

A Semaglutida aplicada ao tratamento da obesidade: perspectivas clínicas na literatura

Semaglutide applied to the treatment of obesity: clinical perspectives in the literature

Semaglutida aplicada al tratamiento de la obesidad: perspectivas clínicas en la literatura

Recebido: 11/09/2023 | Revisado: 18/09/2023 | Aceitado: 19/09/2023 | Publicado: 21/09/2023

Maria Carolina Alves Zanatta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1327-816X>
Faculdade de Medicina Ceres, Brasil
E-mail: ma_zanatta05@hotmail.com

Fabiana Sambini da Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6471-5948>
Universidad Internacional Tres Fronteras, Paraguai
Revalidação: Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: faabisambini.r@outlook.com

Tarcísia Alves Sambini Fumagali

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3947-6233>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: tarcisiasambini@hotmail.com

Gabriela Aline Backes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0290-7302>
Faculdade de Medicina Ceres, Brasil
E-mail: backes.gabriela@hotmail.com

Thalita Brambilla Sambini

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3289-4782>
Centro Universitário Ingá, Brasil
E-mail: thalitabsambini@hotmail.com

Isadora Scremin Matsukuma

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0780-9078>
Centro Universitário Integrado, Brasil
E-mail: Isadora.matsukuma@hotmail.com

Gabriella Abdallah Martinez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2025-1854>
Centro Universitário Integrado, Brasil
E-mail: abdallah.gabriella@gmail.com

Aline Talwany Simões Benedetti

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4486-3334>
Universidad Internacional Tres Fronteras, Paraguai
Revalidação: Universidade Estadual de Londrina, Brasil
E-mail: alinebenedetty@gmail.com

Letícia Augusto Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1766-2003>
Universidade Cesuma, Brasil
E-mail: leticiaaugusti@hotmail.com

Resumo

A obesidade é uma enfermidade crônica definida por uma concentração excessiva de gordura corporal, que vem afetando mais de 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo. Esta doença costuma estar relacionada a outros transtornos metabólicos, tais como, diabetes tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), distúrbio renal crônico (DRC), além de alguns tipos de cânceres. Nessa perspectiva, este trabalho tem como objetivo analisar estudos envolvendo a Semaglutida como agente antiobesidade, uma vez que o uso dos agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante ao Glucagon (GLP-1 RA) estão sendo indicados como um dos procedimentos mais positivos no tratamento da obesidade. Realizou-se uma revisão bibliográfica sistemática, tendo como referência artigos publicados nas Bases de Dados Pubmed, Lilacs, Acervo +, Dove Press e na Revista Research, Development and Society, no período de julho/ 2022 a julho/2023. Após os filtros, restaram 41 artigos, dos quais foram analisados títulos e resumos, sendo excluídos aqueles que não tratavam da perspectiva clínica do uso da Semaglutida para o tratamento da obesidade. Os 21 artigos selecionados foram submetidos a uma leitura completa, buscando-se convergências e divergências nos resultados observados. A maioria dos artigos (20) demonstraram a eficácia da semaglutida e um perfil de segurança aceitável para sua utilização, associada com terapia combinada e

específica para cada paciente. Não foi apontado nenhum risco aumentado decorrente de efeitos adversos. A semaglutida se caracteriza como uma alternativa promissora no tratamento da obesidade, mostrando-se eficaz na redução significativa do peso corporal de forma sustentada.

Palavras-chave: Obesidade; Receptor de Peptídeo Glucagon-Like 1; Tratamento farmacológico.

Abstract

Obesity is a chronic disease defined by an excessive concentration of body fat, which has been affecting more than 1 billion individuals worldwide. This disease is usually related to other metabolic disorders, such as type 2 diabetes (DM2), cardiovascular diseases (CVD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), chronic kidney disease (CKD), in addition to some types of cancer. In this perspective, this work aims to analyze studies involving Semaglutide as an anti-obesity agent, since the use of Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1 RA) agonists are being indicated as one of the most positive procedures in the treatment of obesity. A systematic literature review was carried out based on articles published in the Databases Pubmed, Lilacs, Acervo +, Dove Press and in the Revista Research, Development and Society, from July 2022 to July 2023. After the filters, 41 articles remained, from which titles and abstracts were analyzed, excluding those that did not deal with the clinical perspective of the use of Semaglutide for the treatment of obesity. The 21 selected articles were submitted to a complete reading, looking for convergences and divergences in the observed results. Most articles (20) demonstrated the efficacy of semaglutide and an acceptable safety profile for its use, associated with combined and specific therapy for each patient. No increased risk from adverse effects has been reported. Semaglutide is characterized as a promising alternative in the treatment of obesity, proving to be effective in significantly reducing body weight in a sustained manner.

Keywords: Obesity; Glucagon-Like Peptide-1 Receptor; Drug therapy.

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica definida por una concentración excesiva de grasa corporal, que ha afectado a más de mil millones de personas en todo el mundo, estando relacionada con otros trastornos metabólicos, como la diabetes tipo 2 (DM2), la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), la enfermedad renal crónica (ERC), además de algunos tipos de cáncer. Puesto eso, este trabajo analizará estudios que abordan la Semaglutida como agente antiobesidad, ya que los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1 RA) se están indicando como uno de los procedimientos más positivos para el tratamiento de la obesidad. Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de artículos publicados en las Bases de Datos Pubmed, Lilacs, Acervo +, Dove Press y en la Revista Research, Development and Society, de julio/2022 a julio/2023. Después de los filtros, quedaron 41 artículos, de los cuales se analizaron títulos y resúmenes, excluyendo aquellos que no abordó el tema. Los 21 artículos seleccionados fueron sometidos a una lectura completa, buscando convergencias y divergencias en los resultados observados. La mayoría de los artículos (20) demostraron la eficacia de la semaglutida y un perfil de seguridad aceptable para su uso, asociado a una terapia combinada y específica para cada paciente. No se ha informado un mayor riesgo de efectos adversos. La semaglutida se caracteriza por ser una alternativa prometedora en el tratamiento de la obesidad, demostrando ser eficaz para reducir significativamente el peso corporal de forma sostenida.

