



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GONÇALO CABRITA GUEDES RIBEIRO

***AGONISTAS DO RECETOR DO GLP-1: UMA INOVAO
TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE***

ARTIGO DE REVISO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientao de:

DRA. DIRCEA MARIA TRIGO RODRIGUES ALMEIDA

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ MIRANDA DE MELO

JANEIRO/2023

Artigo de revisão

Título: Agonistas do Recetor do GLP-1: uma inovação terapêutica no tratamento da obesidade

Autor: Gonçalo Cabrita Guedes Ribeiro

Orientador: Dircea Maria Trigo Rodrigues Almeida

Co-orientador: José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo

Afiliação:

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: goncalo_cabrita@hotmail.com

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal; Endereço de correio eletrónico: dircearodrigues@chuc.min-saude.pt; Morada: Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	6
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
DESENVOLVIMENTO.....	13
I. FISIOLOGIA DO <i>GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1</i> (GLP-1).....	13
II. ARGLP-1 DE CURTA E LONGA DURAÇÃO DE AÇÃO.....	16
III. ARGLP-1 E PERDA DE PESO.....	17
IV. EFEITOS ADVERSOS DOS ARGLP-1.....	18
V. LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA.....	19
1. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA.....	19
2. CONSELHOS PRÁTICOS NA UTILIZAÇÃO DE LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA.....	26
3. OUTROS ESTUDOS.....	27
VI. SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA.....	36
1. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA.....	37
2. CONSELHOS PRÁTICOS NA UTILIZAÇÃO DE SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA.....	48
3. SEMAGLUTIDO ORAL.....	49
4. OUTROS ESTUDOS.....	49
VII. ARGLP-1 EM DOENTES COM OBESIDADE E DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2 ...	51
VIII. ARGLP-1 NA IDADE PEDIÁTRICA.....	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença com prevalência crescente, com complicações debilitantes, que se associam a elevada morbimortalidade e a um compromisso da qualidade de vida dos doentes. A sua prevenção e o seu tratamento são fulcrais pois, inclusive pequenas reduções de peso associam-se a melhorias clinicamente significativas na saúde dos doentes. O seu tratamento envolve três níveis: alterações de estilo de vida; farmacoterapia e, terapêutica cirúrgica. Relativamente aos fármacos, vários estão aprovados mas, destacam-se os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1*, devido à sua elevada eficácia e segurança em relação ao custo.

Materiais e Métodos: Para a elaboração deste trabalho foram consultados estudos de caso, estudos retrospectivos, estudos prospetivos e artigos de revisão obtidos com recurso à plataforma *PubMed*. Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se a presente revisão da literatura.

Desenvolvimento: O *glucagon-like peptide 1* é secretado de forma glicose-dependente, regulando fisiologicamente o apetite e a ingestão energética mas, tem uma curta semivida, pelo que os agonistas dos seus recetores foram desenvolvidos com uma maior semivida, tornando-os mais adequados como agentes terapêuticos. Devido aos efeitos de supressão do apetite e promoção de saciedade, os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* são usados para o tratamento da obesidade, sendo o Liraglutido 3,0mg/dia o primeiro fármaco aprovado e, o mais recente, o Semaglutido 2,4mg/semana. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais, sendo o mais frequente a náusea; estes são, geralmente, bem tolerados e transitórios. As suas contraindicações incluem antecedentes de carcinoma medular da tiroide, gravidez e hipersensibilidade a qualquer componente do fármaco. A eficácia e segurança do Liraglutido 3,0mg/dia foram avaliadas através do *Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence*, um ensaio clínico controlado e randomizado, relatando que, em média, a perda de peso associada a este fármaco foi 5,4% superior ao placebo, ao fim de um ano. A eficácia e segurança do Semaglutido 2,4mg/semana foram estudadas no *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* em que se concluiu que a sua utilização promove a perda de peso clinicamente significativa, comparando com placebo. Existem recomendações úteis na prescrição destes fármacos, nomeadamente o aumento gradual da dose, permitindo a minimização dos efeitos adversos gastrointestinais. Estes fármacos também foram avaliados em estudos de vida real que, permitiram generalizar os resultados já obtidos em ensaios anteriores. As populações diabética e pediátrica são duas áreas de especial interesse da utilização destes fármacos; na primeira devido ao seu efeito

na redução da hiperglicémia e, na segunda devido ao baixo risco-benefício verificado na população adulta, contrapondo com os tratamentos vigentes.

Considerações Finais: A obesidade é uma doença crónica, exigindo um tratamento eficaz, seguro e prolongado. Entre as várias opções, os agonistas dos recetores do *glucagon-like peptide 1* destacam-se pelos seus elevados benefícios em comparação com os riscos. O Liraglutido 3,0mg/dia e o Semaglutido 2,4mg/semana, atualmente, aprovados para o tratamento da obesidade são eficazes e seguros. Conhecer o seu mecanismo de ação, efeitos adversos e conselhos práticos na sua prescrição, é útil para os profissionais de saúde aconselharem e tratarem estes doentes.

Palavras-chave: Obesidade; Tratamento farmacológico; Agonistas do Recetor GLP-1

ABSTRACT

Introduction: Obesity is a disease with an increasing prevalence and it's associated with complications that are debilitating. Those are associated with high morbidity and mortality and decrease the quality of life of the patients. Its prevention and treatment are crucial, because even small weight reductions are associated with clinically significant improvements in the health of the patients. Its treatment involves three levels: lifestyle changes; pharmacotherapy and surgical therapy. With regard to drugs, several are approved, but glucagon-like peptide 1 receptor agonists stand out due to their high efficacy and safety in relation to their cost.

Materials and Methods: In order to prepare this review, there have been consulted case series, retrospective studies, prospective studies, and review articles obtained using the platform Pubmed. After careful and critical analysis of the selected references, the present literature's revision was drawn up.

Development: Glucagon-like peptide 1 is secreted in a glucose-dependent manner, regulating the appetite and the energy intake, but has a short half-life, so agonists of its receptors were developed with a longer half-life, making them more suitable as therapeutic agents. Due to the effects of suppressing appetite and promoting satiety, glucagon-like peptide 1 receptor agonists are used for the treatment of obesity, with Liraglutide 3.0mg/day being the first approved drug and, the most recent, Semaglutide 2.4mg/week. The main adverse effects are gastrointestinal with the most frequent being nausea; these are generally well tolerated and transient. Its contraindications include a history of medullary thyroid carcinoma, pregnancy and hypersensitivity to any component of the drug. The efficacy and safety of Liraglutide 3.0mg/day were evaluated using the Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence, a randomized controlled clinical trial, which reported that, on average, the weight loss associated with this drug was 5.4% superior to placebo after one year. The efficacy and safety of Semaglutide 2.4mg/week were studied in the Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity, which concluded that the use of this drug promotes clinically significant weight loss, compared to placebo. There are some recommendations for prescribing these drugs such as: gradually increasing the dose in order to minimize the gastrointestinal effects. These drugs were also evaluated in real-life studies, which allowed generalizing the results already obtained in previous trials. Diabetic and pediatric populations are two areas of special interest in the use of these drugs; in the first one due to its effect in reducing hyperglycemia and, in the second one due to the low risk-benefit observed in the adult population, contrasting with the current treatments.

Final Considerations: Obesity is a chronic disease, requiring effective, safe and prolonged treatment. Among the several options, glucagon-like peptide 1 receptor agonists stand out for their high benefits to the detriment of their risks. Liraglutide 3.0mg/day and Semaglutide 2.4mg/week, currently approved for the treatment of obesity, are effective and safe. Knowing its mechanism of action, adverse effects and practical advice on its prescription is useful for health professionals to advise and treat these patients.

Key-Words: Obesity; Pharmacological treatment; GLP-1 Receptor Agonists

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

AgRP – *Agoutirelated peptide*;

ARGLP-1 – Agonista do Recetor do *glucagon-like peptide 1*

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CART – *Cocaine and amphetamine-regulated transcript*;

DCV – Doença cardiovascular

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil-peptidase-4

EA – Efeito adverso

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

GLP-1 – *Glucagon-like peptide 1*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HTA – Hipertensão Arterial

IBT – *Intensal Behavioral Therapy*

IMC – Índice de Massa Corporal

NPY - Neuropeptídeo Y;

PA – Pressão Arterial

PCR-as – Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade

POMC - *Pro-opiomelanocortin*;

RGLP-1 – Recetor *glucagon-like peptide 1*

SCALE - *Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence*

STEP - *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity*

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde definiu obesidade como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura, comportando riscos para a saúde humana.(1, 2) É considerada um problema de saúde pública, uma epidemia que permanece subdiagnosticada e subtratada. (1, 3) Trata-se de uma doença metabólica, crônica, progressiva e recidivante.(3, 4)

Define-se por índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30Kg/m², já que estes valores se associam a uma diminuição da esperança média de vida.(3, 5)

A prevalência da obesidade tem sido crescente e triplicou entre 1975 e 2016.(1, 5, 6, 7) Mundialmente, a percentagem de população obesa, em 2016, era 13%, afetando 650 milhões de adultos. (1, 5, 6, 7)

A causa subjacente é multifatorial e resulta dum desequilíbrio energético – através da ingestão de alimentos altamente calóricos, bem como da diminuição do gasto energético ou, através de predisposições genéticas – promovendo a adiposidade, que se alia a anomalias estruturais e funcionais, comportando riscos para a saúde dos indivíduos e, complicações debilitantes, originando uma elevada morbimortalidade e um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.(2, 3, 4, 6, 7, 8, 9)

As complicações frequentemente associadas são, em primeiro lugar, a doença cardiovascular (DCV) (doença isquémica coronária e acidente vascular cerebral (AVC)) – a principal causa de morte associada à obesidade – Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) – 2^a causa de morte – hipertensão arterial (HTA), dislipidemia, síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), entre outras. (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8)

Devido às consequências supramencionadas, a prevenção e o tratamento da obesidade merece especial atenção. Estudos mostraram que uma redução do peso corporal, na ordem dos 5-10%, pode ter um impacto clinicamente significativo na saúde e qualidade de vida dos doentes.(3) O estudo Look AHEAD mostrou que uma redução no mínimo de 5% do peso corporal se associa a melhorias dos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos – pressão arterial (PA) e perfil lipídico.(2, 4, 5)

O tratamento da obesidade tem três níveis: terapêutica médica não farmacológica (alterações do estilo de vida), farmacológica e cirúrgica. (1)

A terapêutica não farmacológica está presente em todas as orientações terapêuticas da obesidade. Educar o doente para a sua condição de saúde, ajudá-lo a entender a doença e a estabelecer uma rotina que alie uma abordagem nutricional – plano alimentar hipocalórico

– à prática de atividade física são os pontos chave, mantendo um balanço energético negativo. (1, 4) Embora sejam a primeira linha de tratamento, a sua eficácia é escassa, sendo difícil atingir um peso recomendado ou, manter o processo de perda de peso a longo prazo, sendo comum a recuperação de peso perdido. (2, 4, 9) Posto isto, as orientações terapêuticas sugerem a sua associação com tratamento médico. (4)

A farmacoterapia deve ser considerada em doentes que cumprem as alterações de estilo de vida e têm uma das seguintes condições: IMC igual ou superior a 30Kg/m² – ou seja, quando as intervenções não farmacológicas não têm efeito adequado - ou indivíduos com IMC igual ou superior a 27Kg/m² com complicações associadas.(1, 3, 4)

Para serem aprovados pelas entidades reguladoras, os fármacos devem induzir uma perda de peso total superior a 5% do peso do doente pois, é a partir deste valor que se associam melhorias cardiometabólicas.(5) Nos Estados Unidos da América (EUA) existem 5 fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA): Fentermina/Topiramato; Naltrexona/Bupropion; Orlistato; Liraglutido e Semaglutido (os dois últimos são agonistas dos recetores do GLP-1).(4, 5) Os últimos quatro foram aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA).(1) Já existiram outros fármacos aprovados para o tratamento da obesidade, mas foram retirados do mercado devido aos seus efeitos adversos (EA) ou baixa segurança. (4)

A utilização destes fármacos deve ser individualizada e ponderado o seu risco-benefício, devido à existência de EA.(1, 4)

A terapêutica cirúrgica – cirurgia bariátrica – está reservada para quando há ausência de resposta com as outras opções terapêuticas.(1)

Das terapêuticas supramencionadas, os ARGLP-1 têm sido demonstrados como fármacos com elevada eficácia e segurança em relação ao seu custo, sendo preferíveis à cirurgia bariátrica em doentes obesos com IMC inferior a 35Kg/m².(6) Estes fármacos são considerados uma referência no tratamento da obesidade.(10)

Sendo o tratamento de doente com obesidade complexo e com opções que apresentam baixo custo-benefício ou, complicações associadas e tratando-se esta classe farmacológica de uma terapêutica emergente, segura e eficaz, este artigo de revisão pretende analisar a evidência científica mais recente, relativamente à utilização dos ARGLP-1 para o tratamento desta patologia e, sintetizar a informação fundamental à sua utilização por profissionais de saúde neste âmbito.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração do presente artigo de revisão foram consultados estudos – de caso, retrospectivos, prospectivos – e artigos de revisão obtidos com recurso às plataformas *PubMed* no dia 7 de julho de 2022.

Na pesquisa foram utilizados os termos Mesh “obesity”, “drug therapy”, “glucagon like-peptide 1”, “analogues” os quais foram conjugados em várias equações. Restringiu-se a pesquisa à língua inglesa e, limitada a 5 anos.

Entre os 342 artigos encontrados, foram selecionados consoante o título e o *abstract* os de maior relevância para o tema proposto, num total de 41 referências bibliográficas.

