

O USO DOS ANÁLOGOS DE GLP-1 NO TRATAMENTO DA OBESIDADE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE USE OF GLP-1 ANALOGUES IN THE TREATMENT OF OBESITY: A LITERATURE REVIEW

Ramon Faria Tomas¹
Luana Rangel Pacheco Bittencourt²
João Victor Duarte Varmes³
Pedro Henrique Duarte Varmes⁴
Gabriel Ferreira Teixeira⁵
Carla Resende Vaz Oliveira⁶
Bruno Cezario Costa Reis⁷

RESUMO: Analisar o benefício do uso dos análogos de glp1 em adultos e adolescente, relacionando com a dosagem e medicação. Avaliando, assim, a existência de perda de peso ou não para ajudar no combate a obesidade. A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde e Directory of Open Access Journals. Os descritores utilizados foram “Obesity” e “Glucagon-Like Peptide-1”. Os critérios de inclusão foram artigos de journal article, clinical trial, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle, estudo de coorte, livre acesso, publicados em inglês, português, espanhol, no intervalo de 2018 a 2023 e faixa etária de 12 a 70 anos. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é compostapelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, benefícios do uso da medicação, dosagem da medicação efaixa etária. Desta maneira, o uso dos análogos de glp1 tem resultado naqueles pacientes obesos, mas sóeles sozinho não adianta, é necessário a implementação da mudança do estilo de vida nesses pacientes para melhor aproveitar o remédio.

1063

Palavras-Chave: Obesidade. Análogo de glp1. Tratamento medicamentoso.

¹Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

² Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

³ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁴ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁵ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁶ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

⁷Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

ABSTRACT: To analyze the benefit of the use of glp1 analogues in adults and adolescents, relating to dosage and medication. Thus, assessing the existence of weight loss or not to help fight obesity. The methodological approach of this work is proposed to a compiled bibliographic research of qualitative approach and descriptive character through an integrative review of the literature in the databases National Library of Medicine, Virtual Health Library and Directory of Open Access Journals. The descriptors used were "Obesity" and "Glucagon-Like Peptide-1". Inclusion criteria were journal article, clinical trial, randomized or non-randomized clinical trials, case-control studies, cohort study, free access, published in English, Portuguese, Spanish, from 2018 to 2023 and age group 12 to 70 years. The results of the selected studies were evaluated and a comparative table was constructed, in which it is composed of the number of individuals addressed in the studies, year of publication, benefits of medication use, medication dosage and age group. In this way, the use of glp1 analogues has resulted in those obese patients, but only they alone do not help, it is necessary to implement the lifestyle change in these patients to better take advantage of the medicine.

Keywords: Obesity. Glp1 analogue. Drug treatment.

INTRODUÇÃO

A obesidade, hoje em dia, é definida através do Índice de Massa Corporal (IMC), $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Acima desse valor, essa comorbidade apresenta um maior risco de complicações em diversos mecanismos do nosso corpo. No sistema cardiovascular; hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca, trombose venosa profunda. Acarreta também em complicações do sistema respiratório do ser humano como a apneia obstrutiva do sono e doença pulmonar restritiva¹.

A obesidade implica no sistema endócrino levando a diabetes mellitus do tipo dois, hipotireoidismo, dislipidemia e infertilidade e também tem consequências no trato gastrointestinal implicando na existência de hernia de hiato e colicistite, podendo ser fator de risco para algumas neoplasias como câncer de mama e próstata.²

O crescimento da obesidade no mundo pode ser entendido pelo resultado do que ocorre hoje em dia que é fenômeno da transição nutricional. Esse fato é caracterizado pela mudança no padrão de distribuição dos agravos nutricionais de uma determinada população no tempo, ou seja, uma redução na prevalência das doenças atribuídas ao subdesenvolvimento, como o exemplo a desnutrição e com o desenvolvimento dos países. Necessidade de rapidez, criação dos fast food, que não são nutritivos e extremamente

calóricos, a facilidade de obter tudo em próprias mãos sem fazer esforço, acabaram com que ocorresse essa transição nutricional fazendo com que haja a prevalência da obesidade e as doenças atribuídas a ela.³

Para todos aquelas que sofrem com a obesidade, é recomendado a perda de peso, para que diminua a ação dessa comorbidade em órgãos atacados por tal enfermidade, aumentando assim a sua qualidade de vida, por consequência, a saúde e diminuindo sua morbimortalidade como citado acima. Muitas vezes, só a dieta não é capaz de realizar a perda que é necessária, portanto, fazendo necessário o uso de medicamentos hipoglicemiantes devido a alterações hormonais, neuronais e metabólicas ligado à obesidade tendo um grande potencial contra essa doença^{4,5}.

O Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP1) é um peptídeo secretado no intestino delgado em uma resposta à glicose proveniente do alimento. Devido ao grande número de complicações, perda na qualidade de vida e grandes prejuízos a saúde do ser humano são realizados diversos estudos com medicamentos que podem ajudar na perda de peso. O Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP1) é um hormônio incretina endógeno cuja ação está ligada ao metabolismo da glicose, secretado no intestino delgado em uma resposta à glicose proveniente do alimento⁶.

O medicamento atua diminuindo a secreção do glucagon pelas células beta pancreáticas e como consequência dessa ação, diminui a gliconeogênese hepática. Bem como aumenta a excreção de insulinas através das células beta, ajudando na manutenção da glicemia do indivíduo. Ao mesmo tempo que ele realiza toda essa ação, ele também atrasa o esvaziamento gástrico e reduz o apetite.¹ De tal maneira, esta revisão teve como objetivo analisar o benefício do uso dos análogos de GLP1 em adultos e adolescente, relacionando com a dosagem e medicação. Avaliando, assim, a existência de perda de peso ou não para ajudar no combate a obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of

Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Directory of Open Access Journals (DOAJ).

A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “obesity” e “glucagon like peptide 1” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

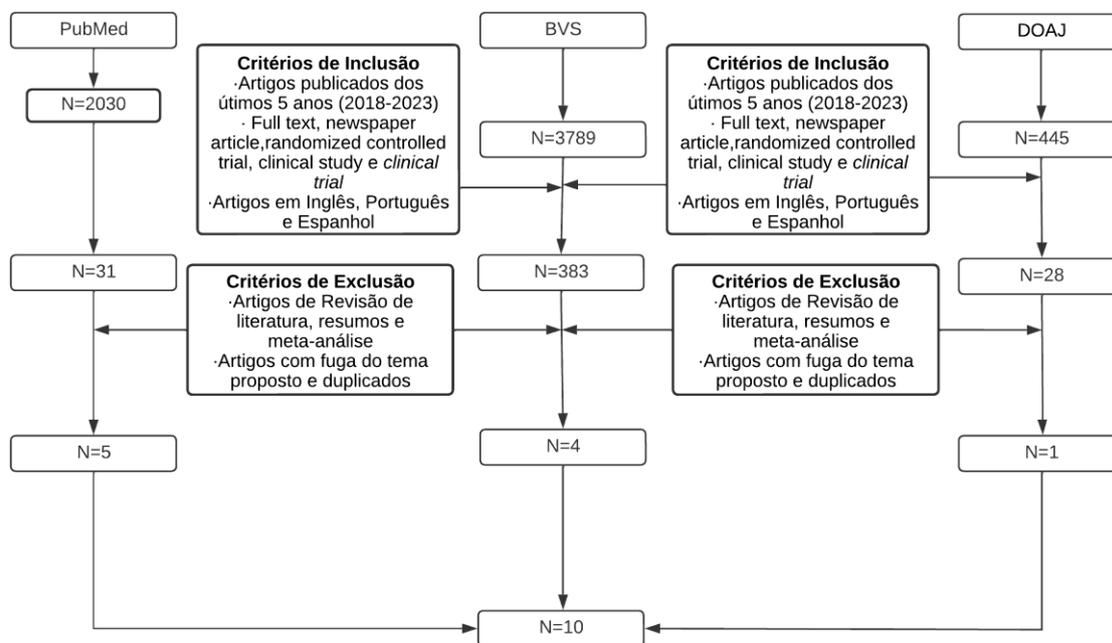
A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Seguindo essa sistemática, após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão.