Palabras clave: Obesidad; Receptor del Péptido 1 Similar al Glucagón; Terapia medicamentosa.

1. Introdução

Nas últimas décadas, foi verificado um crescimento global importante da prevalência da obesidade, cuja incidência mundial alcançou um índice de 13%. A predominância em adultos cresceu de 31% para 42%, entre os anos 1999-2000 e 2017-2018, nos Estados Unidos, e de 10% para 40%, na maior parte dos países europeus, no decurso de 10 anos (Bergmann et al., 2023). Na mesma vertente, o Atlas Mundial da Obesidade, publicado em 2023, confirma que este crescimento excepcional continuará ocorrendo, sendo que, no Brasil, segundo previsão do referido documento, 41% da população adulta conviverá com tal distúrbio, em 2035, o que equivale a um aumento de 2,8%, anualmente. No que tange à infância, o avanço acontecerá de forma mais acelerada, sendo previsto um crescimento de 4,4% anualmente (World Obesity Federation, 2023).

A obesidade é uma enfermidade crônica definida por uma concentração excessiva de gordura corporal, que vem afetando mais de 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo. Esta doença costuma estar relacionada a outros transtornos metabólicos, tais como, diabetes tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD), distúrbio renal crônico (DRC), além de alguns tipos de cânceres. Existem outros aspectos que podem colaborar para a obesidade, dentre eles o sedentarismo, a supernutrição e as condições genéticas (Yang et al., 2022). Considerando a patogênese

da obesidade, diversas moléculas e vias de sinalização estão implicadas, tais como: fator nuclear (NF)- κ B, moléculas de adesão, receptores acoplados à proteína G (GPCRs), receptores Toll-like (TLRs morte celular programada 1 (PD-1)/ligante de morte programado 1 (PD-L1) e sirtuína 1 (SIRT1). Os distúrbios clínicos gerados por tal doença impactam, de forma significativa, na morbidade e na mortalidade, além de sobrecarregar os sistemas de saúde (Yang et al., 2022).

Para obter o diagnóstico da obesidade, médicos, profissionais da saúde e educadores físicos utilizam um parâmetro estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (2000), denominado *body mass index* (BMI), ou índice de massa corporal (IMC), que é calculado pela divisão da massa do indivíduo (em quilogramas) pelo quadrado de sua altura (em metros). Levando em conta este padrão, o IMC <25 kg/m² equivale a baixo peso ou peso normal; IMC = 25 a <30 kg/m² corresponde a sobrepeso; IMC = 30 a <35 kg/m² indica obesidade moderada; e IMC = >35 kg/m² é considerada obesidade grave (Lin & Li, 2021).

No que concerne à terapêutica da obesidade, Lin & Li (2021) indicam que, devido à escassez de tratamentos farmacológicos específicos, a alteração no modo de vida se caracteriza como o principal recurso para o tratamento. É recomendada, ainda, a associação entre dieta, atividade física e terapia comportamental para que as pessoas com obesidade eliminem, pelo menos, 10% do peso corporal. Conforme Chao et al. (2022), reduções de 5-10%, ou até mais, do peso corporal preliminar estão relacionadas a melhorias nas comorbidades referentes à obesidade. Entretanto, alcançar uma redução de peso nesse nível, além de conseguir mantê-lo, tem se mostrado uma tarefa árdua para muitos indivíduos.

Muitas vezes, a intervenção no modo de vida atinge somente uma redução de peso limitada que, por sua vez, torna-se um desafio manter. Nestes casos, os tratamentos farmacológicos se configuram como um importante complemento, embora, as opções mais tradicionais para controle de peso crônico, normalmente, demonstrem efeito moderado, correspondendo a -3% a -9% de redução média de peso, comparado ao índice obtido apenas com a mudança no estilo de vida (Bergmann et al., 2023).

No caso da obesidade, a farmacoterapia costuma ser indicada para aqueles pacientes com IMC ≥ 30 (ou um IMC ≥ 27 com comorbidades) que se mostram incapazes de eliminar peso somente com a adoção de novos hábitos de vida. Sendo assim, atualmente, a Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, estão autorizadas cinco drogas para serem usadas, a longo prazo, para o tratamento da obesidade - Orlistat, Fentermina-topiramato, Naltrexona-bupropiona, Liraglutida e Semaglutida - sendo que destas a Fentermina-topiramato é a substância geralmente prescrita para os pacientes que se enquadram na patologia da referida doença (Anam et al., 2022).

Xu et al. (2022) indica que quando o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP) foi descoberto, as pesquisas apontaram uma emissão comprovada de insulina em resposta à carga oral de glicose, se comparada com a carga intravenosa da mesma substância. O fenômeno de liberação ampliada de insulina dos GLPs em resposta à ingestão de glicose foi denominado de 'efeito incretina'. Dentre as substâncias reconhecidas como análogos de GLP-1 estão a liraglutida, a albiglutida, a dulaglutida, a exenatida e a lixisenatida, que se caracterizam por meia-vida mais longa, se forem comparadas ao hormônio endógeno. É válido mencionar também biguanidas, tiazolidinedionas (TZD), sulfonilureias, insulina, e associações TZD/sulfonilureias ou biguanidas/sulfonilureias, que se mostram superiores às outras drogas antidiabéticas do controle glicêmico, tanto em monoterapia como em terapias associadas (Kyriakidou et al., 2022).