DESENVOLVIMENTO

I. FISILOGIA DO *GLUCAGON-LIKE PEPTIDE 1 (GLP-1)*

A hormona GLP-1 foi ao longo das últimas três décadas estudada como alvo-terapêutico para a DM2 e para a obesidade.(11, 12)

É secretado como um produto de clivagem do pró-glucagon pelas células enteroendócrinas do epitélio intestinal, quando estas detetam a presença de nutrientes. (1, 3, 5, 6, 8, 11) Em menores quantidades o GLP-1 também é secretado pelos neurónios do rombencéfalo.(3)

Assim, durante o jejum os níveis séricos de GLP-1 são baixos (aproximadamente 5pmol/L) aumentando, rapidamente, após as refeições para a ordem dos 40pmol/L.(5, 11)

Em suma, o GLP-1, é uma incretina, ou seja, é secretado de forma glicose-dependente, atuando como regulador fisiológico do apetite e da ingestão energética.(1, 3, 6)

Após a sua secreção, tem uma semivida curta, de 2 a 3 minutos, já que é rapidamente degradado pela dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), resultando na formação dum metabolito inativo e rápida eliminação renal.(1, 3, 5, 7, 11) Devido à sua curta semivida, o GLP-1 tem um potencial farmacológico limitado, estimando-se que apenas 10-15% do GLP-1 ativo atinja a circulação central.(3, 11) Deste modo, os ARGLP-1 foram desenvolvidos com uma maior robustez contra a degradação da DPP-4, permitindo maiores semividas, tornando-os mais adequados como agentes terapêuticos. (3, 11) Além disso, as formulações dos ARGLP-1 são, maioritariamente, subcutâneas, para evitar a sua rápida degradação a nível gástrico. (1) Recentemente surgiu a primeira formulação oral. (1)

Os ARGLP-1 ligam-se, especificamente, aos recetores do GLP-1 (RGLP-1), mimetizando a sua ação endógena. (1, 3) A ação biológica do GLP-1 é efetuada através da sua ligação ao seu recetor, que é expresso em abundância no pâncreas, intestino, sistema nervoso central e, em menores quantidades, no coração, pulmões, sistema vascular, tecido muscular liso, tecido adiposo e sistema nervoso periférico.(1, 5, 7, 13)

Devido à ampla distribuição tecidual dos RGLP-1, os ARGLP-1 têm uma diversidade de efeitos terapêuticos.(3)

A primeira ação descrita foi a estimulação de insulina, dependendo dos níveis de glicose, pelas células beta pancreáticas e, simultaneamente, a inibição da libertação de glucagon pelas células alfa pancreáticas, bem como a produção hepática de glicose, daí a

sua utilidade no tratamento da hiperglicemia em doentes com DM2. (1, 2, 5, 6, 7, 11, 14) Os ARGLP-1 promovem, ainda, a proliferação das células beta pancreáticas, previnem a sua apoptose e retardam o esvaziamento gástrico. (6)

Os ARGLP-1 atuam no sistema nervoso central, através do gânglio nodoso das fibras nervosas vagais abdominais aferentes que terminam no núcleo do trato solitário (no tronco cerebral), sendo a informação transmitida ao hipotálamo e outras regiões do prosencéfalo através de neurónios de segunda ordem. (15, 16) A nível hipotalâmico, os ARGLP-1 estimulam, diretamente, os neurónios anorexigénicos (*pro-opiomelanocortin* (POMC) /*cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART)) e, inibe, indiretamente, (através de neurónios GABAérgicos) os neurónios orexigénicos (neuropeptídeo Y e *agoutirelated peptide* (AgRP)). (15, 16) Esta estimulação dos neurónios anorexigénicos e, a inibição dos neurónios orexigénicos resulta num aumento da sensação de saciedade e reduz a sensação de fome, com consequente diminuição do consumo energético, sendo um mecanismo fundamental no tratamento da obesidade – ver Figura 2. (15, 16)

Os ARGLP-1 (nomeadamente os de curta duração de ação) associam-se a um atraso do esvaziamento gástrico para o duodeno, através de mecanismos centrais e, promove a sensação de saciedade precoce, através da sua capacidade de ativar neurónios gástricos aferentes, o que também pode contribuir para aumentar a eficácia no tratamento da obesidade.(1, 3, 5, 7, 11, 14, 15) O atraso no esvaziamento gástrico é, também, relevante por reduzir a glicemia pós-prandial, a ingestão calórica e, por poder causar sintomatologia, resultando na necessidade de atrasar os aumentos de dose.(7, 11, 14, 15)

Os ARGLP-1 também têm efeitos não glicémicos, como a melhoria dos valores tensionais, através da vasodilatação arterial e aumento da natriurese renal, redução da inflamação e da apoptose, nomeadamente a nível hepático, reduzindo a esteatose hepática e a lesão hepatocitária e, exerce efeitos positivos na aprendizagem e na memória.(5, 7, 11)

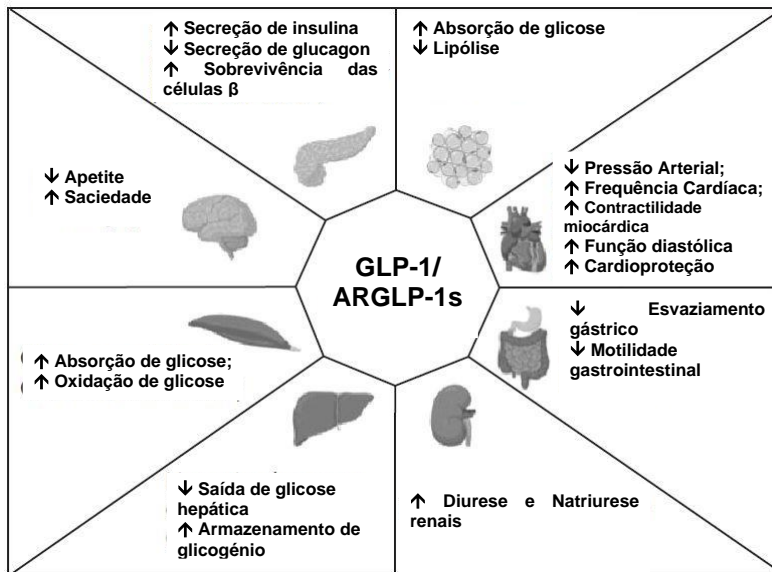


Figura 1 - Efeitos Fisiológicos do GLP-1/ARGLP-1, adaptado de Perez-Montes DEOA et al. (1)

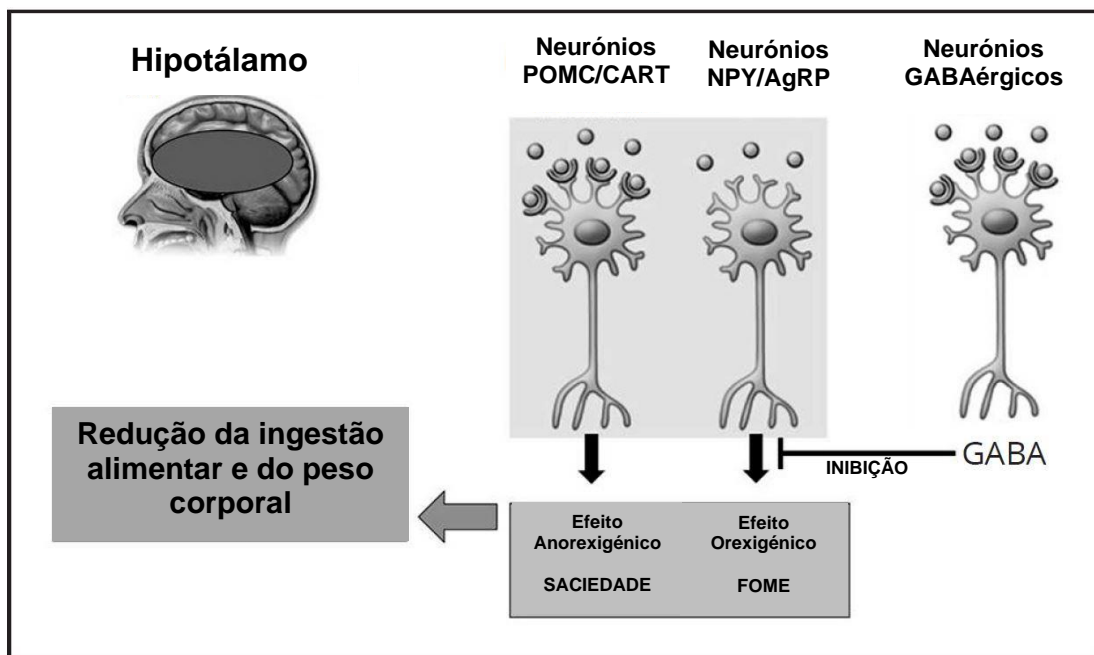


Figura 2 – ARGLP-1 e o seu mecanismo de regulação da ingestão energética, a nível hipotalâmico.

AgRP *agoutirelated peptide*; CART *cocaine and amphetamine-regulated transcript*; NPY *neuropeptídeo Y*; POMC *pro-opiomelanocortin*;

II. ARGLP-1 DE CURTA E LONGA DURAÇÃO DE AÇÃO

Existem dois tipos de ARGLP-1, consoante as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.(1)

Os ARGLP-1 de curta duração de ação, com semivida de 2 a 4 horas, carecem de duas administrações diárias.(1, 11) Este grupo apresenta uma flutuação substancial da sua concentração plasmática – aumentando exponencialmente no período prandial e pós-prandial precoce e decrescendo no período de jejum.(1, 11) Nestes ARGLP-1, devido aos níveis plasmáticos relativamente elevados no momento da ingestão da refeição, nota-se um marcado atraso do esvaziamento gástrico, sendo que após a sua administração resultam menores picos hiperglicémicos pós-prandiais, quando comparados como os de longa duração.(1, 11)

Deste grupo fazem parte o Exenetido, que necessita de múltiplas injeções diárias pré-refeição, apresentando uma reduzida adesão terapêutica comparando com outros fármacos do mesmo grupo; e o Lixisenetido, que apenas necessita de uma administração diária.(1, 11)

Os ARGLP-1 de longa duração de ação mantêm uma concentração constante entre 24 horas e 1 semana e, a sua semivida varia entre 12 horas a 14 dias.(1) Neste grupo há menor propensão para afetar a motilidade gástrica, diminuindo os níveis glicémicos através de mecanismo de ação direta no pâncreas.(11) A maior estabilidade da concentração plasmática e, a menor eficácia na motilidade gástrica conferem-lhes uma menor propensão de efeitos gastrointestinais adversos, e um maior potencial de perda de peso.(11) A este grupo pertencem o Liraglutido; o Exenetido de libertação prolongada; o Albiglutido; o Dulaglutido e o Semaglutido.(1)

III. ARGLP-1 E PERDA DE PESO

Os ARGLP-1 foram, inicialmente, desenhados para o tratamento da DM2, devido à sua ação incretinomimética.(1, 2, 6) Posteriormente, devido aos seus efeitos de supressão do apetite e promoção de saciedade, diversos ensaios clínicos mostraram que estes fármacos reduzem o peso, de forma significativa. (1, 2, 6)

O sucesso clínico no tratamento da obesidade foi demonstrado por diferentes estudos controlados e randomizados para o Liraglutido 3,0mg/dia em doentes obesos ou com IMC igual ou superior a 27Kg/m², com comorbilidades.(1, 10, 11) O Liraglutido 3,0mg/dia foi o primeiro ARGLP-1 a ser aprovado para o tratamento da obesidade.(7, 10)

Recentemente, a FDA aprovou o Semaglutido 2,4mg para o tratamento da obesidade(10). Estudos controlados e randomizados mostraram que também é clinicamente relevante na promoção da perda peso, quando comparada com placebo, Liraglutido ou outros fármacos utilizados para o tratamento da obesidade.(1, 11)

A contínua melhoria do perfil farmacocinético dos ARGLP-1, desde uma hormona com semivida de 2-3 minutos, passando pelo desenvolvimento de ARGLP-1 de utilização bidária, à descoberta de fármacos com necessidade de apenas uma utilização em cada dia e, por fim ao aparecimento de fármacos de utilização semanal, refletem o avanço farmacêutico desta classe farmacológica.(11)

IV. EFEITOS ADVERSOS DOS ARGLP-1

Geralmente, os EA dos ARGLP-1 são bem tolerados pelos doentes, resolvendo-se em poucos dias ou semanas, sem exigir a descontinuação do tratamento. (2, 4, 5, 16, 17)

A náusea transitória é o EA mais usual, sendo mais frequente no início do tratamento.(2, 3, 4, 5, 16, 17) A restante sintomatologia gastrointestinal, como obstipação, vômitos ou diarreia são menos comuns que a náusea.(2, 3, 4, 16) Embora os supracitados não sejam graves, podem ser decisivos para que o doente abandone a terapêutica. (16)

Pensa-se que os efeitos gastrointestinais estejam associados ao atraso no esvaziamento gástrico e à ativação dos centros envolvidos na regulação do apetite, saciedade e náusea durante o pico do GLP-1.(3)

Também está descrito como EA dos ARGLP-1 um ligeiro aumento da frequência cardíaca (em 2 a 4 batimentos por minuto), relacionado com a presença de recetores GLP-1 no nódulo sino-auricular.(16)

O risco de hipoglicémia associado a esta classe farmacológica é reduzido.(2, 16)

Um dos EA raros, mas graves, da utilização destes fármacos é a formação de cálculos biliares e o subsequente fator de risco para pancreatite.(2, 16) No entanto, ensaios clínicos demonstraram que o número de casos de pancreatite em doentes submetidos a terapêutica com ARGLP-1 não é superior ao da população geral. (2, 4, 16)

Estudos em roedores mostraram que o uso prolongado de ARGLP-1 promovia a proliferação de células C tiroideias e, conseqüentemente, seriam um fator de risco para carcinoma medular da tiroide e síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 mas, não se verificou em humanos, provavelmente por existir baixa densidade de recetores GLP-1 nas células C tiroideias humanas.(2, 3, 4, 16) Ainda assim, a existência de história pessoal ou familiar destas patologias é contraindicação à utilização de ARGLP-1.(2, 3, 4) Outras contraindicações são a gravidez e a hipersensibilidade a qualquer componente do fármaco.(2)

Não foram relatadas preocupações relativamente à segurança neuropsiquiátrica desta classe farmacológica. (2, 4)

Salienta-se que, no caso de utilização prolongada de doses mais elevadas de ARGLP-1, como no tratamento da obesidade, os EA requerem vigilância a longo prazo.(4)

V. LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA

O Liraglutido é um ARGLP-1 de ação prolongada desenvolvido pelo laboratório dinamarquês *Novo Nordisk*.(1, 2, 5, 17, 18, 19). Tem 97% de homologia com sequência de aminoácidos do GLP-1 endógeno, sendo que no Liraglutido existe uma substituição da Lisina por Arginina, na posição 34 e, a Lisina da posição 26 tem associado uma cadeia de ácido gordo. (15, 16) Estas alterações conferem mais estabilidade ao Liraglutido, permitindo uma maior ligação à albumina plasmática e, conseqüentemente, não é eliminado a nível glomerular, aumentando a sua semivida. (15, 16)

Foi aprovado para o tratamento de doentes com obesidade ou com um IMC > 27 Kg/m², com comorbilidades associadas.(5, 11, 20, 21) O seu uso, nestes doentes, implica uma associação a plano alimentar hipocalórico e a prática de exercício físico. (5, 11, 20, 21)

Foi autorizado pela FDA, em 2014 e pela EMA, em 2015, na dose 3,0mg/dia (Saxenda®), injeção subcutânea.(1, 4, 5, 17, 20, 22) Em 2010, este fármaco já tinha sido comercializado para o tratamento da DM2, numa dosagem inferior – 1,8mg/dia (Victoza®) – igualmente via subcutânea.(1, 4, 5, 17, 22)

O Liraglutido tem uma semivida prolongada, superior a 13 horas, permitindo a sua utilização única diária, dado ser mais estável no plasma e ligar-se mais fortemente às proteínas plasmáticas, tornando-se mais resistente à degradação pela enzima DPP-4 do que o GLP-1 endógeno e, impedindo a sua filtração glomerular.(2, 4, 16, 19, 21)

1. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA

1.1 ESTUDOS SCALE

A eficácia e a segurança do Liraglutido foram estabelecidos por ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados de fase 3.(3, 21) Incluíram mais de 5000 participantes, durante um período entre 1 a 3 anos, sendo o maior o estudo *Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence* (SCALE) que, contou com 3731 participantes e avaliou a eficácia do Liraglutido 3,0mg/dia como adjuvante de plano alimentar hipocalórico (redução de 500 quilocalorias (Kcal)/dia) e prática de atividade física (igual ou superior a 150 minutos/semana), em indivíduos com obesidade ou excesso de peso e, complicações associadas.(2, 3, 22)

Os estudos revelaram que, em média, a perda de peso associada ao Liraglutido 3,0mg/dia foi superior, comparando com placebo, 5,4% após o 1º ano e 4,3% após 3 anos.(22)

Entre 2013 e 2015, foram desenvolvidos 4 ensaios clínicos SCALE, dirigidos a doentes com obesidade e patologias específicas associadas, para avaliar os efeitos deste ARGLP-1 na perda de peso: o SCALE *Obesity and Prediabetes*, o SCALE *Diabetes*; o SCALE *Maintenance* e o SCALE *Sleep Apnea*. (21)

O SCALE *Obesity and Prediabetes* envolveu 2487 doentes obesos ou, com excesso de peso e com comorbilidades associadas, sem DM2 que, durante 56 semanas, foram divididos em dois grupos: num foi administrado Liraglutido 3,0mg/dia e no outro foi usado placebo. (2, 3, 4, 16) Este estudo demonstrou que a utilização deste ARGLP-1, com concomitante prática de exercício físico e adoção de plano alimentar hipocalórico se associava a diminuição significativa do peso corporal (-8%), em comparação com a utilização de placebo (-2,6%).(1, 4, 16) A percentagem de doentes que alcançou uma perda de peso corporal igual ou superior a 5% e 10% do peso inicial foi superior no grupo Liraglutido, comparando com o placebo, estando os valores apresentados no Gráfico 1. (3, 13) A melhoria dos parâmetros cardiometabólicos foi mais evidente no grupo submetido ao fármaco, comparando com o placebo, como apresentado na Tabela 2. (2, 4) Verificou-se ainda, que após a interrupção do tratamento, geralmente, ocorria recuperação de peso.(16)

O estudo SCALE *Diabetes* envolveu 846 doentes, com excesso de peso, dividindo-os em 3 grupos diferentes, durante 56 semanas: no primeiro foi administrado Liraglutido 3,0mg/dia, no segundo Liraglutido 1,8mg/dia (a dosagem aprovada para o tratamento da DM2) e no terceiro administraram placebo.(2, 3, 4, 16) A perda de peso foi superior no grupo em que foi administrada a dosagem de 3,0mg de Liraglutido (-6%) em comparação com os restantes grupos (-4,7% no de 1,8mg de Liraglutido e -2,0% no grupo placebo).(4, 16) A percentagem de doentes que alcançou uma perda de peso corporal igual ou superior a 5% e 10% do peso inicial foi superior no grupo Liraglutido, comparando com o placebo, estando os valores apresentados no Gráfico 1. (3, 13) A melhoria dos parâmetros cardiometabólicos foi mais evidente no grupo submetido ao fármaco, comparando com o placebo, como apresentado na Tabela 2. (2, 4, 16).

O estudo SCALE *Maintenance* avaliou a manutenção do peso em 353 doentes não diabéticos, que estiveram sob um plano alimentar hipocalórico (1200 – 1400 quilocalorias/dia) no mínimo durante 4 semanas.(2, 4, 16) Os 422 doentes que perderam 5% do peso corporal inicial foram divididos entre dois grupos: um em que foi administrado Liraglutido 3,0mg/dia e outro em que utilizaram placebo, durante 56 semanas.(1, 4, 16) O grupo submetido ao

ARGLP-1 revelou uma redução de peso (-6,2%) superior ao do grupo placebo (-0,2%). (4, 16) A percentagem de doentes que alcançou uma perda de peso corporal igual ou superior a 5% e 10% do peso inicial foi superior no grupo Liraglutido, comparando com o placebo, estando os valores apresentados no Gráfico 1. (3, 13) A melhoria dos parâmetros cardiometabólicos foi mais evidente no grupo submetido ao fármaco, em comparação com o placebo, como apresentado na Tabela 2. (2, 4, 16). Comparou-se, também, a avaliação do efeito da utilização da terapia comportamental (plano alimentar hipocalórico) isoladamente – com o placebo – ou em associação com o Liraglutido 3,0mg/dia.(16) Verificou-se, após 1 ano, que a perda de peso, em média, foi superior no grupo com associação (-7,5%), do que no sem associação (-4%). (16)

Por fim, o estudo SCALE *Sleep Apnea* envolveu 359 adultos com obesidade e SAOS moderada ou grave (índice hipopneia-apneia igual ou superior a 15, sem DM2 e avaliou a mudança do índice de apneia-hipopneia após 32 semanas de tratamento. (1, 2) Este estudo mostrou que a perda de peso e a melhoria do índice apneia-hipopneia foi superior no grupo em que foi administrado Liraglutido 3,0mg/dia (-5,7% de perda de peso) em comparação com o placebo (-1,6%). (1, 16)

A percentagem de doentes que alcançou uma perda de peso corporal igual ou superior a 5% e 10% do peso inicial foi superior no grupo Liraglutido, comparando com o placebo, estando os valores apresentados no Gráfico 1. (3, 13) A melhoria dos parâmetros cardiometabólicos foi mais evidente no grupo submetido ao fármaco, em comparação com o placebo, como apresentado na Tabela 2. (2, 4, 16, 17).

A segurança e eficácia do Liraglutido 3,0mg/dia foram investigadas em outros dois estudos adicionais de fase 3 – o SCALE *Intensal Behavioral Therapy* (IBT) e o SCALE *Insulin*.(2)

O SCALE IBT comparou o efeito da combinação de IBT em associação com Liraglutido 3,0mg/dia e IBT em associação com placebo, na perda de peso em 282 indivíduos adultos com obesidade, durante 56 semanas.(2, 13) O programa IBT consistiu em 23 consultas de aconselhamento com nutricionistas.(2) Neste estudo a perda de peso média alcançada foi superior no grupo Liraglutido (-7,5%) quando comparada com placebo (-4%) e, a percentagem de indivíduos que atingiu uma perda de peso superior a 10% do peso corporal foi também superior no grupo Liraglutido (30,5%) comparando com o placebo (10,8%).(13)

O SCALE *Insulin* investigou a eficácia e a segurança do Liraglutido 3,0mg/dia em doentes com excesso de peso ou obesidade e DM2, tratados com insulina basal e até 2 antidiabéticos orais.(2)

Na Tabela 1 é apresentado um resumo dos critérios de inclusão, número de participantes e resultados da perda de peso obtido nos estudos SCALE *Obesity and Prediabetes*, SCALE *Diabetes*, SCALE *Maintenance* e SCALE *Sleep Apnea*.

Tabela 1 – Perda de Peso nos Estudos Controlados e Randomizados, controlados por placebo, de Liraglutido 3,0mg/dia (SCALE), adaptado de Fitch A et. al (3)

	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/EXCLUSÃO	DURAÇÃO (em semanas)	NÚMERO DE PARTICIPANTES	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL (%)	
				LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	PLACEBO
SCALE Obesity and Prediabetes	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq 30 Kg/m² ou IMC \geq 27 Kg/m² com complicações; Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • DM2 	56	2487	-8,0%	-2,6%
SCALE Diabetes	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq 27 Kg/m² com complicações; • Ter DM2; 	56	846	-6,0%	-2,0%
SCALE Maintenance	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq 30 Kg/m² ou IMC \geq 27 Kg/m² com complicações; Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • DM2 	56	422	-6,2%	-0,2%
SCALE Sleep Apnea	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • IMC \geq 30 Kg/m²; • Doente com SAOS moderada a grave Exclusão: <ul style="list-style-type: none"> • DM2 	32	359	-5,7%	-1,6%

DM2 Diabetes Mellitus tipo 2, IMC Índice de Massa Corporal

Tabela 2 – Variação nos parâmetros cardiometabólicos observada no ensaio clínico de fase 3 SCALE, adaptado de Patel D et al. (2)

PARÂMETRO CARDIOMETABÓLICO	SCALE Obesity and Prediabetes			SCALE Diabetes			SCALE Maintenance			SCALE Sleep Apnea			
	LIRAGLUTIDO 3,0 mg/dia	PLACEBO	VALOR P	LIRAGLUTIDO 3,0 mg/dia	PLACEBO	VALOR P	LIRAGLUTIDO 3,0 mg/dia	PLACEBO	VALOR P	LIRAGLUTIDO 3,0 mg/dia	PLACEBO	VALOR P	
IMC (Kg/m ²)	-3,0	-1,0	<0,001	-2,2	-0,8	<0,001	-2,1	-0,0	<0,0001	-2,2	-0,6	<0,0001	
Perímetro da cintura (cm)	-8,2	-3,9	<0,001	-6,1	-2,7	<0,001	-4,7	-1,2	<0,0001	-6,4	-3,1	<0,0001	
Pressão Arterial (mmHg)	Sistólica	-4,2	-1,5	<0,001	-2,8	-0,4	0,01	+0,2	+2,8	0,007	-3,4	0,0	0,0003
	Diastólica	-2,6	-1,9	<0,001	-0,9	-0,5	0,59	+1,4	+1,2	0,64	-0,7	-0,4	0,2000
Lípidos (%)	Colesterol total	-3,1	-1,0	<0,001	-1,46	3,80	0,01	+4,44	+6,38	0,11	S/D	S/D	S/D
	Triglicerídeos	-13,3	-5,5	<0,001	-14,68	+0,41	<0,001	0,0	7,69	0,03	S/D	S/D	S/D
HbA1c (mmol/mol)	-3,3	-0,7	<0,001	-14,2	-3,3	<0,001	-1,1	1,1	<0,0001	-4,4	-2,2	<0,0001	
PCR-as	-37,8	-10,1	<0,001	-33,51	-10,45	<0,001	-31,36	2,30	0,01	-21,2	-7,7	0,05	

HbA1c, hemoglobina glicada; IMC, Índice de Massa Corporal; PCR-as, proteína C reativa de alta sensibilidade; S/D, sem dados

Valor P < 0,05 corresponde a um valor estatisticamente significativo.

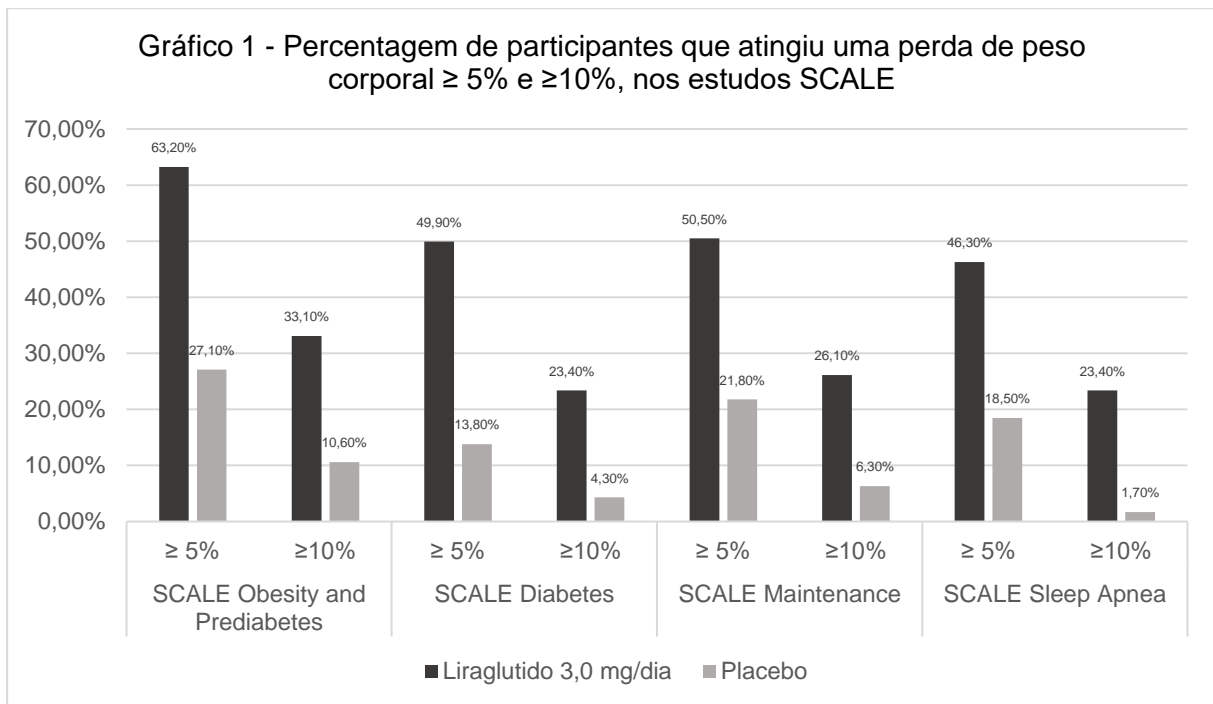


Gráfico 1 - Percentagem de participantes que atingiu uma perda de peso corporal $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, nos estudos SCALE, adaptado de Fitch A et al. e Drucker DJ et al. (3, 13)

2. CONSELHOS PRÁTICOS NA UTILIZAÇÃO DE LIRAGLUTIDO 3,0mg/DIA

Um dos conselhos mais úteis na utilização do Liraglutido no tratamento da obesidade é tentar minimizar os efeitos gastrointestinais que, muitas vezes, são mal tolerados pelos doentes e obrigando-os a suspender este fármaco. (2)

Para tranquilizar os doentes, no início do tratamento, é útil discutir e explicar as sucessivas etapas, bem como o que fazer no caso de uma dose ser esquecida ou mal tolerada.(3) Para tal, está estabelecido que o período de aumento de dose deve ser progressivo, durante 5 semanas, iniciando-se com uma dose de 0,6mg/dia na primeira semana e aumentando 0,6mg, semanalmente, até atingir a dose de manutenção de 3,0mg.(1, 2, 3) Se os doentes não tolerarem um aumento de dose – sendo a náusea a causa mais frequente –, recomenda-se reduzir a dosagem e permanecer numa dose inferior por mais uma semana e, está também recomendado a interrupção do fármaco se a dose de 3,0mg/dia não puder ser tolerada.(2, 3)

Embora se saiba que os efeitos adversos gastrointestinais sejam os mais frequentes para a suspensão do fármaco, é importante referir que estes são na sua larga maioria transitórios e leves, não levando à cessação do tratamento.(3)

Os profissionais de saúde também devem informar os doentes sobre as alterações a fazer no seu plano alimentar, como comer refeições menores e mais frequentes, bem como o tipo de alimentos a privilegiar - proteínas e vegetais – e a evitar – alimentos com elevado teor de gordura, de modo a minimizar os efeitos adversos gastrointestinais.(3) Quando necessário, podem ser prescritos antieméticos.(3)

