

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.30>

Tratamento da obesidade com análogos de GLP-1: uma revisão de literatura

Treatment of obesity with GLP-1 analogues: a literature review

Gabriel Dantas Ardais¹, Nicolle Fortuny de Lima¹, Sérgio Luchini Batista²

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença endócrina-metabólica de alta prevalência, caracterizada por uma inflamação crônica sistêmica que resulta em aumento do risco de comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, além de aumentar risco de mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Adicionalmente, está associada frequentemente à síndrome metabólica e inflamação abdominal, com aumento do risco cardiovascular a longo prazo (SANDSDAL *et al.*, 2023).

Por tratar-se de um distúrbio metabólico multifatorial, a obesidade requer uma abordagem terapêutica multidisciplinar, que inclui modificação no estilo de vida, prática de atividade física e uso de medicamentos como sibutramina, orlistate, bupropiona, topiramato, fluoxetina, sertralina e análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1).

A Food and Drug Administration (FDA) recomenda o uso de liraglutida ou semaglutida combinado com mudanças do estilo de vida para perda de peso (KHERA *et al.*, 2016). Em conformidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato autor: gabrielardais@gmail.com

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: sergio.batista@baraodemaua.br

aprovou o uso da liraglutida para controle de peso associado à prática regular de exercícios físicos e dieta hipocalórica. A liraglutida é indicada para o tratamento do excesso de peso em adultos com IMC $\geq 30,0$ kg/m² ou para aqueles com IMC $\geq 27,0$ kg/m² com comorbidades associadas à obesidade (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021).

O uso de análogos do GLP-1 combinado com tratamento não farmacológico mostra-se eficaz para o tratamento da obesidade, pois retardam o esvaziamento gástrico e diminuem o apetite, contribuindo para redução de peso corporal (TUTTLE, 2021). Adicionalmente, aumentam a natriurese e a diurese, diminuem a resposta inflamatória e a morte celular, melhoram o aprendizado e a memória, sendo benéficos para os sistemas cardiovascular e nervoso (MÜLLER *et al.*, 2019). Em contrapartida, a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais como náuseas e vômitos são comuns, podendo limitar o uso desta medicação.

OBJETIVOS

Realizar uma revisão da literatura sobre a eficácia do uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade.

MÉTODOS E DESENVOLVIMENTO

Foi realizada uma pesquisa eletrônica da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE, PUBMED, SciELO e LILACS, em junho de 2023, com os seguintes termos de procura: “obesity”, “therapeutics”, “glucagon-like peptide-1”.

Definiram-se como critérios de inclusão os artigos científicos publicados entre 2014 e 2023, nos idiomas português, espanhol e inglês, disponíveis em texto completo, todos os tipos de estudos.

Foram excluídos os artigos repetidos e aqueles que não contemplavam o tema em questão. Ao final foram selecionados 12 estudos, entre eles duas revisões de literatura, oito estudos randomizados, um estudo coorte e um editorial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma meta-análise que avaliou estudos de duração de 1 ano em indivíduos com sobrepeso e obesidade, mas sem diabetes, mostrou eficácia do orlistate, lorcaserina, naltrexona-bupropiona, fentermina-topiramato e liraglutida em reduzir o peso corporal de 5-10% quando comparado com o placebo, sendo que a liraglutida foi capaz de reduzir 5,2 kg, a segunda melhor droga, uma vez que a fentermina-topiramato obteve queda de 8,8 kg (KHERA *et al.*, 2016). Em concordância, outro estudo demonstrou que o uso de liraglutida 3,0 mg/dia, associada ao aconselhamento comportamental por 52 semanas intensivo quase dobrou a perda de peso comparado com a terapia comportamental isolada (WADDEN *et al.*, 2019).