Ensaio clínicos já finalizados, conduzidos com a Semaglutida, despertaram um maior interesse dos pesquisadores pelos métodos baseados em GLP-1. Sendo assim, após algum tempo de investigação, foi verificado que a semaglutida apresenta 94% de homologia de sequência com o GLP humano. Ela age como um agonista do receptor, que se associa, de forma específica iniciando o receptor GLP-1, que é definido como um hormônio fisiológico, que atua com diversas funções sobre a glicose, posto em atividade e controlado por receptores de GLP-1 (Alorfi & Algarni, 2022).

Após anos de pesquisas, foi observado que o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) se mostrava, de forma especial, eficiente na ativação da insulina e na diminuição das concentrações plasmáticas elevadas de glicose. Constatou-se,

ainda, que alguns minutos após uma refeição, o GLP-1 era dispensado do intestino distal, provocando a ampliação da produção e secreção de insulina, regulada de glicose, reduzindo a eliminação de glucagon, expandindo a assimilação de glicose e a produção de glicogênio nos tecidos periféricos. Além de contribuir para o aumento da saciedade, ela prorroga o esvaziamento gástrico (Xu et al., 2022).

O mecanismo de ação da semaglutida abrange um retardamento no esvaziamento gástrico, que acarreta na redução do peso, mediante o déficit calórico, que envolve, também, uma diminuição do apetite, além de amenizar a inclinação por alimentos com alto teor de gordura. Outro fator importante é que os receptores do GLP-1 atuam sobre os lipídios plasmáticos, auxiliando na redução da pressão arterial sistólica, diminuindo a inflamação (Gomes & Trevisan, 2021).

Estes fatores justificam que o GLP-1 tenha se tornado um recurso importante para o tratamento do diabetes, sendo que, recentemente, em 2023, esta substância foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratar o sobrepeso e a obesidade. O medicamento está sendo prescrito com o nome comercial de Wegovy® (semaglutida), uma solução injetável que deve ser administrada pela via subcutânea, com o auxílio de uma espécie de caneta (Brasil, 2023).

Em face do exposto, esta revisão tem como objetivo analisar conhecimentos científicos já produzidos, que apresentem resultados envolvendo a Semaglutida como agente antiobesidade, uma vez que, recentemente, o uso dos agonistas do receptor peptídeo-1 semelhante ao Glucagon (GLP-1 RA) foram identificados como um dos procedimentos mais positivos no tratamento de tal enfermidade.

2. Metodologia

Esta pesquisa consiste em uma revisão bibliográfica sistemática, tendo como objeto de investigação o uso da semaglutida para o tratamento da obesidade, a fim de se verificar qual é a atual perspectiva clínica do uso da referida substância para o tratamento do referido distúrbio. A Revisão Sistemática aborda uma questão específica, sendo que para a seleção dos estudos/artigos, ela se fundamenta em critérios aplicados uniformemente. Quanto à avaliação do material, esta deve ser criteriosa e possível de ser reproduzida, sendo necessário, ainda, que os estudos analisados se classifiquem como primários e apresentem objetivos, materiais e métodos explicitados de forma muito clara (Botelho; Cunha & Macedo, 2011). Os mesmos autores apontam sete passos a serem seguidos para a realização de uma revisão bibliográfica sistemática, que serão reproduzidos na Figura 1.

Figura 1 – Sete passos da revisão bibliográfica sistemática.



Fonte: Botelho; Cunha & Macedo (2011, p.125). Adaptada pelas autoras.

A presente investigação foi desenvolvida seguindo estas sete etapas, que assim podem ser resumidas: 1ª – formulação da pergunta, que foi a seguinte: - Qual é a atual perspectiva clínica do uso da Semaglutida para o tratamento da obesidade? No 2ª passo, ocorreu a delimitação dos descritores a serem utilizados para a localização dos estudos, sendo selecionadas algumas Bases de Dados. Nesta etapa, os termos descritores “Semaglutide” e “obesity”, com o operador booleano “AND”, que resultou na combinação “Semaglutide and obesity”, foram lançados nas seguintes Bases de Dados: Pubmed, Lilacs, Acervo +, Dove

Press e na Revista Research, Development and Society, abrangendo o período de julho de 2022 a julho de 2023. A busca dos referidos trabalhos ocorreu entre os meses de julho e agosto de 2023.

No 3º passo, o material pesquisado passou por uma avaliação crítica, sendo definidos alguns critérios de inclusão e exclusão dos artigos, sendo que, para serem inclusos para a coleta de dados (que se caracteriza como o 4º passo) os textos deveriam ter sido publicados no período de julho de 2022 a julho de 2023, com o idioma em português ou inglês. Quanto aos critérios de exclusão, foram eliminados os artigos duplicados em mais de uma Base de Dados e aqueles que não tratavam, especificamente, da temática abordada nesta pesquisa.

No quinto passo, a partir dos trabalhos encontrados, foi realizada a análise dos títulos e dos resumos e a leitura dinâmica dos textos selecionados, efetivando-se, em cada etapa, a exclusão dos que não atendiam à temática da pesquisa. Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura completa para a coleta dos dados, que foram sintetizados no Quadro 1. Na sexta fase, foram apresentados e discutidos os resultados da investigação, em busca de convergências e divergências nos resultados apontados sobre a relação da semaglutida com o tratamento da obesidade. Como sétimo passo, foram destacados os pontos fortes da pesquisa e as fragilidades que ainda envolvem o tema.

3. Resultados e Discussão

A seguir, serão exibidos, no Quadro 1, os dados resultantes do processo de busca das publicações, considerando os artigos que foram encontrados, os excluídos e, finalmente, aqueles selecionados para análise.

Quadro 1 - Síntese dos artigos encontrados, excluídos e selecionados para análise.

Bases de dados	Artigos encontrados	Depois dos filtros	Excluídos	Analisados
PubMed	451	37	20	17
Lilacs	1	1	0	1
Revista RSD	1	1	0	1
Acervo +	1	1	0	1
Dove Press	1	1	0	1
Total	455	41	20	21

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Após os filtros e as exclusões, 21 artigos foram selecionados para análise, sobre os quais organizamos dados qualitativos significativos, que constam no Quadro 2, relativos aos resultados apresentados por cada estudo. Estas informações foram registradas conforme o ano de publicação do texto, em uma sequência crescente, por ano – primeiro 2022 e depois 2023.