Quando os doentes sofrem de obstipação, prescrever suplementos de fibra pode ajudar na sua prevenção, nomeadamente, quando já tinham essa condição previamente.(3)

Relativamente, à técnica de administração é de mencionar que, o fármaco é administrado por meio de uma caneta pré-carregada e, que deve ser administrado por via subcutânea.(2, 3) Relembrar o doente que a administração por via oral não terá eficácia devido à sua absorção no trato gastrointestinal, poderá diminuir a ansiedade relacionada com a utilização de um fármaco injetável.(3) É também determinante demonstrar a técnica de injeção, como o local de administração adequados, o manuseamento e o descarte da agulha.(3)

Os doentes podem selecionar doses de 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 ou 3,0mg marcando-a na caneta. (2)

É igualmente relevante explicar-lhes as recomendações para descontinuar o fármaco. Nos EUA preconiza-se que, o peso corporal dos doentes deve ser reavaliado passadas 16 semanas do início da terapêutica, momento em que caso não tenha havido uma redução igual ou superior a 4% do peso corporal, o fármaco deve ser descontinuado, dado que será improvável que nesses casos alcancem e mantenham uma perda de peso, clinicamente, significativa com a manutenção do mesmo. (2, 3)

Por último, é indispensável que os profissionais de saúde encorajem os doentes a manterem o tratamento, lembrando que a terapêutica farmacológica para a redução de peso é uma solução a longo prazo. (2, 3) Explicar o mecanismo de ação do Liraglutido 3,0mg/dia e a sua relação com a sua eficácia e, lembrar que uma redução de 5 a 10% do peso corporal está relacionada com muitos benefícios para a saúde, poderá ser fulcral para encorajá-los.(2) Recordá-los do seu sucesso e comemorar as suas conquistas é importante para manter a redução de peso, podendo ser útil apresentar-lhe um gráfico com a sua redução do mesmo, ao longo do tempo, bem como a melhoria dos marcadores metabólicos. (3)

3. OUTROS ESTUDOS

Devido às características dos ensaios clínicos controlados e randomizados, os seus resultados nem sempre podem ser generalizáveis a populações mais amplas e heterogêneas, daí a importância de confirmar os seus resultados com a realização de estudos de vida real, nos quais é possível verificar os efeitos do tratamento num espectro mais amplo de doentes.(21) Nos estudos da vida real o seguimento dos doentes é menos apertado e, podem existir múltiplas comorbilidades que atuam como fatores de confundimento e o grau de adesão à terapêutica é variável.(21)

De seguida, serão abordados 7 estudos recentes, desenvolvidos por diversas equipas.

Trenson L. *et al.* realizou um estudo com 115 adultos obesos submetidos a terapêutica farmacológica com Liraglutido 3,0mg/dia associada a modificações no estilo de vida, com o objetivo de avaliar a perda de peso na utilização desse fármaco em doentes obesos. (23) A mudança do peso corporal foi avaliada ao fim de 4 meses, mostrando uma redução significativa (-9,2%), nos doentes que cumpriram o esquema terapêutico.(23) Foi também demonstrado que os doentes que não iniciaram a terapêutica ou, a suspenderam antes desta avaliação tiveram uma perda de peso corporal significativamente menor. (23) Este estudo sugeriu, ainda, que a combinação de metformina e Liraglutido no tratamento pode aumentar

a redução de peso corporal mas, esse benefício apenas foi demonstrado nos doentes que iniciaram metformina nos 3 meses anteriores ao início do Liraglutido.(23)

Por fim, os doentes que não conseguiram atingir a dose de manutenção (3,0mg/dia) de Liraglutido, devido à existência de EA e, foram medicados com dosagens inferiores, tiveram uma perda de peso semelhante aos que atingiram a dose de 3,0mg/dia. (23)

Lundgre JR *et al.* realizou um estudo em que 195 adultos obesos não diabéticos, com o objetivo de comparar a perda de peso em doentes obesos, quando submetidos a Liraglutido 3,0mg/dia com ou, sem associações a um programa de exercício físico, controlado por placebo. Os participantes foram submetidos a plano alimentar hipocalórico durante 8 semanas e, posteriormente, foram aleatoriamente distribuídos, durante um ano, em quatro grupos distintos: a) grupo exercício – realizava um programa de exercício físico de intensidade moderada a elevada associado a placebo; b) grupo Liraglutido – realizava atividade física usual associado a Liraglutido 3,0mg/dia; c) grupo combinação - realizava um programa de exercício físico de intensidade moderada a elevada associado a Liraglutido 3,0mg/dia; d) grupo placebo - realizava atividade física usual moderada a elevada associado a placebo.(24)

Os resultados do presente estudo mostraram que o plano alimentar hipocalórico, durante 8 semanas, resultou numa perda de peso corporal, em média, de 13,1 Kg (equivalente, em média, 12% do peso corporal).(24) Além disso, um ano após a formação dos grupos, todos os que envolviam estratégias de tratamento ativo obtiveram uma maior perda de peso em comparação com o placebo: o grupo exercício obteve, em média, uma perda superior em 4,1Kg quando comparado com placebo; o grupo Liraglutido atingiu, em média, uma perda superior de 6,8 Kg; o grupo combinação alcançou, em média, uma perda superior de 9,5 Kg.(24) O estudo concluiu ainda que a estratégia combinação foi a única que se associou a melhorias a nível da HbA1c, sensibilidade à insulina, aptidão cardiorrespiratória, bem-estar físico e emocional.(24)

Os eventos secundários mais frequentes foram gastrointestinais, diminuição do apetite e tontura (sendo mais incidentes nos grupos Liraglutido e combinação), ao invés da litíase biliar e de palpitações que foram relatadas com maior frequência no grupo Liraglutido.(24)

Ferrari F. *et al.* realizou um estudo em 93 adultos, com obesidade ou com excesso de peso com comorbilidades associadas, que foram sujeitos a aconselhamento dietético e Liraglutido 3,0mg/dia, com o objetivo de avaliar a eficácia deste fármaco num ambiente de vida real. (21)

No final do estudo, os participantes registaram, em média, uma perda de peso de 7,1%, sendo que 68,3% dos doentes atingiu perdas de peso superiores a 5%; 20% alcançou valores superiores a 10% e, 10% perderam mais de 15% do seu peso inicial.(21) Também se verificou que existia uma redução significativa das PA médias sistólica e diastólica.(21)

Este estudo concluiu que o Liraglutido 3,0mg/dia associado ao aconselhamento de modificação do estilo de vida, resultou em perda de peso estatisticamente significativa (>5%) em mais de 60% dos doentes, confirmando a eficácia do fármaco na prática clínica. (21)

Gorgojo-Martínez JJ *et al.* realizou um estudo, com uma duração de 3 a 6 meses, com o objetivo de avaliar a eficácia de dois fármacos utilizados para a perda de peso – o Orlistato 120mg, 3 tomas diárias (400 doentes) e o Liraglutido 3,0mg/dia (100 doentes) – em adultos com excesso de peso ou obesidade e, com perda de peso insuficiente após um programa de alterações de estilo de vida, durante 6 meses.(18)

Foi observado que a perda de peso, em média, no grupo em que foi utilizado Liraglutido (-7,7Kg) foi, significativamente, superior à do grupo em que foi administrado Orlistato (-3,3 Kg). (18) Também se observou que a percentagem de indivíduos que atingia perda de peso superior a 5% foi superior no grupo Liraglutido (64,7%) comparativamente ao do Orlistato (27,4%).(18)

Os EA mais frequentes no grupo Liraglutido foram gastrointestinais – náuseas, vômitos, diarreia – nomeadamente nos primeiros 3 a 6 meses de tratamento; já no grupo Orlistato, a diarreia foi o EA mais relatado. (18) Os episódios foram sempre classificados como leves.(18)

Este estudo concluiu que a utilização de Liraglutido ou Orlistato, em associação com alteração do estilo de vida, são estratégias úteis para diminuir o peso corporal em indivíduos obesos ou com excesso de peso, mas mostrou que a perda de peso com Liraglutido foi, significativamente superior, comparando com o Orlistato. (18) O mesmo foi verificado para o número de indivíduos a atingir a redução de 5%.(18)

Peradze N. *et al.* realizou um estudo randomizado, controlado por placebo que, incluiu 20 doentes obesos ou, com excesso de peso com comorbilidades associadas, não diabéticos, com o intuito de investigar se o tratamento com Liraglutido 3,0mg/dia, durante 5 semanas, alterava os metabolitos, o perfil lipídico e lipoproteico e componentes do eixo ativina-folistatina e, conseqüentemente, se melhorava ou agravava o seu risco cardiovascular. (17)

Os doentes foram divididos em dois grupos, num dos quais foi administrado Liraglutido, 3,0mg/dia e, outro em que foi administrado placebo. (17) Em ambos, os envolvidos foram aconselhados a realizar exercício físico (no mínimo 30 minutos, durante 5 dias/semana) e um plano alimentar com redução de 500 Kcal, em relação ao nível-base. (17)

Este estudo mostrou que a utilização de Liraglutido em altas doses por um curto período de tempo em doentes obesos não diabéticos inicia alterações significativas nos perfis lipídicos e lipoproteicos quando comparado com placebo que, são sugestivas de uma redução do risco de aterosclerose e DCV, uma vez que foram observadas reduções dos níveis de colesterol total, livre e remanescente e, da apoproteína B no grupo Liraglutido em comparação com o grupo placebo. (17)

Wharton S. *et al.* realizou um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do Liraglutido 3,0mg/dia em doentes que tinham sido submetidos a cirurgia bariátrica, bem como se existiam diferenças consoante o tipo de cirurgia realizado – *bypass* gástrico em Y de Roux, banda gástrica ou gastrectomia vertical. (25) Incluiu 117 participantes submetidos, maioritariamente, à intervenção do estilo *bypass* gástrico em Y de Roux (53 doentes) ou banda gástrica (50 doentes). (25)

Os doentes foram recomendados a cumprir um plano dietético com uma restrição calórica de 500 Kcal/dia, baseada no seu gasto energético diário. (25)

Os doentes tinham, antes da realização da cirurgia bariátrica, um IMC, em média, de $49,7 \pm 12,1$ Kg/m², conseguindo reduzir com a cirurgia, em média, para $40,7 \pm 25,0$ Kg, mas antes de iniciarem a terapêutica com o ARGLP-1 já tinham tido uma recuperação de peso apresentando um IMC médio de $42,5 \pm 9,6$ Kg/m². (25) O intervalo de tempo que decorreu entre a intervenção cirúrgica e o início da terapêutica médica foi, em média, de 8 anos. (25) Após $7,6 \pm 7,1$ meses de tratamento com este ARGLP-1 os doentes perderam $5,5 \pm 6,2\%$ do seu peso corporal, independentemente do tipo de cirurgia que tinham realizado. (25) Esta diminuição de peso corporal permaneceu, estatisticamente, significativa após um ano de utilização do fármaco, comprovando-se que os doentes que se mantiveram durante um maior período – 11 a 12 meses – sob terapêutica farmacológica apresentaram maior perda de peso do que os que apenas permaneceram 5 a 6 meses. (25)

O facto da perda de peso ter sido independente do tipo de intervenção cirúrgica realizado, foi um resultado surpreendente pois, se no caso das cirurgias em que há remoção de uma parte do estômago (como no *bypass* gástrico em Y de Roux ou na gastrectomia vertical) há uma associação com um aumento dos níveis de GLP-1, que se acredita contribuir,

em parte, para a redução da perda de peso, o mesmo já não acontece nas intervenções em que não há remoção de estômago, como na banda gástrica. (25)

Os EA mais prevalentes foram gastrointestinais, destacando-se a náusea (37% dos doentes), obstipação (14,1%) e diarreia (8,7%); os restantes EA foram raros e geralmente leves. (25) Estes EA foram semelhantes aos já relatados noutros estudos em que os doentes não tinham sido submetidos a intervenções cirúrgicas, favorecendo a noção de que este fármaco pode ser uma opção segura para controlo de peso em doentes que tenham sido submetidos a cirurgia bariátrica. (25)

O citado estudo concluiu que doentes obesos que tinham sido submetidos a intervenções cirúrgicas para diminuir o peso corporal, mas que tinham uma perda insuficiente ou, foi observado uma recuperação de peso corporal e, foram submetidos a terapêutica farmacológica com Liraglutido 3,0mg/dia alcançaram uma perda de peso significativa, independentemente do tipo de cirurgia a que tinham sido submetidos, apresentando perda de peso ao longo de um ano de tratamento e, cujos EA são comparáveis aos observados em doentes não submetidos a cirurgia bariátrica.(25)

Halawi, H. *et al.* realizou um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, durante 16 semanas, com o objetivo de avaliar os efeitos do Liraglutido nas funções motoras gástricas, de saciedade e peso, em 40 indivíduos obesos, com idade entre 18 e 65 anos. (26) Os doentes foram separados aleatoriamente em dois grupos, um recebeu Liraglutido 3,0mg/dia subcutâneo e, o outro placebo. (26) Todos os participantes receberam aconselhamento nutricional e comportamental.(26)

Passadas 5 e 16 semanas foi avaliado o esvaziamento gástrico de sólidos dos doentes, através do tempo gasto para metade da refeição, ser esvaziada do estômago.(26) Também avaliaram a perda de peso e a sua saciedade.(26)

Volvidas 5 semanas, o grupo Liraglutido atrasou o esvaziamento gástrico de sólidos, em média, 70 minutos, enquanto o grupo placebo atrasou, em média, 4 minutos e, ao final das 16 semanas o grupo que tinha sido submetido à terapêutica farmacológica tinha um atraso médio de 30,5 minutos, enquanto o outro tinha um atraso médio de 1 minuto.(26) Relativamente à perda de peso, o grupo Liraglutido apresentava reduções, significativamente, superiores ao fim de 5 semanas (3,7 Kg, em média) comparando com o placebo (perda de 0,6 Kg, em média) e, ao fim de 16 semanas, o grupo Liraglutido reduziu, em média, 5,3 Kg, enquanto o submetido a placebo apresentava uma redução média de 2,5 Kg.(26) Quanto à saciedade, avaliada pelo volume máximo tolerado em 16 semanas, foi menor no grupo

Liraglutido (em média 750 mL) quando comparado com o grupo placebo (em média 1126 mL).(26)

O EA mais recorrentemente mencionado foi a náusea, sendo superior no grupo Liraglutido do que no placebo. (26) Outros efeitos relatados foram: dor abdominal, diarreia, tontura, erupção cutânea no local da injeção e reação no local da injeção.(26)

Em suma, este estudo demonstrou que em doentes obesos, o Liraglutido na dose de 3,0mg/dia atrasa o esvaziamento gástrico de sólidos, persistindo ao longo de 16 semanas de tratamento e, origina perda de peso significativa.(26)

Este estudo não pôde comprovar a existência de uma relação causa-efeito entre o atraso no esvaziamento gástrico de sólidos e a alteração do peso corporal, pelo que são necessários mais estudos para estabelecer a duração do efeito do Liraglutido no esvaziamento gástrico, bem como se este normaliza ao longo do tempo ou, não.(26)

Na Tabela 3 é apresentado um resumo dos objetivos, duração, número de participantes, variação do peso corporal, bem como de outras conclusões relevantes obtidas nos estudos mencionados nesta secção.