Ocorreu a utilização de filtros de pesquisa como journal article e clinical trial. Também foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, português, espanhol, faixa etária, adolescente: 12-18 anos e adultos dos 18-47anos. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão o recorte temporal de publicação de 2018 a 2023. Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre a obesidade e uso de análogos de GLP1.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 6262 artigos. Foram encontrados 2030 artigos na base de dados PubMed, 3789 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde e 445 artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados cinco artigos na base de dados PubMed, um artigo no DOAJ e quatro artigos dos selecionados na BVS, totalizando para análise completa 10 artigos, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Doaj.



Fonte: Tomas RF, et al., 2023.

Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, benefícios do uso da medicação, dosagem da medicação e faixa etária conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Principais benefícios, medicamentos e doses utilizadas de acordo com a faixa etária.

AUTOR E ANO	N	BENEFÍCIOS	MEDICAMENTOS E DOSE	FAIXA ETÁRIA
OKAMOTO A, et al. 2021.	50	Redução da HbA1c e o peso corporal Redução do Ácido úricosérico, colesterol total, triglicerídeos e razão albumina-creatinina urinária	semaglutida (foi iniciada em 0,25 mg uma vez por semana e aumentada para 0,5 mg uma vez por semana após 4 semanas. Se aeficácia 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.)	≥ 20 anos
RUBINO D, et al. 2021	902	Redução Circunferência dacintura , redução pressão arterial sistólica e aumento pontuação de funcionamento físico	semaglutida subcutânea umavez por semana Após 20 semanas (16 semanas de escalonamento de dose; 4 semanas de dose de manutenção que foi 2,4mg/semana)	46 anos

TRENSEN L, et al. 2021	115	Redução significativa do peso corporal.	uma vez ao dia de 3 mg deliraglutida	47 anos
ALABDULJAB BAR K, et al. 2022	5727	Redução significativa de peso, circunferência abdominal, hbA1c, pressão arterial, perfil lipidico (colesterol, triglicerídeos, proteína C reativa	Semaglutida 2,4 mg uma vez por semana	46 a 55 anos
GHUSN W, et al. 2022.	408	Redução significativa de peso	Injeções subcutâneas semanais de 1,7 mg ou 2,4 mg de semaglutida por 3 a 6 meses.	49 anos
WEGHUBER D, et al. 2022	201	Redução de peso, circunferência abdominal, hemoglobina glicada e delípidios (exceto colesterol de lipoproteína de alta intensidade)	Dose semanal de 2,4 mg de semaglutida	12 a <18 anos
GARVEY WT, et al. 2022	304	Perda de peso significativa	Semaglutida uma vez por semana 2,4mg	47 anos
O'NEIL PM, et al. 2018	-	Perda percentual de peso	semaglutida [0,05 mg, 0,1 mg, 0,2mg, 0,3 mg ou 0,4 mg; iniciado em 0,05 mg por dia e aumentado gradualmente a cada 4 semanas] ou liraglutida [3,0 mg; iniciado em 0,6 mg por dia e aumentado em 0,6 mg por semana]	≥18 anos
MASELLI D, et al. 2022	136	Redução de peso, aumento do volume gástrico em jejum e saciedade	16 semanas de liraglutida, escalonado para 3 mg por via subcutânea diariamente	-
KIM SH, et al., 2021	35	Diminuição do peso e da glicose	Liraglutida 1,8 mg/dia	40 a 70 anos

Fonte: Tomas RF, et al., 2023.

Legenda: IM- IDADE MÉDIA HbA_{1c} = HEMOGLOBINA GLICADA; MG = MILIGRAMA;

Dos dez artigos selecionados, 9 (90%) deles falam que há uma redução no peso com o uso do análogo de GLP₁, mostrando que a medicação traz resultados contra a obesidade. Existem outros efeitos com o uso do mesmo que é a redução da hemoglobina glicada,

pressão arterial sistólica, redução da circunferência abdominal, aumenta o volume gástrico em jejum, aumenta a saciedade reduz lipídios, com algumas exceções.