Quadro 2 – Identificação e descrição dos artigos que foram encontrados.

Código do artigo	Título do artigo	Autoria/ Ano de publicação	Principais resultados
A1	Impacto clínico da Semaglutida, um agonista do receptor do Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon, no controle da obesidade: uma revisão	Alorfi & Algarni (2022)	A Semaglutida promove a perda de peso por meio da supressão do apetite e da fome, diminui a ingestão de energia, controla a alimentação e diminui o gosto relativo por alimentos gordurosos e ricos em energia. A relação entre obesidade e semaglutida tem sido amplamente investigada, e a maioria dos estudos revela sua eficácia na perda de peso. A farmacocinética desta substância mostra uma queda na hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) e no peso corporal total. Os efeitos adversos usuais observados em pacientes tratados com semaglutida incluem eventos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, constipação e cólicas abdominais.
A2	As doenças metabólicas relacionadas e tratamentos da obesidade	Yang et al. (2022)	As estratégias de controle e tratamento da obesidade, geralmente, incluem exercícios e mudança ou restrição na dieta para o estágio inicial da obesidade, cirurgia bariátrica e medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), como a semaglutida que pode ser usada como monoterapia ou como um tratamento sinérgico. Atualmente, muitos ensaios clínicos estão em andamento para avaliar os efeitos terapêuticos de diferentes tratamentos.
A3	Insight clínico sobre Semaglutida para controle de peso crônico em adultos: seleção de pacientes e considerações especiais	Chao et al. (2022)	O texto demonstra que a semaglutida é eficaz para o tratamento da obesidade, com perdas médias de 9,6 a 17,4% do peso corporal inicial na semana 68 e melhorias associadas nos índices cardiometabólicos e psicossociais. Além da eficácia e segurança, a adequação da prescrição de semaglutida deve considerar contraindicações, possíveis efeitos adversos, comorbidades e interações medicamentosas, cobertura e custo do seguro e preferências do paciente. Novos medicamentos, como a tirzepatida, estão sendo testados no programa de ensaio clínico de fase 3 SURMOUNT. Outros medicamentos duplos, como CagriSema (2,4 mg de semaglutida e 2,4 mg de cagrilintida), um agente combinado de amilina/GLP-1 RA, foram testados em um estudo de Fase 2 e estão atualmente sendo testados no programa de ensaio clínico de fase 3 REDEFINE.
A4	Eficácia e segurança da liraglutida e da semaglutida na perda de peso em pessoas com obesidade ou sobrepeso: uma revisão sistemática	Xie et al. (2022)	Todos os GLP-1RAs foram mais eficazes do que o placebo em pessoas com obesidade ou sobrepeso na eficácia. A semaglutida 2,4mg tem vantagem absoluta na perda de peso e diminuição da HbA1c, mas a incidência de eventos adversos totais também é a mais alta e pode causar hipoglicemia. Além disso, embora a Liraglutida 3,0mg tenha sido menos eficaz que a semaglutida 2,4mg, os eventos adversos graves foram os mais elevados.
A5	Semaglutida uma vez por semana para controle de peso: uma revisão clínica	Fornes et al. (2022)	A Semaglutida 2,4mg é um agente altamente eficaz no controle do peso, com perfil de segurança semelhante ao de outros agonistas do receptor GLP-1. É uma opção viável para controle de peso crônico, com dados de até 2 anos. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram os relatados com mais frequência, incluindo náuseas, vômitos, constipação e diarreia. Os dados de segurança para Semaglutida 2,4mg foram consistentes com os relatados anteriormente para a classe de agonistas do receptor GLP-1. Atualmente, é o único medicamento para perda de peso uma vez por semana, embora o custo limite sua utilização.
A6	Eficácia da semaglutida no tratamento da obesidade: uma revisão sistemática de Ensaios Controlados Randomizados (RCTs)	Anam et al. (2022)	A maioria dos estudos envolvendo o uso de semaglutida, por via oral e subcutânea, demonstrou um efeito positivo da referida substância no tratamento da obesidade. Houve alguns eventos adversos observados, significativos para distúrbios gastrointestinais (GI), que levaram à descontinuação prematura do medicamento. Há necessidade de mais pesquisas e a realização de investigações meta-analíticas.
A7	Papéis potenciais dos agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1 RAs) em populações não diabéticas	Xu et al. (2022)	Estudos clínicos controlados e randomizados (RCTs), comparando semaglutida com liraglutida e placebo em pacientes não diabéticos demonstraram uma perda de peso de 7,8% no grupo de liraglutida 3,0 mg. No entanto, os estudos encontraram uma maior perda média de peso no grupo semaglutida de 11-14%, em doses de 0,2mg, por dia ou mais. Verificou-se que a perda média de peso era dependente da dose, com redução tanto da massa gorda quanto da massa magra a uma taxa de 3:1 com 1,0mg diários. Uma meta-análise de 574 crianças e adolescentes com obesidade, mas não diabéticos em 9 RCTs destacou os impactos dos GLP-1 RAs, incluindo, liraglutida e exenatida, na