A semaglutida tem potencial para diminuição de peso corporal em pacientes com sobrepeso ou obesidade associado a mudanças de estilo de vida. Um estudo obteve 14,9% de perda de peso comparado com o grupo placebo, o qual obteve queda de 2,4%, com uma diferença de 12,4% entre os grupos após 68 semanas de tratamento (WILDING *et al.*, 2021). A semaglutida reduziu o risco cardiometabólico e melhorou o desempenho físico. Contudo, foram relatados efeitos colaterais gastrointestinais, principalmente náusea e diarreia intermitentes de intensidade leve a moderada, que apresentaram melhora com o tempo, acarretando 4,5% de desistências.

Além da semaglutida, existem outros análogos de GLP-1 promissores, como a tirzepatida e a efpeglenatida. A tirzepatida demonstrou ser mais eficaz na redução de peso em comparação aos GLP-1 seletivos, por ter efeito sobre tecidos que não foram alvos desses agonistas seletivos, além de integrar a ativação dos receptores tanto do GIP quanto do GLP-1 (ROUX *et al.*, 2023). Em dois ensaios clínicos comparando o uso de tirzepatida com semaglutida 1mg/sem e dulaglutida 1,5 mg/sem, em pessoas com DM2, foi observada uma melhor efetividade da tirzepatida na redução de peso. Dessa forma, esse medicamento foi recentemente aprovado pela FDA para fins de controle glicêmico em adultos com DM2, associado com exercício físico e dieta. Adicionalmente, a eficácia do uso de tirzepatida subcutânea em pacientes com ou sem DM2, associado com mudanças de hábitos de vida, para controle de obesidade crônica está sendo avaliada. Até o momento, foram observados efeitos

cardiometabólicos positivos e reduções substanciais e sustentadas do peso corporal. Os efeitos adversos mais comuns foram gastrintestinais, de gravidade leve a moderada, principalmente durante o escalonamento da dose (JASTREBOFF *et al.*, 2022).

O estudo com a efpeglenatida (GERSTEIN *et al.*, 2021) evidenciou redução da pressão arterial, do IMC, da glicemia, do nível de hemoglobina glicada, dos lípidos totais e dos marcadores de lesão renal em pacientes com DM2. Adicionalmente, houve redução de 27% do risco de eventos cardiovasculares e de 32% de risco da ocorrência de eventos adversos renais. Mais recentemente, um estudo randomizado analisou diversos grupos sob efeito da efpeglenatida (PRATLEY *et al.*, 2022). Nos subgrupos de pacientes acima do peso ou com obesidade, mas sem diabetes, o uso da droga foi associado a uma grande redução no peso corporal, controle da glicemia e do colesterol. Adicionalmente a estes efeitos, os pacientes pré-diabéticos apresentaram diminuição nas taxas de HbA1c, da glicemia em jejum e do colesterol total. Contudo, a maioria dos benefícios foi observado em grupos com doses mais altas do medicamento e, conseqüentemente, foram observados alguns efeitos colaterais, como náusea, vômito e diarreia.

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica associada a diversas complicações. Nesse contexto, os análogos do GLP-1 são drogas promissoras no tratamento da obesidade e suas complicações, visto que são eficazes na perda de peso corporal, na prevenção de diabetes e na redução do risco cardiovascular, impactando em redução de morbidade e mortalidade. Mais recentemente, agonistas duais do GIP e do GLP-1 tem demonstrado imenso potencial para o tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon / análogos e derivados. Tratamento. Obesidade.

Conflitos de interesse: Os autores não possuem conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Liraglutida é aprovada como tratamento auxiliar para o controle do peso em adultos**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2016/liraglutida-e-aprovada-como-tratamento-auxiliar-para-o-controle-do-peso-em-adultos>. Acesso em: 25 jul. 2023.

GERSTEIN, Hertzell C.; SATTAR, Naveed; ROSENSTOCK, Julio; RAMASUNDARAHETTIGE, Chinthanie; PRATLEY, Richard; LOPES, Renato D.; LAM, Carolyn S.P.; KHURMI, Nardev S.; HEENAN, Laura; PRATO, Stefano del. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 385, n. 10, p. 896-907, 2 set. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2108269>.