Dentre esses 9 artigos, 4 deles usam a dose de 2,4mg por semana de semaglutida. Já 4 dos dez artigos selecionados fazem o estudo com liraglutida e dentre esses, um da a opção de usar a semaglutida em uma dosagem diferente. Apenas um artigo não fala sobre redução de peso, porém, diz respeito a redução de circunferência abdominal que é um bom marcador da diminuição da obesidade, pois o aumento dessa medida nos mostra o acúmulo de gordura nas vísceras. Dos artigos selecionados, um dos 10, não mostra o número de participantes exatos, mas mostra quantos centros de saúde foram usados e em quantos países foram feitos o estudo.

A faixa etária abordada é muito variada, pois existem estudos em adolescente (12 a <18 anos), estudos com adultos em uma faixa etária de 20 aos 40 anos e até aos 70 anos. Entre os 10 artigos utilizados, um não da a faixa etária de idade que foi abordada durante o estudo apresentado. Esse artigo propôs uma avaliação de revisões compostas com o total 7878 indivíduos abordados.

DISCUSSÃO

O que mostra os artigos estudados é que o uso da semaglutida permitiu um maior controle da glicemia dos pacientes e permitiu uma perda de peso significativa em pacientes obesos, assim como houve uma redução de ácido úrico e também de outros parâmetros como o perfil lipídico, sendo mostrada a redução de Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL-C), colesterol total e triglicerídeos, porém não foi constada o aumento de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-C) que foram mensurados através método enzimático, método uricase-POD, método enzimático, método direto, método enzimático, método enzimático e o LDL-C foi medido através da equação de Friedewald ($[TC] - [HDL-C] - [TG/5]$)^{7,8}.

A função hepática melhorou através da diminuição dos triglicerídeos, que é um ótimo marcador daqueles fígados que são gordurosos dos pacientes submetidos ao estudo. O peso corporal foi reduzido das pessoas que usaram liraglutida ou dulaglutida nas doses recomendadas, e depois passaram para dose de manutenção durante seis meses com

semaglutida que foi iniciada em 0,25mg uma vez por semana e aumentada para 0,5 mg uma vez por semana após 4 semanas⁹.

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, houve uma redução de 1,69 (Quilograma) kg, mostrando que a semaglutida é melhor em relação aos outros análogos de Receptor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon (GLP-1) convencionais^{10,11}.

A medicação semaglutida, usadas em adolescente numa faixa etária de 12 e < 18 anos, aplicados uma vez por semana, na dosagem de 2,4mg é eficaz, porém não sozinha, foi necessário a modificação do estilo de vida destes adolescentes que foram submetidos a esse estudo e nos permitindo observar alteração no Índice de Massa Corporal (IMC) -16,1% com semaglutida e 0,6% com placebo¹². Mostrando que este remédio pode sim ajudar ao combate contra obesidade sendo mais eficaz que somente só mudança do estilo de vida em pacientes tão jovens e impedindo as consequências da obesidade mais cedo^{13,14}.

Em questão de dose máxima ou não 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, estudos mostram que os que pacientes que atingiram doses submáximas também atingiram perda corporal que pode ser comparada a aqueles indivíduos que usaram dosagem máxima do medicamento¹⁰. No retorno de 4 meses, avaliada no estudo, o peso corporal mediano caiu significativamente 9,2%, de 98,4kg para 90,8 kg no grupo de estudo total^{15,16}.

Permitindo observar uma diminuição significativa no IMC de 34,7 kg/m² para 32,2 kg/m². As pessoas que não iniciaram o tratamento com liraglutida ou pararam antes da visita de acompanhamento tiveram perda de peso significativamente menor do que aqueles em tratamento ativo de perda de peso¹⁷. Associado a medicação, os indivíduos tiveram mudança do estilo de vida, se mostrando essencial para perda de peso. À medicação em questão também tem seus efeitos colaterais, sendo mostrado por estudos que depende da dosagem utilizada e os principais motivos de interromper o tratamento foram queixas gastrointestinais, tais como: náusea, vômitos e diarreia¹⁸.

Outro motivo de não iniciar a liraglutida é o custo que ela proporciona as pessoas. Na Bélgica, durante o período que foi feito o estudo, não foi coberta pelo seguro de saúde obrigatório, tendo um valor de 250 euros que é um alto valor para grande parte da população

que vive neste país. No Brasil tendo uma variação no seu preço de 700 a 800 reais, sendo inviável em grande parte da população brasileira³.