			redução modesta do peso, IMC, hemoglobina glicada A1c e pressão arterial sistólica. Em resumo, os GLP-1 RAs têm sido bem colocados como precursores da intervenção farmacológica para a obesidade em populações diabéticas e não diabéticas.
A8	Relação entre o medicamento Semaglutida e a perda de peso em pacientes obesos: uma revisão sistemática	Montalvan et al. (2022)	O tratamento semanal com semaglutida, administrado por via subcutânea, aliado a alterações no estilo alimentar e atividade física, resulta em perda de peso sustentada ao longo do tempo e clinicamente relevante, podendo ser aplicável em pacientes cujo tratamento, por outros métodos mais convencionais, não se mostra eficaz. Além disso, o melhor tratamento para redução de peso em pacientes com obesidade é a aplicação de 2,4mg de semaglutida semanalmente, por 56 semanas.
A9	Semaglutida 2,4 mg para o controle do sobrepeso e obesidade: revisão sistemática da literatura e metanálise	Smith et al. (2022)	Evidências baseadas em RCT de alta qualidade mostraram que a semaglutida 2,4 mg é uma terapia de controle de peso eficaz em conjunto com intervenções de estilo de vida para sobrepeso e obesidade em pessoas com e sem DM2. Na NMA, a semaglutida 2,4mg foi comparada com comparadores ativos, incluindo Orlistat e liraglutida, e demonstrou perda de peso efetiva na população total e em quase todas as subpopulações de tolerância à glicose. Isso diferencia o presente NMA de outros conduzidos anteriormente, que se concentraram em populações específicas de tolerância à glicose (por exemplo, apenas pessoas com DM2) e mostra que a semaglutida é eficaz em diferentes níveis de tolerância à glicose.
A10	A prescrição de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão de literatura	Reis et al. (2022)	O uso de GLP-1 no tratamento de DM2 e obesidade quando feita corretamente pode levar o indivíduo ao controle da doença e até mesmo remissão. Dessa forma, tem sido observado que a liraglutida, quando usada para esse tratamento, possui efeito remissor. Já a semaglutida é usada apenas no tratamento do DM2 e não possui respostas terapêuticas no tratamento de obesidade. Além disso, a faixa etária prescrita encontra-se em maiores de 18 anos e até 65 anos. Por fim, é de total importância a conscientização dos profissionais responsáveis para traçar tratamento, associada a mudança do estilo de vida e ações não farmacológicas.
A11	Hipertensão relacionada à obesidade: patogênese, características e fatores de controle	Meouchy et al. (2022)	Várias vias moleculares estão sendo exploradas ativamente e devem ampliar significativamente as opções de tratamento disponíveis para a obesidade. A cirurgia bariátrica constitui o método mais confiável para alcançar a perda de peso. No entanto, o surgimento de novos agentes, como semaglutida e tirzepatide, oferece alternativas promissoras.
A12	Análogos do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon para o tratamento da obesidade	Williams et al. (2022)	Nas últimas duas décadas, os GLP-1RAs mostraram grande promessa no tratamento de pessoas com DM2. Benefícios além do controle glicêmico aprimorado, incluindo perda de peso, fatores de risco cardiovascular aprimorados, marcadores de fígado gorduroso e doença renal e, mais importante, morbidade e mortalidade cardiovascular, os tornam uma opção terapêutica particularmente atraente. O impacto dos GLP-1RAs, particularmente liraglutida e semaglutida, na perda de peso deve orientar os médicos a escolher esses medicamentos ao considerar a farmacoterapia para pessoas com DM2 e obesidade. Dados de estudos recentes indicam que, mesmo em pessoas sem DM2, há evidências de alta qualidade para apoiar seu uso para perda de peso. Com os resultados promissores dos estudos STEP 1–4, a semaglutida foi adicionada à farmacoterapia do controle de peso.
A13	Semaglutida para tratamento de sobrepeso e obesidade: uma revisão	Bergmann et al. (2023)	Resultados clínicos dos ensaios publicados do programa STEP demonstraram a eficácia e a tolerabilidade de semaglutida subcutânea 2,4mg uma vez por semana em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Nos ensaios STEP, a administração subcutânea de 2,4mg de semaglutida, uma vez por semana, foi consistentemente associada a perdas médias de peso de 14,9% a 17,4% em participantes sem diabetes e melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos, função física e qualidade de vida. Além disso, o perfil de segurança da semaglutida 2,4 mg foi o esperado para a classe GLP-1RA. Aguardam-se os resultados de outros ensaios dentro do programa STEP, juntamente com os dados do SELECT, que fornecerão informações valiosas sobre o impacto da redução de peso com semaglutida 2,4 mg na diminuição do risco CV.
A14	Uma atualização sobre terapias baseadas em peptídeos para diabetes tipo 2 e obesidade	Bailey et al. (2023)	Para abordar a crescente prevalência de sobrepeso, obesidade e DM2, a atenção recente tem se concentrado no uso de GLP-1RAs e no desenvolvimento de peptídeos baseados em incretinas multi-agonistas. O recém-aprovado agonista duplo GIPR/GLP-1R, tirzepatide, bem como uma combinação do agonista GLP-1R semaglutida com o análogo de amilina de ação prolongada cagrilintide, demonstraram eficácia particularmente alta, na redução da glicose e de peso, em pacientes com DM2. As oportunidades para terapias com peptídeos são encorajadoras e sua adoção pode ser aprimorada se a administração fácil com formulações orais puder ser desenvolvida.