Tabela 3 – Tabela-resumo dos estudos recentes sobre o Liraglutido

AUTORES DO ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO	DURAÇÃO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL COM:		OUTRAS CONCLUSÕES OBTIDAS
Trenson L. <i>et al.</i>	Avaliar a perda de peso em doentes obesos, recorrendo ao Liraglutido 3,0mg/dia.	4 meses	115	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-9,2%	Doentes que não conseguiram atingir a dose de manutenção, devido a EA, tiveram uma perda de peso semelhante. Foi sugerido que a associação Metformina + Liraglutido possa ser benéfica na perda de peso, quando a Metformina for iniciada nos 3 meses anteriores.
Lundrge JR <i>et al.</i>	Comparar a perda de peso em doentes obesos, após um período inicial de plano alimentar hipocalórico, quando submetidos a Liraglutido com ou sem atividade física, comparando com placebo.	8 + 52 semanas(*)	195	SEM ATIVIDADE FÍSICA + PLACEBO	Linha-base (**)	No final das primeiras 8 semanas, houve uma perda de peso de 13,1 Kg. O grupo submetido a atividade física+Liraglutido 3,0mg/dia foi o único em que houve melhoria dos parâmetros cardiometabólicos.
				ATIVIDADE FÍSICA + PLACEBO	-4,1Kg	
				SEM ATIVIDADE FÍSICA + LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-6,8Kg	
				ATIVIDADE FÍSICA + LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-9,5Kg	

Tabela 3 – Tabela-resumo dos estudos recentes sobre o Liraglutido (continuação)

AUTORES DO ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO	DURAÇÃO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL COM:		OUTRAS CONCLUSÕES OBTIDAS
Ferrari F et al.	Avaliar a eficácia da terapêutica com Liraglutido 3,0mg/dia num ambiente de vida real.	Variável consoante o doente (90-505 dias)	93	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-7,1%	68,3% dos doentes alcançaram uma perda de peso ≥ 5%; 20% dos doentes alcançaram uma perda de peso ≥ 10%; 10% dos doentes alcançaram uma perda de peso ≥ 15%;
Gorgojo-Martínez JJ et al.	Avaliar a eficácia do Orlistato 120 mg, 3/dia e Liraglutido 3,0mg/dia, na perda de peso, em adultos com excesso de peso ou obesidade, num ambiente de vida real.	3-6 meses	500 (no total):	ORLISTATO 120 mg, 3/dia	-3,3Kg	No grupo Liraglutido 64,7% de doentes alcançou uma perda de peso ≥ 5%;
			400 (Orlistato) + 100 (Liraglutido)	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-7,7Kg	No grupo Orlistato 27,4% de doentes alcançou uma perda de peso ≥ 5%;
Peradze N. et al.	Avaliar as consequências do tratamento com Liraglutido 3,0mg/dia nas alterações no perfil lipídico e consequente repercussão no risco cardiovascular, em comparação com placebo.	5 semanas	20	N/A	N/A	Resultados no grupo Liraglutido VS. placebo: <ul style="list-style-type: none"> • ↓ concentração de colesterol total, livre e remanescente; • ↓ número de partículas de LDL pequenas e densas; • ↓ níveis de tirosina; • ↑ níveis de ácido beénico; • ↓ significativa de ativina AB e folistatina <p>Estas alterações são sugestivas de menor risco de aterosclerose e doença cardiovascular.</p>

Tabela 3 – Tabela-resumo dos estudos recentes sobre o Liraglutido (continuação)

AUTORES DO ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO	DURAÇÃO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL COM:		OUTRAS CONCLUSÕES OBTIDAS													
Wharton S. et al.	Avaliar a eficácia do Liraglutido 3,0mg/dia em doentes submetidos a cirurgia bariátrica e verificar a existência de diferença consoante o tipo de cirurgia realizado.	7,6±7,1 meses	117	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia		-5,5 ± 6,2%	A perda de peso observada foi independente do tipo de cirurgia prévia (<i>bypass</i> gástrico em Y de Roux, gastrectomia vertical ou banda gástrica).												
Halawi H. et al.	Avaliar os efeitos do Liraglutido nas funções motoras gástricas, comparando com placebo.	16 semanas	40	Às 5 semanas	PLACEBO	-0,6 Kg	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">ATRASO (em média) NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO</th> </tr> <tr> <th>TEMPO</th> <th>GRUPO LIRAGLUTIDO</th> <th>GRUPO PLACEBO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 semanas</td> <td>70 minutos</td> <td>4 minutos</td> </tr> <tr> <td>16 semanas</td> <td>30,5 minutos</td> <td>1 minuto</td> </tr> </tbody> </table>	ATRASO (em média) NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO			TEMPO	GRUPO LIRAGLUTIDO	GRUPO PLACEBO	5 semanas	70 minutos	4 minutos	16 semanas	30,5 minutos	1 minuto
					ATRASO (em média) NO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO														
				TEMPO	GRUPO LIRAGLUTIDO	GRUPO PLACEBO													
				5 semanas	70 minutos	4 minutos													
16 semanas	30,5 minutos	1 minuto																	
LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-3,7 Kg																		
Às 16 semanas	PLACEBO	-2,5 Kg																	
	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	-5,3 Kg																	
Na semana 16, grupo Liraglutido apresentava uma maior saciedade do que o grupo placebo.																			

(*) neste estudo houve um período inicial de 8 semanas, em que os doentes foram submetidos a plano alimentar hipocalórico, a que se seguiu um período de 52 semanas, em que os doentes foram separados em 4 grupos.

(**) Neste estudo, a perda de peso foi comparada em relação ao grupo que foi submetido a placebo + sem atividade física, que foi a linha de base para os restantes grupos.

VI. SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA

O Semaglutido injetável na dose 2,4mg/semana é o mais recente fármaco aprovado (em 2021 pela FDA e, em 2022 pela EMA) para o tratamento da obesidade em adultos, complementando o plano alimentar e o exercício físico. (12, 27, 28, 29)

Trata-se de um ARGLP-1 de ação prolongada, com 94% de homologia com a sequência de aminoácidos do GLP-1 endógeno, sendo que no Semaglutido existem duas substituições de aminoácidos: a Alanina por Ácido alfa-aminoisobutírico, na posição 8 e, a Lisina por Arginina, na posição 34. (4, 12, 27) Além disso, a Lisina da posição 26 tem associada uma cadeia de ácido gordo. (4, 12, 27) Estas alterações permitem a ligação do Semaglutido à albumina, de modo a evitar a sua degradação pela DPP-4, reduzindo a sua eliminação renal e, aumentando a sua semivida para 165 horas (aproximadamente 7 dias), sendo superior à do Liraglutido (11-15 horas) e do GLP-1 endógeno (1-2 minutos). (4, 12, 27) Esta semivida prolongada permite a aplicação de Semaglutido, semanalmente, sem comprometer a sua eficácia. (12) Nenhum órgão está envolvido no metabolismo do Semaglutido, pelo que este fármaco poderá não sofrer ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática e/ou renal. (27)

O fármaco leva à perda de peso de acordo com os mecanismos desta classe farmacológica. (12)

O referido fármaco tinha sido aprovado, em 2017 e 2018, pela FDA e pela EMA, respetivamente, para o tratamento de DM2, também na formulação injetável mas, utilizando doses semanais de 1,0mg. (4, 12, 30, 31, 32, 33)

A dose de 2,4mg/semana, superior à aprovada para o tratamento da DM2 foi escolhida com base num ensaio clínico de fase 2, no qual foi observado uma maior perda de peso, com este fármaco, na dose 0,4mg/dia (correspondente a 2,8mg/semana), em comparação com outra terapêutica médica aprovada. (30, 31, 32, 33) A administração semanal foi escolhida por ser clinicamente mais conveniente e, foi apoiada por um teste de tolerabilidade farmacocinética. (30, 32)

O Semaglutido injetável na dose 2,4mg/semana (Wegovy ®) está indicado para o tratamento de obesidade em indivíduos adultos obesos ou, com IMC igual ou superior a 27 Kg/m², desde que apresentem alguma comorbilidade relacionada. (12) A sua utilização implica sempre alterações do estilo de vida, seja a nível dietético, seja a nível de aumento da atividade física. (12)

O fármaco é administrado por via subcutânea, utilizando uma caneta pré-carregada com agulha e descartável após cada utilização, podendo ser aplicada sob a pele abdominal, do braço ou coxa, juntamente ou fora das refeições. (12, 27)

Nos EUA, o Semaglutido subcutâneo para controlo do peso corporal é utilizado nas doses de 0,25; 0,5; 1,0; 1,7 ou 2,4mg; sendo que o tratamento deve ser iniciado com a dose menor (0,25mg/semana), durante 4 semanas e, deve ser aumentado com intervalos de 4 semanas até atingir a dose máxima recomendada de 2,4mg/semana. (12, 27) Em doentes que não tolerem uma determinada dose, devido a EA, deve ser proposto adiar o aumento de dose por mais quatro semanas. (12, 27)

1. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA

1.1. ESTUDOS STEP

A eficácia e a segurança do Semaglutido, injetável, 2,4mg/semana, em doentes obesos com e sem DM2 foram estabelecidas por 15 ensaios clínicos controlados por placebo e randomizados, de fase 3, designados por *Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity* (STEP). (4, 12, 27, 28, 30, 31, 32, 33)

Atualmente, apenas foram publicados resultados de 6 desses estudos (STEP 1 – 4, STEP 6 e STEP 8), do STEP 5 apenas apresentaram o resumo. (12)

Os estudos publicados incluíram dados de mais 5000 doentes adultos com excesso de peso ou obesidade (sendo que 1210 indivíduos tinham DM2 – participantes do programa STEP2). (4, 12, 27, 28, 29) Ao longo da sua realização, todos os participantes receberam equipamentos desportivos para incentivar a prática de atividade física e, foram avaliados por uma equipa interdisciplinar que, fornecia aconselhamento sobre modificações de estilo de vida. (12, 27)

O período de tratamento no STEP 1-3, STEP 6 e 8 foi de 68 semanas, enquanto no STEP 5 de 104, já no STEP 4 houve um período inicial aberto, de 20 semanas, seguido por um período de tratamento randomizado de 48 semanas. (4, 12)

Em todos os estudos, o Semaglutido foi administrado, via subcutânea, através de uma caneta pré-cheia, sendo que o tratamento se iniciou com uma dose de 0,25mg/semana, durante 4 semanas e, foi aumentada a cada 4 semanas, para 0,5mg; 1,0mg; 1,7mg até atingir a dose de manutenção de 2,4mg/semana, ao fim de 16 semanas. (12, 29) Nos casos em que

houve EA que impediram a utilização da dose máxima, foi permitido usar doses inferiores. (12, 29)

Nos STEP 1, 2, 4, 5, 6 e 8, os doentes foram aconselhados a praticar 150 minutos semanais de exercício físico e consumir um plano alimentar hipocalórico (reduzindo 500 Kcal/dia em relação ao gasto energético inicial), enquanto no STEP 3, todos os participantes receberam IBT e foram aconselhados a realizar 100-200 minutos de atividade física semanais. (12, 27)

Cada estudo STEP tem um objetivo primário distinto:

O STEP 1 incluiu 1961 indivíduos adultos com obesidade ou excesso de peso, com comorbilidades relacionadas, não diabéticos, com pelo menos uma tentativa, sem sucesso, de perda de peso, através de medidas dietéticas, cujo objetivo foi avaliar o efeito na redução do peso corporal do Semaglutido 2,4mg/semana, em comparação com o placebo. (4, 12, 27, 29, 31, 34) Os participantes foram randomizados numa proporção 2:1, durante 68 semanas, sendo que num grupo foi aplicado este ARGLP-1 e, no outro placebo. (27, 31, 34) Em ambos foram promovidas alterações do estilo de vida. (31, 34)

Após as 68 semanas, houve um período de 7 semanas em que os grupos não receberam o fármaco ou o placebo nem, houve intervenções no estilo de vida. (31, 34)

No final do estudo, o grupo em que foi aplicado o fármaco obteve uma perda de peso corporal de 14,9%, muito superior à do placebo, cujas perdas foram 2,4%. (27, 31) Foi ainda descrito que a percentagem de doentes que atingiu uma perda de peso igual ou superior a 5% e 10% foi maior no grupo Semaglutido, comparando com o placebo, estando os valores apresentados no Gráfico 2. (27, 31) Os doentes do grupo Semaglutido também registaram melhoria dos fatores de risco cardiometabólicos, quando comparados com o grupo placebo, como apresentado na Tabela 5. (31)

Os EA mais, frequentemente, descritos foram náusea e diarreia, mais recorrentes no grupo em que foi administrado o fármaco (74,2%), comparando com o do placebo (47,9%). (31) Estes foram transitórios e a sua gravidade foi leve a moderada, diminuindo com o tempo e não levou à interrupção permanente do tratamento. (31) A descontinuação do tratamento, devido a estes efeitos gastrointestinais ocorreu, mais frequentemente, no grupo Semaglutido (4,5%), comparando com o placebo (0,8%). (31)

Este estudo concluiu que este fármaco na dose de 2,4mg/semana associado a intervenções no estilo de vida promove uma redução sustentada e clinicamente relevante do peso corporal. (31)

O STEP 2 avalia o mesmo que o anterior, mas em indivíduos diagnosticado com DM2, no mínimo 180 dias antes do início do estudo e, que não estejam sob insulino-terapia. (12, 27, 29) Neste, os 1210 participantes foram randomizados numa proporção 1:1:1, em 3 grupos: um foi sujeito a Semaglutido 2,4mg/semana; noutro foi administrado o mesmo fármaco na dose de 1,0mg e, no terceiro foi utilizado placebo. (27) No final das 68 semanas, o grupo em que tinha sido aplicado a dose máxima deste ARGLP-1, houve uma perda de peso corporal, em média, de 9,64%, comparando com 6,99% no grupo em que foi administrado 1,0mg e 3,42%, no grupo placebo. (27, 28) Verificou-se que no grupo cuja dose máxima foi empregue, a percentagem de participantes que atingiu perdas iguais ou superiores a 5% e a 10% foi superior aos dos restantes grupos, como apresentado no Gráfico 2. (27)

Relativamente aos fatores de risco cardiometabólicos, o grupo sujeito à dose máxima de Semaglutido apresentou melhores resultados, quando comparado com os demais, como apresentado na Tabela 5. (12)

Concluiu-se, ainda, que os doentes que tinham DM2 concomitantemente tiveram maior dificuldade em perder peso, em comparação com os doentes sem essa comorbilidade. (12) A exclusão dos doentes que estavam sob insulino-terapia constitui uma limitação do estudo. (12)