JASTREBOFF, Ania M.; ARONNE, Louis J.; AHMAD, Nadia N.; WHARTON, Sean; CONNERY, Lisa; ALVES, Breno; KIYOSUE, Arihiro; ZHANG, Shuyu; LIU, Bing; BUNCK, Mathijs C.. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 387, n. 3, p. 205-216, 21 jul. 2022. Massachusetts Medical Society. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206038>.

KHERA, Rohan; MURAD, Mohammad Hassan; CHANDAR, Apoorva K.; DULAI, Parambir S.; WANG, Zhen; PROKOP, Larry J.; LOOMBA, Rohit; CAMILLERI, Michael; SINGH, Siddharth. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events. **Jama**, [S.L.], v. 315, n. 22, p. 2424, 14 jun. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.7602>.

MÜLLER, Timo D.; FINAN, Brian; BLOOM, S.R.; D'ALESSIO, D.; DRUCKER, Daniel J.; FLATT, Peter R.; FRITSCHKE, A.; GRIBBLE, F.; GRILL, H.J.; HABENER, J.F.. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). **Molecular Metabolism**, [S.L.], v. 30, p. 72-130, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.

ROUX, Carel W. Le; ZHANG, Shuyu; ARONNE, Louis J.; KUSHNER, Robert F.; CHAO, Ariana M.; MACHINENI, Sriram; DUNN, Julia; CHIGUTSA, Farai B.; AHMAD, Nadia N.; BUNCK, Mathijs C.. Tirzepatide for the treatment of obesity: rationale and design of the surmount clinical development program. **Obesity**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 96-110, 7 dez. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.23612>.

ROUX, Carel W. Le; ZHANG, Shuyu; ARONNE, Louis J.; KUSHNER, Robert F.; CHAO, Ariana M.; MACHINENI, Sriram; DUNN, Julia; CHIGUTSA, Farai B.; AHMAD, Nadia N.; BUNCK, PRATLEY, Richard e; JACOB, Stephan; BAEK, Seungjae; TRAUTMANN, Michael e; HOMPECH, Marcus; HAN, Oakpil; STEWART, John; SORLI, Christopher H; SHAUNIK, Alka; YOON, Kun-Ho. Efficacy and safety of efglenatide in key patient subgroups from the BALANCE randomized trial, stratified by pre-diabetes status, BMI, and age at baseline. **Bmj Open Diabetes Research & Care**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-9, jan. 2022. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002207>.

SANDSDAL, Rasmus M.; JUHL, Christian R.; JENSEN, Simon B. K.; LUNDGREN, Julie R.; JANUS, Charlotte; BLOND, Martin B.; ROSENKILDE, Mads; BOGH, Adrian F.; GLIEMANN, Lasse; JENSEN, Jens-Erik B.. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-12, 25 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-023-01765-z>.

TUTTLE, Katherine R.. Breaking New Ground with Incretin Therapy in Diabetes. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 385, n. 6, p. 560-561, 5 ago. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejme2109957>.

WADDEN, Thomas A.; WALSH, Olivia A.; BERKOWITZ, Robert I.; CHAO, Ariana M.; ALAMUDDIN, Najji; GRUBER, Kathryn; LEONARD, Sharon; MUGLER, Kimberly; BAKIZADA, Zayna; TRONIERI, Jena Shaw. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: a randomized controlled trial. **Obesity**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 75-86, 13 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22359>.

WHO, World Health Organization. **Obesity and overweight**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 25 jul. 2023.

WILDING, John P.H.; BATTERHAM, Rachel L.; CALANNA, Salvatore; DAVIES, Melanie; VAN GAAL, Luc F.; LINGVAY, Ildiko; MCGOWAN, Barbara M.; ROSENSTOCK, Julio; TRAN, Marie T.D.; WADDEN, Thomas A.. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 989-1002, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2032183>.