A15	Tratamento com semaglutida para obesidade em adolescentes: um resumo em linguagem simples do estudo de pesquisa STEP TEENS	Weghuber et al. (2023)	Em estudos da pesquisa STEP TEENS, os pesquisadores descobriram que haviam mais adolescentes que tiveram perda de peso de 5%, 10%, 15% e 20% ou mais no grupo que recebeu semaglutida em comparação com o grupo que recebeu placebo. Melhorias também foram observadas com o tratamento com semaglutida para alguns fatores de risco para outras doenças causadas pela obesidade. A semaglutida foi geralmente bem tolerada pelos adolescentes com obesidade e os efeitos colaterais graves da medicação não ocorreram com muita frequência. Os resultados mostraram que não houve problemas de segurança com a semaglutida em adolescentes com obesidade e que ela pode ser usada para ajudá-los a perder peso.
A16	Resultados atraentes de Semaglutida	Berkovic & Strollo (2023)	A pesquisa atual e futura sobre o GLP-1 é bastante empolgante e tem como alvo diferentes condições metabólicas e aspectos de saúde associados ao DM2 e à obesidade, como saúde cognitiva e demência, PCO e NAFLD. Ao optar pela semaglutida na intensificação do tratamento do DM2, uma atitude cautelosa é obrigatória, no momento, principalmente no caso de coexistência de tratamento com insulina e estágios avançados da doença.
A17	O efeito da semaglutida na pressão arterial em pacientes sem diabetes: uma revisão sistemática e meta-análise	Kennedy et al. (2023)	Quanto ao efeito do tratamento com semaglutida na pressão arterial, foram realizados ensaios clínicos randomizados recrutando pacientes sem diabetes. Há evidências de alta qualidade que sugerem que a semaglutida resulta em uma redução clinicamente significativa da PA nessas coortes de estudo, que tinham uma PA média basal na faixa normal. É provável que o efeito redutor da pressão arterial da semaglutida naqueles que são hipertensos seja provavelmente maior do que os 4,83 mmHg relatados, mas o verdadeiro efeito ainda não foi determinado. Pacientes com obesidade e pressão arterial difícil de controlar podem se beneficiar, particularmente, de uma abordagem centrada no peso para o tratamento da hipertensão.
A18	A eficácia dos análogos do GLP-1 nos parâmetros do apetite, esvaziamento gástrico, preferência alimentar e paladar entre adultos com obesidade: revisão sistemática de ensaios controlados randomizados	Aldawsari et al. (2023)	Os análogos de GLP-1 usados em todos os estudos foram a dose de liraglutida (3,0 mg), a dose de infusão de GLP-1 variando de 0,75 pmol/kg/min a 1,0 pmol/kg/min e a semaglutida, com intervalo de dose (1,34 a 2,4 mg). Os análogos de GLP-1 melhoraram, significativamente, o parâmetro de apetite, sendo que todos os tipos e vias de administração apresentaram resultados consistentes na redução do esvaziamento gástrico. A alteração nas preferências alimentares e na sensibilidade gustativa pode ser um dos mecanismos de perda de peso, após a intervenção com análogos do GLP-1. Além disso, os efeitos dos análogos do GLP-1 são semelhantes, quer sejam administrados por infusão, uma vez por semana, ou em um dia, em pacientes com obesidade. Os resultados de preferências alimentares e gosto não podem ser generalizados porque o número de estudos incluídos e os tipos de análogos de GLP-1 são limitados em comparação com outras variáveis e cada estudo usou uma ferramenta de avaliação diferente.
A19	Uma revisão abrangente sobre perda de peso associada a medicamentos antidiabéticos	Haddad et al. (2023)	Alguns dos medicamentos agonistas do GLP-1 têm os efeitos mais fortes e resultados mais promissores como drogas anti-obesidade. O mais novo medicamento para DM2, tirzepatide, superou todos os outros comparadores, incluindo a semaglutida, em termos de efeitos de perda de peso. Apesar disso, mais pesquisas são necessárias para determinar sua eficácia e segurança a longo prazo.
A20	Papel emergente dos agonistas de GLP-1 na obesidade: uma revisão abrangente de estudos randomizados controlados	Popoviciu et al. (2023)	Os agonistas de GLP-1, usados para tratar o diabetes tipo 2, demonstraram ser eficazes na promoção da perda de peso em estudos pré-clínicos e clínicos. Em junho de 2021, a semaglutida 2,4mg, administrada por via subcutânea, uma vez por semana, foi aprovada pela FDA (GLP1-RA) para controle de peso crônico. Em comparação com os dados de medicamentos para obesidade previamente aprovados, os dados do estudo controlado randomizado de fase 3 para este tratamento mostraram quase o dobro da perda de peso.
A21	Semaglutida no tratamento de obesidade e sobrepeso	Oliveira et al. (2023)	Este estudo serviu para consolidar a segurança e eficácia do uso de semaglutida subcutânea na dose de 2,4mg em pacientes não diabéticos, com o intuito de promover o emagrecimento e diminuição do risco cardiometabólico. Essa medicação se mostrou superior ao placebo e a outro agonista de GLP-1, a liraglutida. Os principais efeitos adversos são reações gastrointestinais, como náuseas e diarreia, que tendem a diminuir com o tempo. O uso da semaglutida se mostrou seguro na dose de 2,4 mg, recomendada pela FDA e consolidada pelos diversos ensaios clínicos realizados nos últimos anos.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2023).

Portanto, 21 artigos, de diferentes fontes, foram analisados, sendo atribuídos a cada um deles, no Quadro 2, um código (de A1 a A21), na primeira coluna, com o intuito de facilitar a identificação do material, quando discorrermos sobre os trabalhos, ao longo da discussão. Todas as publicações científicas analisadas (com exceção do artigo A10) convergiram na afirmação de que o GLP-1RA, geralmente indicado para o tratamento de DM2, também tem se mostrado eficiente para a intervenção farmacológica de populações diabéticas e não diabéticas, com obesidade e sobrepeso. Tem-se como perspectiva outros benefícios, tais como, o controle glicêmico aprimorado, a perda de peso, a melhoria dos fatores de risco cardiovascular, de marcadores de fígado gorduroso e doença renal, além da morbidade e mortalidade cardiovascular, conforme vem demonstrando os resultados de estudos pré-clínicos e clínicos.

No caso das opções terapêuticas para obesidade, a maioria dos artigos indica que as estratégias mais comuns incluem exercícios e mudança no estilo de vida, além da cirurgia bariátrica, para os casos mais graves. Existem ainda medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), como a semaglutida, que pode ser usada como monoterapia ou como um tratamento sinérgico. De acordo com Berkovic & Strollo (2023), atualmente, pesquisas vêm indicando um futuro promissor para o GLP-1RA, focalizando diferentes estados metabólicos e condições de saúde relacionados ao DM2 e à obesidade, tais como, saúde cognitiva e demência, PCO (doença pulmonar obstrutiva crônica) e NAFLD.

