controle glicêmico, controle do peso corporal, perfis lipídicos e outros biomarcadores entre pacientes obesos com diabetes tipo 2 iniciados ou mudados para semaglutida de outro GLP -1 agonistas do receptor. **J Diabetes Metab Disord**, v. 20, n. 2, p. 2121–2128, 2021.

O'NEIL P.M., *et al.* Eficácia e segurança da semaglutida em comparação com liraglutida e placebo para perda de peso em pacientes com obesidade: um estudo de fase 2 randomizado, duplo-cego, placebo e controle ativo, variando a dose. **The Lancet**, v. 392, n. 10148, 637–649 2018;

PI-SUNYER X *et al.* Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. **N Engl J Med**, v. 373, p. 11-22, 2015.

WADDEN TA, *et al.* Efeito da semaglutida subcutânea versus placebo como adjuvante da terapia comportamental intensiva sobre o peso corporal em adultos com sobrepeso ou obesidade: o estudo clínico randomizado STEP 3. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1403– 1413, 2021