O STEP 3, cujo objetivo foi comparar os efeitos na perda de peso corporal entre Semaglutido 2,4mg/semana, como adjuvante a IBT, e o placebo, em indivíduos adultos, não diabéticos, com obesidade ou excesso de peso com comorbilidades relacionadas. (12, 27, 29, 32) Os 881 doentes foram randomizados, durante 68 semanas, numa proporção de 2:1, num grupo que foi submetido ao fármaco na dose supramencionada e noutro grupo que foi submetido a placebo. (12, 32)

Ambos os grupos foram sujeitos a um plano alimentar de baixo nível calórico (1000-1200 Kcal diárias), nas primeiras 8 semanas de estudo, tendo posteriormente transitado para um plano alimentar hipocalórico (1200–1800 Kcal), durante o restante período de estudo e IBT, através de 30 consultas individuais com um nutricionista, durante as 68 semanas. (27, 32) Aos participantes também foi prescrito 100 minutos de atividade física semanal, que foi aumentado 25 minutos a cada 4 semanas, até atingir um máximo de 200 minutos semanais. (32)

No final do estudo, os indivíduos que tinham sido tratados com o fármaco tiveram, em média, uma perda de peso corporal de 17,6%, enquanto os submetidos a placebo tiveram uma diminuição média de 5,0%. (27, 32) A percentagem de indivíduos que atingiu uma perda de peso superior a 5% e 10% do peso corporal inicial foi maior nos que tinham sido tratados com o ARGLP-1, comparando com o placebo, como apresentado no Gráfico 2. (27, 32) Os participantes que foram submetidos ao fármaco também demonstraram uma melhoria dos parâmetros cardiometabólicos superior ao grupo tratado com placebo, como apresentado na Tabela 5. (32)

Os EA gastrointestinais foram mais frequentes no grupo Semaglutido (82,8%) em comparação com o placebo (63,2%). (32) A percentagem de doentes que descontinuou o tratamento devido a esses efeitos foi, também, superior no grupo tratado com o fármaco (3,4%) do que no outro (0%). (32)

Este estudo corroborou que nestes indivíduos, este fármaco na dose recomendada, quando usado em concomitância com IBT, durante um período de 68 semanas e, uma fase inicial de plano alimentar com baixo nível calórico, resulta numa perda de peso, significativamente, superior do que o placebo. (32)

O STEP 4 incluiu 803 adultos com obesidade ou excesso de peso e, pelo menos, uma comorbidade relacionada e sem DM2, com o objetivo de avaliar o efeito de continuar ou interromper o tratamento com Semaglutido 2,4mg/semana, na manutenção da perda de peso nesta população. (12, 27, 29, 30, 34) O estudo contemplou um período inicial de 20 semanas (que incluiu 16 de aumento gradual da dose e 4 semanas de dose de manutenção) em que os doentes foram submetidos a este ARGLP-1, sendo que os doentes foram, posteriormente, randomizados (2:1) em dois grupos, durante mais 48 semanas: num continuaram a ser submetidos a este fármaco e, noutro foram sujeitos a placebo. (27, 29, 30, 34) Em ambos os grupos foram, desde o início, aplicadas intervenções no estilo de vida. (30)

Nas primeiras 20 semanas houve, em média, uma redução de peso corporal de 10,6%. (30) No grupo que, entre as semanas 20 e 68, foi aplicado o fármaco houve redução de 7,9% do peso corporal, enquanto no grupo placebo houve um aumento de 6,9%. (27, 30) Entre as semanas 20 e 68, a percentagem de participantes que atingiu uma perda de peso superior a 5% e 10% do peso corporal inicial foi maior nos que tinham sido tratados com Semaglutido, comparando com o placebo, como apresentado no Gráfico 2. (12) Nos parâmetros cardiometabólicos também houve melhorias superiores no grupo em que foi aplicado Semaglutido, comparativamente com o placebo, como apresentado na Tabela 5. (30)

Os EA gastrointestinais foram relatados em 49,1% dos doentes do grupo Semaglutido, em comparação com 26,1% registados no grupo placebo, sendo que a descontinuação do tratamento por estes motivos foi semelhante em ambos os casos. (30)

Este estudo corroborou que nestes indivíduos, a manutenção do tratamento com Semaglutido 2,4mg/semana após um período inicial de 20 semanas, resulta numa perda de peso contínua, em comparação com os doentes que mudaram para placebo, nas últimas 48 semanas de tratamento. (30)

Wilding, JPH *et al.* realizou um estudo observacional, que complementa o STEP 4 e que consiste numa extensão do STEP 1, durante 52 semanas (7 semanas finais do estudo STEP 1, a que se somaram 45) após a interrupção da administração de Semaglutido 2,4mg/semana e, intervenção do estilo de vida nos participantes que tinham completado o STEP 1, com o objetivo de avaliar as alterações no peso corporal e, nos fatores de risco cardiometabólicos após um período de tratamento inicial de 68 semanas, em doentes que tinham sido submetidos a tratamento farmacológico e a placebo. (34) Incluiu 333 participantes do ensaio inicial, de ambos os grupos (Semaglutido e placebo), em que as perdas de peso corporal tinham sido, em média, de 17,3 % nos que tinham sido submetidos a Semaglutido 2,4mg/semana (232 doentes) e 2,0% no grupo placebo (101 doentes). (34)

No final da extensão (semana 120), os participantes que tinham sido submetidos a Semaglutido no STEP 1 registaram um aumento, em média, de 11,6% do peso corporal, enquanto que os sujeitos a placebo, aumentaram, em média, 1,9%, ou seja; no grupo tratado farmacologicamente houve, em média, uma redução de peso entre a semana 0 e 120 de 5,6%, enquanto no placebo foi, em média, de 0,9%. (34) Ainda assim, 48,2% dos doentes submetidos a Semaglutido ainda apresentava uma perda de peso superior a 5% na semana 120 mas, comparando com a semana 60 (86,4%) existiu uma queda acentuada de número de doentes nessa condição. (34)

Relativamente à melhoria do perfil cardiometabólico dos doentes que tinham sido descritas no STEP 1, houve uma reversão, na maioria das variáveis para a linha de base, no final da extensão. (34)

Este estudo concluiu que 52 semanas após o fim do tratamento com Semaglutido 2,4mg/semana e intervenção no estilo de vida, houve uma recuperação substancial de peso corporal e, um agravamento das variáveis cardiometabólicas, confirmando a cronicidade da obesidade e, sugeriu que existe a necessidade de realizar um tratamento contínuo para manter os objetivos terapêuticos. (34)

O STEP 5 permite obter informação acerca da manutenção da perda de peso a longo prazo, recorrendo a este fármaco. (12, 27) O STEP 5, incluiu 305 doentes com obesidade ou excesso de peso e comorbilidades relacionadas, não diabéticos e, teve uma duração superior aos restantes (2 anos), apresentou uma perda de peso de 15,2% no grupo em que foi utilizado Semaglutido, enquanto que o grupo placebo obteve uma perda de 2,6% do peso corporal. (12, 27) A percentagem de indivíduos que atingiu uma perda de peso superior a 5% e 10% do peso corporal inicial foi maior nos que tinham sido tratados com o ARGLP-1, comparando com o placebo, como observável no Gráfico 2. (12) Relativamente, aos parâmetros cardiometabólicos também houve melhorias superiores no grupo em que foi aplicado Semaglutido, em comparação com o placebo, como apresentado na Tabela 5. (30)

O STEP 8, que incluiu 338 adultos com obesidade ou excesso de peso e comorbilidades relacionadas, não diabéticos, com pelo menos uma tentativa insucessida de perda de peso, através de plano alimentar, cujo objetivo foi investigar a eficácia e segurança do Semaglutido 2,4mg/semana, comparando com o Liraglutido 3,0mg/dia, em associação a alterações no plano alimentar e exercício físico. (12, 27, 35) Os fármacos, foram iniciados em doses baixas (0,25mg/semana de Semaglutido ou 0,6mg/dia de Liraglutido) e sofreram titulação de dose (o Semaglutido teve aumentos a cada 4 semanas, até atingir a dose máxima de 2,4mg/semana, ao fim de 16 semanas, enquanto o Liraglutido teve um aumento semanal, até atingir a dose terapêutica de 3,0mg/dia, ao fim de 4 semanas). (35)

No final do estudo, a perda de peso observada foi, em média, de 15,8% no grupo em que foi administrado Semaglutido, em comparação com uma redução, em média, de 6,4% no grupo Liraglutido. (35) A percentagem de doentes que atingiu perdas de peso superiores a 5% e 10% foi, também, maior no grupo Semaglutido, em comparação com o outro, conforme consta no Gráfico 2. (12, 35) Neste mesmo estudo, a perda de peso observada com Liraglutido 3,0mg/dia foi semelhante à descrita no estudo SCALE *Obesity and Prediabetes*, facilitando as comparações indiretas entres os programas SCALE e STEP. (12)

Os EA gastrointestinais foram comuns em ambos os grupos. (35)

Este estudo contribui para afirmar que em indivíduos adultos com excesso de peso ou obesidade, o Semaglutido semanal, associado a alterações do estilo de vida, ao final de 68 semanas, propicia uma perda de peso superior, em comparação com o Liraglutido diário. (12, 35) Além da superioridade do Semaglutido na diminuição de peso corporal em comparação o placebo e, com o outro ARGLP-1, este fármaco também melhorou os parâmetros antropométricos e cardiometabólicos, como apresentado na Tabela 5. (12)

Os estudos STEP têm várias limitações a considerar quando se interpretam os seus resultados, tais como: existência de algum desequilíbrio entre a etnia e o sexo dos participantes; a impossibilidade de estender os dados de eficácia e segurança do STEP 2 aos doentes com DM2 sob insulino-terapia, dado que foram excluídos do estudo. (12)

Em suma, os resultados mostraram que Semaglutido 2,4mg/semana, subcutânea, utilizada em combinação com alterações no estilo de vida, promove a perda de peso, clinicamente significativa, em pacientes com obesidade em comparação com placebo. (28)

Na Tabela 4 é apresentado uma síntese dos critérios de inclusão, objetivo, duração, número de participantes e resultados da perda de peso obtido nos estudos STEP 1, 2, 3, 4, 5 e 8.

Tabela 4 - Perda de Peso nos Estudos Controlados e Randomizados, controlados por placebo, de Semaglutido 2,4mg/semana (STEP), adaptado de Drucker DJ et al. e Lau CDW *et al.* (12, 13)

	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO/ EXCLUSÃO	OBJETIVO	DURAÇÃO (em semanas)	NÚMERO DE PARTICIPANTES	VARIAÇÃO DO PESO CORPORAL (%)			
					SEMAGLUTIDO 2,4mg/semana	PLACEBO	LIRAGLUTIDO 3,0mg/dia	
STEP 1	Adultos obesos ou com excesso de peso sem DM2.	Avaliar o efeito na redução de peso corporal do Semaglutido 2,4mg/semana VS. placebo.	68	1961	-14,9	-2,4	N/A	
STEP 2	Adultos obesos ou com excesso de peso com DM2 não insulino-tratados.	Avaliar o efeito na redução de peso corporal do Semaglutido 2,4mg/semana, VS. placebo.	68	1210	-9,6	-3,4	N/A	
STEP 3	Adultos obesos ou com excesso de peso sem DM2	Avaliar o efeito na redução de peso corporal do Semaglutido 2,4mg/semana, em associação com IBT, VS. placebo.	68	811	-17,6	-5,0	N/A	
STEP 4	Adultos obesos ou com excesso de peso sem DM2	Avaliar o efeito de continuar ou interromper o tratamento com Semaglutido 2,4 mg/semana na manutenção da perda de peso.	20 + 48 (*)	803	Semana 0-20	-10,6	N/A	N/A
					Semana 20-68	-7,9	+6,9	N/A
STEP 5	Adultos obesos ou com excesso de peso sem DM2.	Avaliar o efeito da manutenção da perda de peso a longo prazo, com Semaglutido 2,4 mg/semana.	104	305	-15,2	-2,6	N/A	

STEP 8	Adultos obesos ou com excesso de peso sem DM2	Avaliar eficácia e segurança do Semaglutido 2,4mg/semana, comparando com Liraglutido 3,0mg/dia.	68	338	-15,8	N/A	-6,4
-------------------	---	---	----	-----	-------	-----	------

(*) O estudo incluiu um período inicial de 20 semanas, em que todos eram submetidos a Semaglutido 2,4 mg/semana, sendo posteriormente divididos em 2 grupos (Semaglutido 2,4 mg/semana ou placebo), durante mais 48 semanas.

N/A não aplicável

Tabela 5 – Variação nos parâmetros cardiometabólicos observada no ensaio clínico de fase 3 STEP, adaptado de Lau CDW *et al.* (12)

PARÂMETRO CARDIOMETABÓLICO		STEP 1		STEP 2			STEP 3		STEP 4		STEP 5		STEP 8	
		SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	PLACEBO	SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	SEMAGLUTIDO mg/semana	PLACEBO	SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	PLACEBO	SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	PLACEBO	SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	PLACEBO	SEMAGLUTIDO 2,4 mg/semana	LIRAGLUTIDO 3,0 mg/dia
IMC (Kg/m ²)		-5,54	-0,92	-3,5	-2,5	-1,3	-6,0	-2,2	-2,6	+2,2	S/D	S/D	S/D	S/D
Perímetro da cintura (cm)		-13,54	-4,13	-9,4	-6,7	-4,5	-14,6	-6,3	-6,4	+3,3	-14,4	-5,2	-13,2	-6,6
Pressão Arterial (mmHg)	Sistólica	-6,16	-1,06	-3,9	-2,9	-0,5	-5,6	-1,6	+0,5	+4,4	-5,7	-1,6	-5,7	-2,9
	Diastólica	-2,83	-0,42	-1,6	-0,6	-0,9	-3,0	-0,8	+0,3	+0,9	-4,5	-0,8	-5,0	-0,5
Lípidos (%)	Colesterol total	+0,97	+1,00	+0,99	+0,98	+0,99	-3,8	+2,1	+5	+11	S/D	S/D	-7,1	-0,1
	Triglicerídeos	+0,78	+0,93	+0,78	+0,83	+0,91	-22,5	-6,5	-6	+15	-19,0	+3,7	-20,7	-11,0
Glicemia em jejum (mg/dL)		-8,35	-0,48	-2,1	-1,8	-0,1	-6,73	-0,65	-0,8	+6,7	-7,6	+1,6	-8,3	-4,3
HbA1c (%)		-0,45	-0,15	-1,6	-1,5	-0,4	-0,51	-0,27	-0,1	+0,1	-0,43	-0,10	-0,2	-0,1
PCR-as	(mg/dL)	+0,47	+0,85	+0,51	+0,58	+0,83	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	(%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-59,6	-22,9	N/A	N/A	-56,7	-7,8	-52,6	-24,5

HbA1c, hemoglobina glicada; IMC, Índice de Massa Corporal; N/A não aplicável; PCR-as, proteína C reativa de alta sensibilidade; S/D, sem dados

Gráfico 2 - Percentagem de participantes que atingiu uma perda de peso corporal $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, nos estudos STEP