Também a maioria dos artigos aponta que a relação entre obesidade e semaglutida (um agonista do GLP-1) tem sido amplamente investigada e a maioria dos estudos tem revelado a eficácia desta substância. Em A4, Xie et al. (2022) revelam que, comparada a outras drogas, a semaglutida tem mostrado vantagem absoluta sobre as demais na redução de peso. Segundo Popoviciu et al. (2023), no artigo A2, em junho de 2021, a semaglutida 2,4mg administrada por via subcutânea, uma vez por semana, foi aprovada pela FDA (GLP1-RA) para controle de peso crônico. Já de acordo com Montalvan et al. (2022), em A8, para se obter resultado eficaz, a terapêutica deve ser administrada, no mínimo, por 56 semanas. Em consonância com Chao et al. (2022), no artigo A3, no tratamento com semaglutida, foram observadas as perdas médias de 9,6 a 17,4% do peso corporal inicial, além de melhorias associadas aos índices cardiometabólicos e psicossociais, podem ser observadas na semana 68.

No artigo 13, Bergmann et al. (2023) mencionam os ensaios clínicos STEP, realizados para comprovar a eficácia e a tolerabilidade de semaglutida subcutânea 2,4mg, uma vez por semana, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Foram constatadas perdas médias de peso de 14,9% a 17,4% em participantes sem diabetes e melhorias nos fatores de risco cardiometabólicos, na função física e na qualidade de vida. Além disso, Weghuber et al. (2023) revelaram, no artigo A15, que em testes com adolescentes a perda de peso foi de 5%, 10%, 15% e 20%, ou mais, no grupo que recebeu semaglutida, em comparação com o grupo que recebeu placebo.

Também a maioria dos artigos aponta que a relação entre obesidade e semaglutida (um agonista do GLP-1) tem sido amplamente investigada e a maioria dos estudos tem revelado a eficácia desta substância. Em A4, Xie et al. (2022) revelam que, comparada a outras drogas, a semaglutida tem mostrado vantagem absoluta sobre as demais na redução de peso. Segundo Popoviciu et al. (2023), no artigo A2, em junho de 2021, a semaglutida 2,4mg administrada por via subcutânea, uma vez por semana, foi aprovada pela FDA (GLP1-RA) para controle de peso crônico. Já de acordo com Montalvan et al. (2022), em A8, para se obter resultado eficaz, a terapêutica deve ser administrada, no mínimo, por 56 semanas. Em consonância com Chao et al. (2022), no artigo A3, no tratamento com semaglutida, foram observadas as perdas médias de 9,6 a 17,4% do peso corporal inicial, além de melhorias associadas aos índices cardiometabólicos e psicossociais, podem ser observadas na semana 68.

No artigo 13, Bergmann et al. (2023) mencionam os ensaios clínicos STEP, realizados para comprovar a eficácia e a tolerabilidade de semaglutida subcutânea 2,4mg, uma vez por semana, em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Foram constatadas perdas médias de peso de 14,9% a 17,4% em participantes sem diabetes e melhorias nos fatores de risco que em testes com adolescentes a perda de peso foi de 5%, 10%, 15% e 20%, ou mais, no grupo que recebeu semaglutida em comparação com o grupo que recebeu placebo.

No que se refere à eficácia da semaglutida, as publicações A1, A18 e A21 atestam, de forma mais específica do que nos demais textos, que o uso da referida substância promove a redução de peso, por meio da inibição do apetite e da fome, regulando a alimentação e diminuindo a preferência por alimentos gordurosos e ricos em energia. A farmacocinética da droga revela, ainda, uma redução na hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) e no peso corporal total. De fato, os análogos de GLP-1 demonstraram resultados consistentes na diminuição do esvaziamento gástrico, por meio de todos os tipos e vias de administração (Aldawsari et al., 2023).

As publicações A5, A8, A15 e A21 atestam o perfil de segurança da semaglutida 2,4 mg, conforme o esperado para a classe GLP-1RA, segundo prescrição recomendada pela FDA e consolidada pelos diversos ensaios clínicos realizados nos últimos anos. Ao se optar pela prescrição da semaglutida como intervenção farmacológica, torna-se obrigatória uma atitude cautelosa, levando-se em conta contraindicações, comorbidades, possíveis efeitos adversos e associações medicamentosas (Chao et al., 2022). Quando se tratam dos efeitos adversos observados em pacientes tratados com semaglutida, as publicações A1, A3, A4, A5, A6 e A21 convergem quanto à ocorrência de eventos gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia, constipação e cólicas abdominais, os quais vão diminuindo com o tempo, conforme foi verificado nos ensaios clínicos.

Na contramão das demais publicações, no artigo 10, Reis et al. (2022) são categóricos em afirmar que a semaglutida deve ser prescrita apenas para DM2, uma vez que ela não apresenta respostas terapêuticas no tratamento de obesidade. Já a liraglutida - um agonista do receptor do peptídeo semelhante ao Glucagon 1 humano acilado (GLP-1) -, quando usada para o tratamento de obesidade, possui efeito remissor.

Ao se analisar os textos A4, A7 e A21, observa-se que eles indicam estudos clínicos controlados e randomizados (RCTs) comparando a semaglutida com a liraglutida, os quais demonstraram uma maior perda de peso com a semaglutida. Conforme Aldawsari et al. (2023), em A18, os efeitos dos análogos do GLP-1 são semelhantes, quer sejam administrados por infusão, uma vez por semana, ou em um dia, em pacientes com obesidade (que é o caso da semaglutida e da liraglutida). A mesma ideia pode ser identificada em A 12, quando Williams et al. (2022) afirmam que pesquisas recentes apontam um significativo impacto dos GLP-1RAs, particularmente, liraglutida e semaglutida, na perda de peso, podendo ser indicado qualquer um dos dois, tanto para pessoas com DM2, ou para pacientes que não apresentam a doença.