O tratamento com a semaglutida utilizada uma vez por semana mais a mudança do estilo de vida em adultos com sobrepeso com pelo menos uma comorbidade associada ou obesidade sem diabetes obtiveram uma perda de peso relevante e sustentada de 15,2% na semana 104 do estudo em questão e também obtiveram uma melhoria do seu sistema cardiovascular e metabólico pois houve essa perda de peso nos pacientes ^{4,19}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os análogos de GLP-1 podem revolucionar o tratamento medicamentoso contra a obesidade que é essa epidemia mundial. Portanto, foi possível observar uma perda de peso em pessoas obesas e melhora de alguns parâmetros cardiometabólicos piorados pela obesidade, porém é necessário a mudança do estilo de vida. A conscientização dos profissionais responsáveis pelo diagnóstico e a capacitação necessária para traçar tratamento seja ele ou não farmacológicos. O diagnóstico e prescrição devem ser feitos pelo médico associado a equipe multidisciplinar de forma individualizado e bem atento a toda trajetória. Além disso, informações simples sobre o tratamento e seu uso podem melhorar a qualidade de vida do paciente em questão e a adesão.

1071

REFERÊNCIAS

- 1.COSTA IM, et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa. BJHR, 2021;4(2):4236-4247.
- 2.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, 2021;20(2):2121-2128.
- 3.RUBINO D, et al. Efeito da Semaglutida Subcutânea Semanal Continuada vs Placebo na Manutenção da Perda de Peso em Adultos com Sobrepeso ou Obesidade. JAMA, 2021;325(14):1-12.
- 4.TRENSEN L, et al. Liraglutida para Controle de Peso no Mundo Real: Perda Significativa de Peso Mesmo que a Dose Diária Máxima Não Seja Atingida. Obesity Facts, 2021;1-7.

5. 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*, 2022;14(11):2217.
6. GHUSN W, et al. Resultados de perda de peso associados ao tratamento com semaglutida para pacientes com sobrepeso ou obesidade. *JAMA Network Open*, 2022;5(9): e2231982.
7. WEGHUBER D, et al. Semaglutida uma vez por semana em adolescentes com obesidade. *N Engl J Med*, 2022;387(24):2245–2257.
8. GARVEY WT, et al. Efeitos de dois anos da semaglutida em adultos com sobrepeso ou obesidade: o estudo STEP5. *Nat Med*, 2022; 28(10): 2083–2091.
9. KIM SH, 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*, 2021; 23(2): 489–498.
10. MASELLI D, et al. Efeitos da liraglutida nas funções gastrointestinais e no peso na obesidade: um ensaio clínico farmacogenômico randomizado. *Obesity*, 2022; 30(8): 1608–1620.
11. O'NEIL PM, 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*, 2018; 392(10148): 637–649.
12. TAVARES TB, et al. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *20(3):359–366*.
13. REIS JRC dos, et al. A prescrição de Peptídeo semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão da literatura. *Acervo Médico*, 2022; 11: e10289.
14. WANDERLEY EN E FERREIRA VA. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciênc saúde coletiva*, 2010 ;15:185–194.
15. 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*, 2021 ;325(14):1403–1413.
16. KADOUH H, et al. O análogo de GLP-1 modula o apetite, a preferência de sabor, os hormônios intestinais e as reservas regionais de gordura corporal em adultos com obesidade. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019 ;105(5):1552–1563.
17. FRIEDRICHSEN M, et al. O efeito da semaglutida 2,4 mg uma vez por semana na ingestão de energia, apetite, controle da alimentação e esvaziamento gástrico em adultos com obesidade. *Diabetes Obes Metab*, 2021 ;23(3):754–762.

18. REJESKI JJ, et al . Alterações de seis meses na grelina e no peptídeo-1 semelhante ao glucagon com perda de peso estão relacionadas à recuperação de peso a longo prazo em idosos obesos. *Int J Obes* 2021;45(4):888–894.

19. MATOS VAF, et al. Efeitos agudos de intervalo de alta intensidade e exercício contínuo de intensidade moderada em GLP-1, apetite e ingestão de energia em homens obesos: um estudo cruzado. *Nutrients*, 2018;10(7):889.