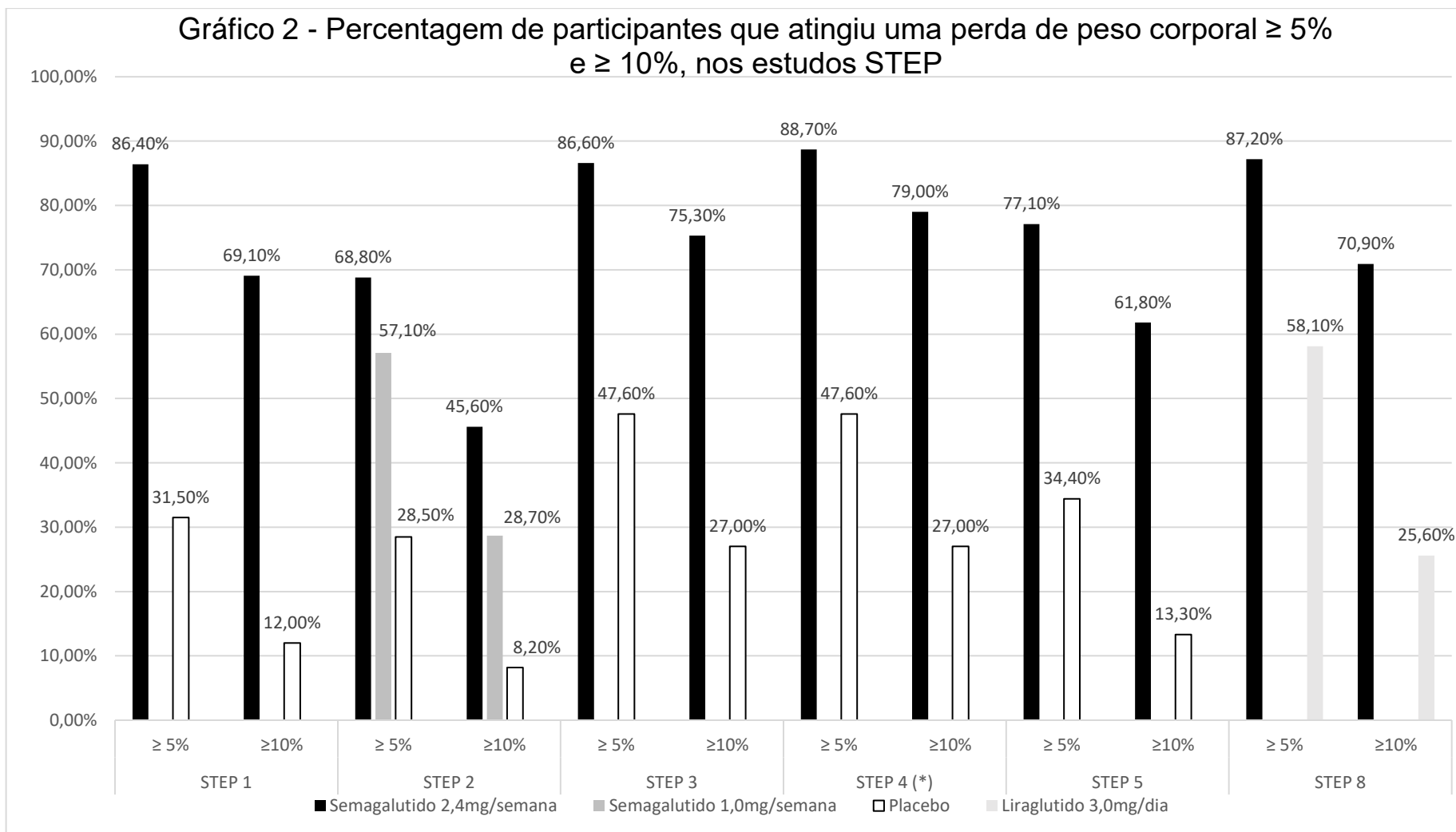


Gráfico 2 – Percentagem de participantes que atingiu uma perda de peso corporal $\geq 5\%$ e $\geq 10\%$, nos estudos STEP, adaptado de Lau CDW *et al.* (12)

2. CONSELHOS PRÁTICOS NA UTILIZAÇÃO DE SEMAGLUTIDO 2,4mg/SEMANA

O perfil de segurança do Semaglutido 2,4mg foi semelhante ao que tinha sido relatado noutros estudos para Semaglutido 1,0mg e para Liraglutido 3,0mg. (12, 28) Os EA mais relatados são gastrointestinais – náuseas, obstipação, diarreia e/ou vômitos – sendo que a maioria destes foi transitória e de gravidade leve a moderada, resolvendo-se, maioritariamente, sem a descontinuação permanente do fármaco. (12, 27, 28, 29, 31)

A prevalência destes sintomas foi superior durante ou logo após o escalonamento da dose do fármaco e atingiu um pico, em média, na 20ª semana de tratamento, tendo posteriormente diminuído. (29)

Wharton, S. *et al.* analisou a relação entre os EA gastrointestinais do Semaglutido e a perda de peso, utilizando os dados agrupados dos STEP 1-3; a perda de peso foi analisada pela presença/ausência de EA gastrointestinais. (29) Esta revisão concluiu que, embora estes efeitos fossem mais frequentes nos grupos em que tinha sido administrado o ARGLP-1, comparando com o placebo, a sua maioria não foi grave, sendo que nos estudos STEP analisados, a perda de peso com Semaglutido 2,4mg/semana foi semelhante entre doentes que sofreram EA e os que não sofreram, atribuindo o mecanismo responsável pela perda de peso a ações não relacionadas com estes efeitos. (29)

Dado estes EA consistirem num motivo frequente para a descontinuação do fármaco, os profissionais de saúde devem estabelecer um diagnóstico diferencial para excluir outras causas (nomeadamente quando estes são de duração prolongada). (29) Devem ainda, aconselhar a alimentação saudável, recorrendo a planos alimentares com baixo teor de açúcar refinado e gordura, que se relacionam com uma diminuição dos EA, bem como auxiliá-los a gerir e a diminuir a sintomatologia, previamente à prescrição do fármaco. (12, 29)

O Semaglutido foi, ainda, associado a um aumento dos distúrbios biliares, nomeadamente a presença de cálculos. (12, 31)

Sabe-se, também, que os ARGLP-1, incluindo o Semaglutido, aumenta a frequência cardíaca basal em 1 a 4 batimentos/minuto, pelo que este sinal vital deve ser monitorizado durante o tratamento e, deve ser descontinuada a sua utilização se existirem aumentos persistentes. (12) Não se recomenda a utilização deste tratamento em doentes renais crónicos. (12) Foram, ainda, relatados, durante o tratamento com Semaglutido, casos raros de pancreatite aguda, hipoglicémia, lesão renal aguda, retinopatia diabética (em doentes DM2), angioedema e anafilaxia. (12) Quando haja história pessoal de pancreatite aguda não

deverá ser prescrito Semaglutido bem como, caso ocorra durante o tratamento, a sua suspensão é aconselhada. (27)

Os doentes com excesso de peso ou obesidade têm um risco superior de complicações ou comorbidades associadas, podendo necessitar de tratamentos adjuvantes adicionais. (12) O Semaglutido 2,4mg/semana pode causar atraso no esvaziamento gástrico. (12) Assim deve ser tido em conta o seu papel em alterações na absorção de medicamentos administrados, concomitantemente, por via oral. (12)

Finalmente, devido ao risco de ocorrer hipoglicémia, os profissionais de saúde podem considerar a redução da dose de insulínicos ou de insulina, quando se inicia o tratamento com este ARGLP-1. (12)

3. SEMAGLUTIDO ORAL

Alguns doentes opõem-se à utilização de formulações injetáveis, pelo que nesses casos a existência de medicamentos orais pode melhorar a sua adesão à terapêutica. (12) Atualmente, existe uma formulação oral de Semaglutido, aprovada para o tratamento da DM2, em doses máximas de 14mg/dia. (12, 33) Decorrem estudos de investigação para aplicar esta formulação ao tratamento da obesidade, sendo que se for aprovada, poderá ser uma alternativa medicamentosa nesses doentes. (12)

Singh G., *et al.* na sua revisão comparou as duas formas de administração do Semaglutido (oral e subcutânea), baseando-se nos estudos PIONEER e SUSTAIN. (28) No primeiro, verificou-se que uma dose de 14mg de Semaglutido oral originou uma perda de peso de 2,3 Kg, enquanto doses de 0,5 e 1,0mg do mesmo fármaco injetado via subcutânea foram associados a reduções de 3,73 e 4.53 Kg, respetivamente. (28) Esta revisão também referiu que ambas as formas de administração apresentaram EA semelhantes, sendo os mais frequentes de origem gastrointestinal (náuseas e vômitos de gravidade leve a moderada), reiterando que a diferença aparente entre as duas vias de administração é a ligeira diminuição de eficácia na redução de peso corporal, quando tomado oralmente. (28)

4. OUTROS ESTUDOS

Friedrichsen M., *et al.* realizou um estudo de fase 1, duplamente cego com o objetivo de investigar os efeitos do Semaglutido 2,4mg/semana no esvaziamento gástrico, apetite e

ingestão de energia em indivíduos adultos com obesidade. (33) Os 72 participantes foram randomizados em dois grupos, durante 20 semanas, em que num era aplicado o fármaco e, no outro placebo. (33) O esvaziamento gástrico foi avaliado indiretamente pela absorção de paracetamol após um pequeno-almoço padrão, usando a área sob a curva concentração-tempo, 0-5 horas após a refeição; o apetite foi avaliado através de resposta a um questionário e, a ingestão energética foi medida durante o almoço *ad libitum*. (33)

No final do estudo, embora a área sob a curva tenha sido 8% superior no grupo em que foi aplicado o fármaco, em comparação com o placebo, concluiu-se que o esvaziamento gástrico não tinha um aumento, estatisticamente, significativo no grupo Semaglutido, comparando com o placebo. (33) Quando a curva foi ajustada para o peso corporal, uma vez que os indivíduos do grupo sob terapêutica farmacológica têm um peso corporal substancialmente menor, na semana 20, que se associa a uma redução da absorção de paracetamol. (33) Relativamente, à ingestão energética *ad libitum* foi 35% menor no grupo em que foi aplicado o fármaco em comparação com o placebo. (33) Acerca do apetite, também foi estatisticamente significativo que no grupo Semaglutido, houve uma redução da fome e do consumo de alimentos, com consequente aumento da sensação de plenitude e saciedade, quando comparado com o grupo placebo. (33) O grupo submetido ao fármaco obteve uma perda de peso corporal, em média, de 9,9%, em comparação com 0,4%, obtido com o placebo. (33)

Os EA gastrointestinais (náuseas e diarreia) foram mais frequentes no grupo tratado farmacologicamente (69,4%), em comparação com o placebo (38,9%). (33) Estes EA foram, maioritariamente, de gravidade leve a moderada. (33)

Este estudo corroborou que este ARGLP-1 na dose 2,4mg/semana melhora o controlo da alimentação e reduz a ingestão energética *ad libitum* e, o peso corporal, em indivíduos adultos com obesidade, em comparação com placebo. (33)

VII. ARGLP-1 EM DOENTES COM OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A obesidade e a DM2 estão, intimamente, relacionadas, dado que o aumento do tecido adiposo e a deposição de gordura ectópica participam na fisiopatologia da DM2, ao causar resistência periférica à insulina e à produção inadequada de insulina pelas células beta pancreáticas. (36, 37, 38) Nos doentes diabéticos, a existência de obesidade pode contribuir para desenvolver complicações. (36)

Foi descrito que são observados benefícios em doentes DM2 quando obtêm uma perda de peso de 3%, mas que estes são muito superiores quando as perdas são iguais ou superiores a 15%. (36) Estes indivíduos devem ser aconselhados a modificar o seu estilo de vida, através de alterações no plano alimentar e aumento da atividade física, contribuindo, também, para a melhoria dos fatores de risco cardiovasculares. (36)

Embora a cirurgia bariátrica seja uma opção eficaz para a perda de peso, apenas uma minoria de indivíduos é elegível para o procedimento, pelo que é fundamental a existência de fármacos que permitam o controlo de peso nestes doentes. (36)

Os ARGLP-1, em doses inferiores, são uma classe farmacológica utilizada como 2ª linha no tratamento da DM2 (usados em combinação com insulina ou metformina) e, aprovada, em doses superiores, para controlo do peso em doentes com obesidade. (36, 37) Estes fármacos aumentam a secreção de insulina e inibem a libertação de glucagon, ao estimularem recetores GLP-1, conduzindo a uma diminuição da HbA1c em doentes DM2, quando usados em monoterapia ou, em combinação com outros fármacos antidiabéticos, originando hipoglicemia ligeira. (37, 38) São bem tolerados, associam-se a uma redução dos eventos cardiovasculares e, a melhoria dos fatores de risco relacionados. (37) Existem estudos que avaliaram fármacos desta classe em doentes DM2, como já mencionado: o estudo SCALE avaliou a utilização de Liraglutido em doentes obesos e pré-diabéticos e constatou que a perda de peso corporal superior a 5% foi, substancialmente, maior com o fármaco do que com placebo. (39) O estudo LEADER incluiu doentes com DM2 e alto risco de eventos cardiovasculares, relatando que as mortes relacionadas a estes; enfarte não fatal e AVC não fatal, foi significativamente inferior quando usado Liraglutido, em comparação com placebo. (39) O estudo SUSTAIN 6 mostrou que existia uma redução significativa da taxa de mortalidade em doentes DM2 com alto risco cardiovascular, quando usado Semaglutido em comparação com placebo. (39)

Santilli F, *et al.* realizou um estudo longitudinal, randomizado e controlado que, incluiu 62 indivíduos obesos com pré-diabetes ou DM2, recém diagnosticados, tratados com

metformina, na dose máxima tolerada e alterações do plano alimentar. (38) Foram randomizados, na proporção 1:1, em 2 grupos: num foi administrado Liraglutido 1,8mg/dia (aconselhados a manter os hábitos dietéticos e de atividade física) e, no outro alterações do estilo de vida. (38) 40 doentes (20 em cada braço de estudo) obtiveram perda de peso comparável (7% do peso inicial) e controlo glicémico sobreponível. (38) Avaliaram-se os níveis de tecido adiposo visceral e subcutâneo, através de ressonância magnética, observando-se que houve uma redução significativa do tecido adiposo visceral no grupo tratado com o fármaco (-15,3%), em comparação com o outro (-9,0%) mas, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos relativamente ao tecido adiposo subcutâneo. (38)

Foi, também, avaliada a função das células beta pancreáticas, através de um teste de tolerância à glicose oral, com múltiplas amostras e, os níveis circulantes e *insuline-like growth factor-I* e II. (38) Os níveis do *insuline-like growth factor-II* aumentaram, significativamente, apenas nos doentes em que foi administrado Liraglutido, que foi correlacionado com a diminuição do tecido adiposo visceral e aumento da função das células beta, enquanto não houve variação dos níveis *insuline-like growth factor-I* . (38)