As publicações A3, A14 e A19 revelam que o mais novo medicamento para DM2, tirzepatide (um agonista duplo GIPR/GLP-1) superou todos os outros comparadores, incluindo a semaglutida, em termos de efeitos de perda de peso. No entanto, é preciso lembrar que as pesquisas sobre ele são bem recentes.

Portanto, a maioria dos artigos analisados demonstram a eficácia da semaglutida e um perfil de segurança aceitável para sua utilização, associada com terapia combinada e específica para cada paciente, uma vez que não foi apontado nenhum risco aumentado decorrente de efeitos adversos.

4. Considerações Finais

Em face da revisão realizada e dos resultados evidenciados, foi possível observar que a maioria dos artigos analisados (20 dentre 21) demonstraram convergências, no que diz respeito à utilização da semaglutida na intervenção farmacológica para a redução de peso sustentada em pacientes obesos, com ou sem DM2. Sendo assim, em se tratando da atual perspectiva clínica do uso da semaglutida para o tratamento da obesidade, argumentamos que a referida substância se caracteriza como uma alternativa promissora no que se refere ao tratamento medicamentoso da referida enfermidade. Todavia, é necessário que mais pesquisas e ensaios clínicos sejam realizados, buscando esclarecer questões que ainda são discutidas pela comunidade científica.

Referências

- Aldawsari, M. et al. (2023). The efficacy of GLP-1 Analogues on appetite parameters, gastric emptying, food preference and taste among adults with obesity: systematic review of randomized controlled trials. *Dove Medical Press*, 16: 575-595.
- Alorfi, N. M. & Algarni, A. S. (2022). Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on Obesity Management: a review. *Clinical Pharmacology*, 14: 61-67.
- Anam, M. et al. (2022). Efficacy of Semaglutide in treating obesity: a systematic review of Randomized Controlled Trials (RCTs). *Cureus*, 14(12): e32610.
- Bailey, C. J. et al. (2023). An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*, 161: 170939.
- Bergmann, N. C. et al. (2023). Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 25(1): 18-35.
- Berkovic, M. C. & Strollo F. (2023). Semaglutide-eye-catching results. *World Journal of Diabetes*, 14(4): 424-434.
- Botelho, L. L. R.; Cunha, C. C. de A. & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*. Belo Horizonte, 5(11): 121-136.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2023). Wegovy (semaglutida). <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/wegovy-semaglutida>.
- Chao, A. M. et al. (2022). Clinical insight on Semaglutide for chronic weight management in adults: patient selection and special considerations. *Drug Design, Development and Therapy*, 16: 4449-4461.
- Fornes, A. et al. (2022). Once-weekly Semaglutide for weight management: a clinical review. *Journal of Pharmacy Technology*, 38(4): 239-246.
- Gomes, H. K. B. C. & Trevisan M. (2021). O uso do Ozempic (Semaglutida) como medicamento off label no tratamento da obesidade e como auxiliar na perda de peso. *Artigos.com*, 29: e7498.
- Haddad, F. et al. (2023). A comprehensive review on weight loss associated with anti-diabetic medications. *Life - Multidisciplinar Digital Publishing Institute (MDPI)*, 13(4): 1012.
- Kennedy, C. et al. (2023). The effect of Semaglutide on blood pressure in patients without Diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3): 772.
- Kyriakidou, A. et al. (2022). Clinical and genetic predictors of glycemic control and weight loss response to Liraglutide in patients with type 2 Diabetes. *Journal of Personalized Medicine*, 12: 424.
- Lin X. & Li H. (2021). Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, 12: 706978.
- Meouchy, P. E. et al. Hypertension related to obesity: pathogenesis, characteristics and factors for control. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(20): 12305.
- Montalvan, D. E. A. et al. (2022). Relación entre el fármaco semaglutida y la reducción de peso en pacientes con obesidad: una revisión sistemática. *Vive Revista de Salud*, 5(15), 698-714.
- Oliveira, I. P. et al. (2023). Semaglutida no tratamento de obesidade e sobrepeso. *Research, Society and Development*, 12(3): e29812340656.
- OMS. *Consulta da OMS sobre Obesidade* (1999: Genebra, Suíça) e *Organização Mundial da Saúde*. (2000). Obesidade: prevenção e gestão da epidemia global: relatório de uma consulta da OMS. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>.
- Popoviciu, M. S. et al. (2023). Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares - Multidisciplinar Digital Publishing Institute (MDPI)*, 24(13): 10449.
- Reis, J. R. C. et al. (2022). A prescrição de Peptídeo Semelhante a Glucagon 1 (GLP-1) no tratamento de pacientes portadores de diabetes tipo 2 e obesidade: uma revisão de literatura. *Acervo Médico*, 11: e10289.
- Smith, I. et al. (2022). Semaglutide 2.4mg for the management of overweight and obesity: systematic literature review and meta-analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15: 3961-3987.
- Weghuber, D. et al. (2023). Semaglutide treatment for obesity in teenagers: a plain language summary of the STEP TEENS research study. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 12(2): e220187.
- Williams, D. M. et al. (2022). Glucagon-like Peptide-1 receptor analogues for the treatment of obesity. *touchREVIEWS in Endocrinology*, 18(1): 43-48.
- World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>.
- Xie, Z. et al. (2022). Efficacy and safety of Liraglutide and Semaglutide on weight loss in people with obesity or overweight: a systematic review. *Clinical Epidemiology*, 14: 1463-1476.
- Xu, D. et al. (2022). Potential roles of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists (GLP-1 RAs) in nondiabetic populations. *Cardiovascular Therapeutics*, 6820377.
- Yang, M. et al. (2022). The related metabolic diseases and treatments of obesity. *Healthcare (Basel)*, 10(9): 1616.