Conclui-se que os efeitos deste fármaco na obesidade visceral e na função das células beta podem contribuir para justificar a sua utilização em indivíduos obesos numa fase inicial da desregulação do metabolismo glicémico. (38)

VIII. ARGLP-1 NA IDADE PEDIÁTRICA

A obesidade infantil é uma preocupação global de saúde pública. (40) Embora a sua prevalência seja inferior do que nos adultos, em muitos países, a taxa do seu aumento tem sido maior do que em adultos. (41) Na infância, a obesidade associa-se a maiores riscos de desenvolver complicações, contribuindo para a mortalidade na vida adulta: DM2, SAOS, HTA, asma, síndrome dos ovários poliquísticos, problemas ortopédicos e de saúde mental. (40, 41)

O tratamento desta doença, envolve em primeiro lugar a modificação do estilo de vida, uma vez que apresenta baixos riscos, embora possa ser, posteriormente, utilizado terapêutica farmacológica, sendo que apenas o Orlistato e a Ferretina estão aprovados, nos EUA, para crianças com idade igual ou superior a 12 e 16 anos, respetivamente. (40, 41) A EMA não aprovou nenhum fármaco. (41) Ambos os fármacos aprovados, nos EUA, causam pequenas reduções do IMC e os seus EA limitam a sua utilização. (40, 42) A metformina é, por vezes, utilizada *off-label*, nesta população, para impedir o aumento de peso ou promover a sua perda e, embora seja, geralmente, segura e bem-tolerada, o seu impacto no IMC não é muito satisfatório. (40)

A cirurgia bariátrica pode ser considerada em adolescentes com obesidade extrema, mas é invasiva e de alto risco, pelo que há necessidade de mais opções farmacológicas para esta faixa etária, sendo os ARGLP-1 uma área de potencial interesse terapêutico, dada a sua capacidade de promover a perda de peso, os seus potenciais benefícios metabólicos e cardiovasculares em adultos com obesidade. (40, 41)

Recentemente, a FDA aprovou, com base no estudo *Ellipse*, a utilização de Liraglutido 1,8mg/dia para o tratamento da DM2, em crianças com idade não inferior a 10 anos. (40) Neste estudo, a população infantil tratada com metformina, com excesso de peso ou obesidade e DM2 foram randomizados para receber Liraglutido 1,8mg/dia ou placebo, durante 26 semanas, a que se seguiu um período de extensão aberta de 26 semanas. (40) No final do estudo, o grupo tratado com Liraglutido apresentou níveis inferiores de HbA1c do que o grupo tratado com placebo, bem como uma diferença de -0,18 no *score z* de IMC (método utilizado na pediatria para comparar resultados entre diferentes faixas etárias e longitudinalmente, à medida que a criança se desenvolve), favorecendo o grupo Liraglutido. (40)

É estabelecido uma perda de peso clinicamente significativa quando os níveis do *score z* do IMC diminuem 0,2 a 0,25 pois, associam-se a melhorias nos fatores de risco cardiovasculares e metabólicos. (40, 41)

Atualmente, duas formulações de ARGLP-1 foram estudadas para o tratamento da obesidade pediátrica: Exenatido e Liraglutido. (40) A primeira foi estudada através de um pequeno estudo randomizado e controlado por placebo, durante 3 meses, em que foi descoberta uma redução do IMC de 2,7% no grupo sujeito ao Exenatido em comparação com o placebo. (40) Um outro estudo de dimensão moderada, randomizado e controlado por placebo, durante 6 meses, encontrou uma redução de IMC de, aproximadamente, 2,3% quando usado o Exenatido, em comparação com o placebo. (40) O segundo foi avaliado na dose de 3,0mg/dia, em crianças com obesidade com idades entre 7 e 11 anos, por um estudo de pequena dimensão e duração (8 semanas), randomizado e controlado por placebo, tendo sido descoberto que o *score z* do IMC foi reduzido em 0,3 no grupo tratado com Liraglutido, quando comparado com o placebo. (40) Um outro estudo randomizado e de maiores dimensões, controlado por placebo, utilizou a dose de 3,0mg/dia e incluiu adolescentes com e sem DM2, encontrou uma redução de 0,22 no *score z* do IMC e, uma redução de 4,6% no IMC, nos doentes tratados com Liraglutido em comparação com placebo. (40)

Os EA relatados foram consistentes com os já conhecidos para os adultos. (40)

Page LC, *et. al* na sua revisão considera que os ARGLP-1 poderão ser uma opção, como 2ª linha (após intervenção no estilo de vida e metformina), em doentes pediátricos com obesidade e pré-diabetes devido aos seus efeitos, já conhecidos, na população adulta, quando houvesse persistência de obesidade ou controlo glicémico inadequado. (40)

Kelly, A. S., *et. al* realizou um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, em 251 adolescentes (12 a 18 anos) com obesidade e má resposta a alterações do estilo de vida, durante um período de tratamento de 56 semanas e um período de acompanhamento de 26 semanas, sem tratamento. (41, 42) Os participantes foram randomizados na proporção 1:1, em que um grupo recebeu Liraglutido 3,0mg/dia e o outro placebo, além de alterações do estilo de vida. (41, 42) Na semana 56, a diferença do *score z* do IMC entre o grupo Liraglutido (-0,37) e o placebo (-0,08) foi de -0,22. (41, 42) O grupo Liraglutido foi também superior no número de participantes que obtiveram uma redução do IMC igual ou superior a 5% e 10%. (41)

Após a interrupção do tratamento, foi observado um aumento maior do *score z* do IMC no grupo Liraglutido (+0,22, entre a semana 56 e 82), em comparação com o placebo (+0,07, no mesmo período), havendo uma diferença entre os grupos de 0,15. (41, 42) Os EA gastrointestinais foram, maioritariamente, de gravidade leve a moderada e, mais frequentes no grupo sujeito ao fármaco (64,8%), comparando com o grupo placebo (36,5%). (41, 42) Este estudo conclui que em adolescentes com obesidade, o uso de Liraglutido 3,0mg/dia associado

a alterações no estilo de vida leva a uma redução significativamente superior no *score z* do IMC, do que o uso de placebo. (41)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma doença metabólica crônica, com uma prevalência crescente, que exige um tratamento eficaz, seguro e prolongado. Existem várias metodologias terapêuticas possíveis, sendo mandatório a alteração de estilo de vida e, dentro da terapêutica medicamentosa existem vários fármacos aprovados pelas entidades reguladoras, sendo que os ARGLP-1 se têm destacado pelo seu reduzido risco-benefício bem como poucos EA associados.

Estes mimetizam a ação do GLP-1 endógeno promovendo com maior eficácia e duração as suas ações incretinomimética e reguladora do apetite, úteis para o controlo da DM2 e da obesidade. A maior durabilidade dos ARGLP-1, comparando com o GLP-1 endógeno, deve-se a serem mais resistentes à degradação pela DPP-4 e, administrados via subcutânea.

Esta classe farmacológica associa-se, frequentemente, a EA gastrointestinais, nomeadamente náusea, mas são, geralmente, de reduzida gravidade e temporários.

Estão, atualmente, aprovados dois fármacos desta classe para o tratamento da obesidade: o Liraglutido 3,0mg/dia e o Semaglutido 2,4mg/semana.

Na revisão foram mencionados conselhos práticos a considerar na utilização destes fármacos, como: aumentar a sua dose de forma gradual, permitindo minimizar os EA gastrointestinais, aconselhar os doentes a realizar atividade física regular e alterações no seu plano alimentar, mostrar-lhes a técnica de injeção, entre outros.

O Liraglutido foi o primeiro ARGLP-1 a ser aprovado e, necessita de uma administração diária; as suas eficácia e segurança foram avaliadas pelos estudos controlados e randomizados SCALE, reveladores que o fármaco era superior na perda de peso, em doentes obesos ou com excesso de peso e comorbilidades, quando comparado com placebo, bem como promovia melhorias nos parâmetros cardiometabólicos dos doentes. Este fármaco foi, também, estudado por outras equipas, que mostraram a sua segurança e eficácia, bem como que a persistência dos doentes no tratamento se associa uma eficácia superior. Foi também mostrado que este fármaco era mais eficaz do que outras classes farmacológicas aprovadas, bem como a sua utilidade em doentes obesos submetidos a terapêutica cirúrgica.

O Semaglutido é o mais recente fármaco aprovado, necessitando de uma administração semanal; os estudos randomizados e controlados, STEP avaliaram as suas eficácia e segurança, mostrando que este ARGLP-1 era mais eficaz na perda de peso, em

doentes obesos ou com excesso de peso, em comparação com placebo, bem como eram observadas melhorias nos parâmetros cardiometabólicos nos participantes submetidos ao fármaco; foi também mencionado que a sua eficácia era maior quando os tratamentos eram de durações superiores e, que a sua suspensão levava à reversão das melhorias observadas. Foi também mostrado que este fármaco tinha eficácia superior ao Liraglutido. É de referir que o Semaglutido é o único ARGLP-1 disponível em formulação oral, para o tratamento da DM2, decorrendo estudos para a sua utilização na obesidade.

Os doentes DM2 e os menores de idade são populações que devem ter um maior controlo sobre a obesidade, devido às suas implicações na doença existente ou no futuro, respetivamente. Foram mencionados alguns aspetos relevantes da aplicação dos ARGLP-1 nestas populações: no caso dos diabéticos, estes fármacos dada a sua capacidade incretinomimética, regulando a glicémia, torna-os duplamente úteis; na pediatria, ainda não existe aprovação desta classe farmacológica para a obesidade mas, estão a ser realizados estudos nesse sentido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perez-Montes DEOA, Pellitero S, Puig-Domingo M. Obesity and GLP-1. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021;46(2):168-76.
2. Patel D, Smith A. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(10):1193-204.
3. Fitch A, Ingersoll AB. Patient initiation and maintenance of GLP-1 RAs for treatment of obesity: a narrative review and practical considerations for primary care providers. *Postgrad Med*. 2021;133(3):310-9.
4. Tak YJ, Lee SY. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Curr Obes Rep*. 2021;10(1):14-30.
5. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther*. 2020;11(6):1199-216.
6. Lee CY. A Combination of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist and Dietary Intervention Could Be a Promising Approach for Obesity Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:748477.
7. Alexiadou K, Anyiam O, Tan T. Cracking the combination: Gut hormones for the treatment of obesity and diabetes. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(5):e12664.
8. Liu C, Zou Y, Qian H. GLP-1R agonists for the treatment of obesity: a patent review (2015-present). *Expert Opin Ther Pat*. 2020;30(10):781-94.
9. Cacciottolo TM, Evans K. Research in brief: Effective pharmacotherapy for the management of obesity. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e517-e8.
10. Jensterle M, Rizzo M, Haluzík M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2022;39(6):2452-67.
11. Tan Q, Akindehin SE, Orsso CE, Waldner RC, DiMarchi RD, Müller TD, et al. Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:838410.
12. Lau DCW, Batterham RL, le Roux CW. Pharmacological profile of once-weekly injectable semaglutide for chronic weight management. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(3):251-67.
13. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351.
14. Maselli DB, Camilleri M. Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1307:171-92.

15. Barrea L, Pugliese G, Muscogiuri G, Laudisio D, Colao A, Savastano S. New-generation anti-obesity drugs: naltrexone/bupropion and liraglutide. An update for endocrinologists and nutritionists. *Minerva Endocrinol.* 2020;45(2):127-37.
16. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clin Pharmacol.* 2021;13:53-60.
17. Peradze N, Farr OM, Perakakis N, Lázaro I, Sala-Vila A, Mantzoros CS. Short-term treatment with high dose liraglutide improves lipid and lipoprotein profile and changes hormonal mediators of lipid metabolism in obese patients with no overt type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, cross-over, double-blind clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):141.
18. Gorgojo-Martínez JJ, Basagoiti-Carreño B, Sanz-Velasco A, Serrano-Moreno C, Almodóvar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. *Int J Clin Pract.* 2019;73(11):e13399.
19. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2019;19(3):2591-9.
20. Piantanida E, Gallo D, Tanda ML. Liraglutide is an effective drug for the treatment of obesity also in real life. *J Endocrinol Invest.* 43. Italy2020. p. 1827-8.
21. Ferrari F, Fierabracci P, Salvetti G, Jaccheri R, Vitti J, Scartabelli G, et al. Weight loss effect of liraglutide in real-life: the experience of a single Italian obesity center. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(12):1779-85.
22. Haase CL, Serratore Achenbach MG, Lucrezi G, Jeswani N, Maurer S, Egermann U. Use of Liraglutide 3.0 mg for Weight Management in a Real-World Setting in Switzerland. *Obes Facts.* 2021;14(5):568-76.
23. Trenson L, Trenson S, van Nes F, Moyson C, Lannoo M, Deleus E, et al. Liraglutide for Weight Management in the Real World: Significant Weight Loss Even if the Maximal Daily Dose Is Not Achieved. *Obes Facts.* 2022;15(1):83-9.
24. Lundgren JR, Janus C, Jensen SBK, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy Weight Loss Maintenance with Exercise, Liraglutide, or Both Combined. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1719-30.
25. Wharton S, Kuk JL, Luszczynski M, Kamran E, Christensen RAG. Liraglutide 3.0 mg for the management of insufficient weight loss or excessive weight regain post-bariatric surgery. *Clin Obes.* 2019;9(4):e12323.
26. Halawi H, Khemani D, Eckert D, O'Neill J, Kadouh H, Grothe K, et al. Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):890-9.

27. Phillips A, Clements JN. Clinical review of subcutaneous semaglutide for obesity. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(2):184-93.
28. Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med.* 2022;70(1):5-13.
29. Wharton S, Calanna S, Davies M, Dicker D, Goldman B, Lingvay I, et al. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):94-105.
30. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(14):1414-25.
31. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
32. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;325(14):1403-13.
33. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(3):754-62.
34. Wilding JPH, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1553-64.
35. Kauffman RP. In overweight or obesity without diabetes, weekly semaglutide vs. daily liraglutide increased weight loss at 68 wk. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):Jc56.
36. Wilding JPH. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia.* 2018;61(2):265-72.
37. Hasanzad M, Sarhangi N, Nikfar S, Ostad SN, Aghaei Meybodi HR. A narrative review of current trends in liraglutide: insights into the unmet needs in management of type 2 diabetes and obesity. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1863-72.
38. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and β -Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1556-64.

39. Will S, Hornigold DC, Baker DJ, Coghlan MP, Mesquita M, Trevaskis JL, et al. Gut check on diabetes: leveraging gut mechanisms for the treatment of type 2 diabetes and obesity. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:10-5.
40. Page LC, Freemark M. Role of GLP-1 Receptor Agonists in Pediatric Obesity: Benefits, Risks, and Approaches to Patient Selection. *Curr Obes Rep.* 2020;9(4):391-401.
41. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2117-28.
42. Brady C, Shaikh MG. Liraglutide does not provide sustainable results for weight improvement in adolescents with obesity. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2022;107(3):232.